

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ II

EDİTÖR

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK



IKSAD
Publishing House

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ II

EDİTÖR

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK

YAZARLAR

Prof. Dr. Fulya TAŞÇI

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

Doç. Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY

Dr. Öğr. Üyesi Hazel ÇELİK GÜZEL

Uz. Dr. Füsun GÖZEN

Dr .Kürşat YEMEZ

Op. Dr. Metin KILIÇ

Öğr. Gör. Nurcan CONTARLI

Arş. Gör. Ecz. Hasan MEMİŞ

Arş. Gör. Ecz. Ahmet ÇAKIR

Çiler ÇOKAN DÖNMEZ

Şule MUTLU

Elif AYDIN



Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©

ISBN: 978-625-367-131-0

Cover Design: İbrahim KAYA

June / 2023

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK.....1

BÖLÜM 1

GERİYATRİK HASTALAR VE GÜNÜBİRLİK ANESTEZİ

Uz. Dr. Füsun GÖZEN3

BÖLÜM 2

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Dr. Kürşat YEMEZ39

BÖLÜM 3

MENOPOZ DÖNEMİNDE JİNEKOLOJİK KANSERLERİN ÖNEMİ

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ55

BÖLÜM 4

OKSİDATİF STRES VE DİŞİ ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ OLUMLU ETKİLERİ

Doç. Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY

Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY79

BÖLÜM 5

MULTİPLE SKLEROZ'DA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Öğr. Gör. Nurcan CONTARLI

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR95

BÖLÜM 6

YETİŞKİNLERDE İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN YÖNETİMİ

Arş. Gör. Ecz. Hasan MEMİŞ

Arş. Gör. Ecz. Ahmet ÇAKIR125

BÖLÜM 7
POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE BESLENME İLE
İLİŞKİSİ

Diyetisyen Şule MUTLU
Prof. Dr. Fulya TAŞÇI143

BÖLÜM 8
PEYRONİE HASTALIĞI

Op. Dr. Metin KILIÇ199

BÖLÜM 9
LEGİONELLA PNEUMOPHİLA PATOGENEZİ

Elif AYDIN213

BÖLÜM 10
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM
DİSFONKSİYONUNDA YUTMA
PROBLEMLERİ: FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMI

Dr. Öğr. Üyesi Hazel ÇELİK GÜZEL243

ÖN SÖZ

Her alanda olduğu gibi bilimsel konularda da yenilenme, farklı bakış açıları ve bilginin doğrulanmasının yanında bilginin yanlışlanması da çok önem kazanmaya başlamıştır. Dünyanın önde gelen ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de bilim insanları konulara farklı bakış açıları ile ele alarak en doğru bilgiye ulaşmak amaçlanmaktadır. Bilimin her alanında olduğu gibi özellikle sağlık alanındaki hızlı gelişmeler ve değişimler tıp ve sağlık bilimleri alanında çalışmaların interdisipliner ve multidisipliner yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Dünyada olduğu gibi Ülkemizde de multidisipliner ve hatta interdisipliner bakış açılarıyla çalışmaların ele alınması giderek önem kazanmaktadır. Üniversitelerde fakülteler ve bilim enstitüleri çift ana dal, yan dal gibi multidisipliner programlar açmaktadır. Yapılan çalışmaları sunmak ve farkındalığı arttırmak için bilimsel toplantı ve kongreler düzenlemektedir. Bu bağlamda oksidatif strese kanser ve tedavi yöntemlerine kadar değişen farklı alanlardaki konuları bir araya getirerek ortak bir kitap haline getirilmesine katkı sunan bilim insanlarını kutluyorum.

Deprem, sel baskını gibi tüm olumsuz şartlara rağmen kitabın oluşturulmasında emeği geçen tüm bilim insanlarına ve her türlü desteği veren İKSAD yayın evi ekibine şükranlarımı sunarım.

Birbirinden kıymetli çalışmaların ele alındığı bu güzel kitabımızı bilim dünyasının ve okurlarımızın hizmetine sunmaktan mutluluk duyuyoruz.

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK

BÖLÜM 1

GERİYATRİK HASTALAR VE GÜNÜBİRLİK ANESTEZİ

Uz. Dr. Füsun GÖZEN¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye. fusungozen@gmail.com, ORCID ID:0000000242197863

GİRİŞ

Gün geçtikçe artan dünya nüfusunda yaşlı sayısının ve genel nüfus içindeki oranının artışı yaşlanan dünyanın aynası gibidir. Eskiden sadece gelişmiş ülkelerin sorunu olarak görülen bu durum, günümüzde gelişmemiş ülkelerin de yaşadığı ve yaşayacağı sıkıntılı sürecin habercisidir. Dünya genelinde 65 yaş ve üstü nüfusun tırmanıcı artışı; iş gücü, üretkenlik, doğurganlık, sosyoekonomik kalkınma anlamında katkı sağlayan genç ve dinamik nüfusun artışına oranla daha hızlıdır (OECD, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 raporunda; 2015 yılında 900 milyon olan 60 yaş üstü nüfusun, 2050 yılında 2 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (Division, 2018).

Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2023 verilerine göre, yaşlı nüfus son 5 yılda; %22 artmış, genel nüfus içindeki oranı ise %8,5'dan %9,9'a yükselmiştir (TÜİK, 2023).

Yaş ortalamasının gittikçe yükselmesi, hastalarda artmış yaşam beklentisi ve bilinçlenme, sağlık hizmeti talebinin artmasına yol açmakta, bu da doktorların karşılaştıkları geriatrik hasta sayısını arttırmaktadır (Lutz et al., 2008). Yaşlı hastalar zamanla oluşan organ ve sistem fonksiyonlarında azalmanın yanı sıra, bir veya daha çok ek hastalığa da ev sahipliği yaparlar (Clegg et al., 2013; Thurmann, 2020).

Geriatrik hastalarda; azalmış fonksiyonel kapasite, çoklu komorbidite varlığı, kognitif bozukluklar, cerrahi ve anesteziye azalmış tolerans, artmış kırılabilirlik seviyeleri vb. sebeplerden dolayı perioperatif morbidite ve mortalite riski artmaktadır. Bu artış hem ameliyathane hem de gününbirlik işlem alanları için geçerlidir (Allen et al., 2015; Okocha et al., 2019).

Gününbirlik Cerrahilerin Tercih Sebepleri

Yaşlı hastalarda artmış mortalite ve morbidite risklerini azaltmak için; riskli invaziv cerrahiler yerine daha risksiz girişimsel işlemler tercih edilmeli, daha hafif, kontrollü bir anestezi sağlanmalı, hastanede kalış süresi kısa tutularak hastane koşullarının getireceği enfeksiyon gibi olumsuzluklar engellenmelidir. Bu gereksinim geriatrik hasta grubunda gününbirlik işlemlerin daha çok tercih edilmesine sebep olmuştur. Bu bilgiler anesteziistlerin ameliyathane dışı alanlarda, daha fazla yaşlı hastayla karşılaşması ve ek hastalıklarına hakim olması anlamına gelmektedir.

Günübirlik girişimler maliyet ve yatak bakımından avantaj sağladığı gibi, kognitif kısıtlı geriatrik hastaların bakım destek konusunda ihtiyaç duydukları yakınlarından ve alışık oldukları yaşam alanlarından ayrılma travmasını da engellemekte, daha hızlı iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Bettelli, 2010; Mathews DM, 2008). Ayaktan tedavi ortamları yaşlı hastalarda sık görülen ve hastanede yatışla kötüye giden bilişsel fonksiyonlar açısından da daha avantajlıdır (Awada et al., 2019; Petersen et al., 2017).

Eskiden yaşları ve ek hastalıkları nedeniyle yolun sonuna geldiği düşünülen geriatrik hastaların, günümüzde birçok kez ameliyat olarak günlük yaşamlarına dönebildikleri görülmektedir.

Anestezistler için deplasman olarak değerlendirilebilecek ameliyathane dışı anestezi ortamlarının kendine has zorlukları vardır. Yüksek riskli geriatrik hastalara bu alanlarda güvenli bir anestezi sunmak ayrı bir bilgi ve tecrübe gerektirmektedir. Günübirlik çalışma alanları zamanla geliştirilmeye çalışılmaktaysa da; geleneksel ameliyathanelerden uzak, yabancı bir çalışma ortamı, belirli olmayan ve değişikliğe açık vaka planlamaları, yetersiz personel sayısı, yetersiz anestezi ekipmanı, sabit olmayan çalışan kadrosu gibi nedenlerden dolayı anestezistler için zorlu çalışma alanlarıdır (Youn et al., 2015).

Geriatrik Hastalara Bakış

Yaşlanma; organ ve sistemlerde zamanla artan, ilerleyici fonksiyon kaybı, fiziksel gerileme ve strese dayanıklılıkta azalma ile karakterizedir (Clegg et al., 2013). Yaşlanma süreci bireysel farklılıklar içerir. Hatta aynı bireyin organları arasında bile farklıdır. Bireysel farklılıklar sebebiyle yaşlı hastalarda, genç hastalardaki gibi genelleme yapmak yanlış olur (Kam P, 2015).

Geriatrik hastalarda hastanın; uygulanacak cerrahi ya da girişimsel işlem, seçilecek anestezi yöntemi, mevcut tıbbi durum, fiziksel, sosyal koşullar açısından bir bütün olarak değerlendirilmesi, sadece kronolojik yaşa odaklanılmaması gerekir (Bettelli, 2010; Mathews DM, 2008; Sieber F, 2015).

Yaşlanmaya ve sahip oldukları ek hastalıklara bağlı büyük varyasyonlar içeren geriatrik hastaların günübirlik işlemlerinde; preoperatif ayrıntılı değerlendirme ile beklenen riskleri (cerrahi, anestezik, medikal, fiziksel, fonksiyonel) öngören anestezi uzmanları hasta yönetimini planlamalı, riskleri minimize etmek için gerekli önlemleri almalıdır (Gupta, 2004;

Mathews DM, 2008). İşlem öncesi önlem amaçlı çeşitli prosedürlerin uygulanmasıyla geriatrik yaş grubu için en uygun koşullar sağlanmaya çalışılır (McGory et al., 2009; Shnaider & Chung, 2006).

Geriatrik hastaların yaşlanmaya ve sahip oldukları ek hastalıklara ilaveten, ilaçlara hassasiyeti ve farklı yanıtları da günlük pratiği zorlaştıran etmenlerdendir (Kam P, 2015; Mathews DM, 2008; S, 2001; Sieber F, 2015).

Elektif şartlarda gerçekleştirilen, minimal invaziv cerrahilerin hepsi günübürlük şartlarda uygulanabilir (Aurini & White, 2014; Bettelli, 2010; Mathews DM, 2008).

Geriatrik hastalar için günübürlük cerrahinin birçok avantajı olsa da labil kliniğe sahip hastalar bu koşullarda opere edilmemelidir (Bettelli, 2010; Mathews DM, 2008).

Yaşlanmanın Sistemlere Etkileri

Geriatrik yaş grubundaki azalmış fonksiyonel kapasite, hastalık ya da cerrahi stresle, sağlıklı bireylerde bile tehlike sınırına gelebilir. Fizyolojik değişim, anesteziğe hassasiyeti arttırdığından, bu yaş grubunu anesteziğe ayıran özellikli kılar (Akhtar, 2018; Rivera & Antognini, 2009).

Sinir Sistemi

Santral ve periferik sinir sistemindeki değişiklikler ve myelin kılıfta azalma, ağrı algısının değişmesine, ağrı eşliğinin yükselmesine sebep olmaktadır (Gibson & Farrell, 2004; Verdu et al., 2000). Bu değişiklikler ağrı semptomu olan (peritonit, apandisit gibi) kliniklerin tanı almasını geciktirebilir. Kullanılan ilaçların ve anestezi ajanlarının farmakodinamiği etkilenir (Kim, 2020).

Yaşla beyin kütleğinde, nöron sayısında, nörotransmitter miktarında azalma ve algılayıcı reseptörlerde down regülasyon meydana gelir (Peters, 2006). Tüm intravenöz anestezi ilaçlara duyarlılık artmıştır (Kim, 2020). İnhaler anestezi ajanlarının Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAC)'unda azalma vardır. İnhaler ajanların depresan etkisine duyarlılık artar (Nickalls & Mapleson, 2003). Kolinerjik reseptör duyarlılığının azalması antikolinerjikle duyarlılığı artırır (Peters, 2006). Hiperkapni ve hipoksiye sekonder refleks ventilatuar yanıt azalmıştır (Irwin et al., 2019). Bu sebeple inhalasyon ajanları, opioidler, benzodiazepinler gibi anestezi ajanlarının solunum depresan etkisine duyarlılık artmıştır (Karayiannakis et al., 1996; Lawrence et al., 2006). Sinir liflerinin sayısı ve ileti hızı yaşla azaldığından santral ve periferik

sinir sistemi üzerinde depresan etkili ilaçlara duyarlılık artar (Aurini & White, 2014; Kam P, 2015).

Geriatrik hastalarda serebral kan akımında azalma, kortekste belirgin olmak üzere nöron kaybı, nörotransmitter sentezinde ve reseptör duyarlılığında düşüş, beyin kitlesinde azalma gibi birçok nedenden ötürü kognitif fonksiyonlar geriler. Postoperatif deliryum ve bilişsel disfonksiyonlar yaşlılarda sık görülür (Silverstein et al., 2007).

Yaşla dejenerasyona bağlı görme ve duyma gibi nörosensöriyel yetilerdeki azalmaya bağlı iletişim sorunları da bilişsel bozuklukları destekler. Yaşlı hastalarda deliryum, başlangıçta olmasa da araya giren enfeksiyon, ağrı, ameliyat, demans, ilaç, yoğun bakım gibi alt yapıyı destekleyen sebeplerle tetiklenebilir. Anestezi uzmanları deliryum bulgularını tanımalı ve önlenebilir sebeplerine karşı uyanık olmalıdır. Her yaşlı hastada demans gelişimi görülmesi de sık görülen demansın bulguları anestezi uzmanları tarafından tanınmalıdır (Sieber F, 2015).

Kardiyovasküler Sistem

Yaşla damar yapılarının elastikiyetinin azalması, sistemik vasküler resistans artışı, sol ventrikül hipertrofisi, fibröz doku artışına sekonder myokardiyal tonusta artma görülür. Myokard sertleşmesine sekonder gelişen diyastolik disfonksiyon, 65 yaş üstü konjestif kalp yetmezliği tanısı alan hastaların, %50'sinde mevcuttur (Groban, 2005; Groban & Butterworth, 2006; Phillip et al., 2003; Rooke, 2003).

Vasküler ve otonom değişiklikler ve yaşa bağlı fonksiyonel kayıplar anestezi ilaçlara yanıt etkiler (Das et al., 2010; Irwin et al., 2019; Rooke, 2003). Vasküler resistans artışı kronik hipertansiyona yol açar. Yaşlı hastalarda sık görülen intraoperatif hemodinamik dalgalanmalar; anestezi ajanlar, nöroaksiyel bloklar ve bazı cerrahi tekniklerle indüklenebilir (Das et al., 2010; Rooke, 2003).

Otonom sistemde reseptör sayısı azalmadığı halde, beta reseptör yanıtının bozulması, katekolaminergik reseptörlerde down regülasyon gelişmesi; katekolaminlere ya da semptomimetik ilaçlara inotrop yanıtı azaltır. Bu nedenle geriatrik hastalarda hipotansiyona sekonder refleks taşikardik yanıt sınırlıdır. Sıvı açığı tolere edilemez. Kalbin kompensasyon kapasitesi düşüktür (Aurini & White, 2014; Bettelli, 2010; Kam P, 2015; Mathews DM, 2008).

Yaşlılıkta kalp dokusunda fibrozis artışı, kas doku azalması, atriyoventriküler iletim yollarının artan yağ dokusu içerisinde kalması, sekonder ileti aksamaları ve ritm problemlerine neden olmaktadır. Kalp debisi 25’li yaşlarda 6,5 L/dk iken, 80’li yaşlarda 3,8 L/dk ya düşer, dolaşım zamanı da %33 uzar (Kam P, 2015; Mathews DM, 2008; Sieber F, 2015).

Kalp kalsifikasyon artışı, aort stenozu gibi kapak hastalıklarına yol açabilir.

Solunum Sistemi

Yaşa bağlı göğüs duvarında rijidite artışı, alveoler elastikiyetin azalması, ölü boşluğun artması, ventilasyon perfüzyon oranının bozulması, zorlu ekspiratuar hacim, vital kapasite artışı gibi değişiklikler görülebilir. Bu nedenle yaşlı hastalar postoperatif dönemde solunumsal problemleri daha sık yaşarlar.

Distal hava yolları kollabe olarak alveolekapiller membrandan difüzyonu engeller. Bu nedenle yaşlı hastalarda arterial kanda parsiyel oksijen basıncı düşük, parsiyel karbondioksit basıncı yüksektir (Bettelli, 2010). Yaşlı hastalarda reseptörlerin duyarlılığını yitirmesi sebebiyle; arterial oksijen düzeyinin düşmesi ve karbondioksit düzeyinin artmasına sekonder ventilatuar cevap azalmıştır (Hedenstierna et al., 2019; Irwin et al., 2019; Sprung et al., 2006; Tran et al., 2018).

Geriatrik popülasyonda tanı almamış kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve obstrüktif uyku apnesi sık gözlenir (Irwin et al., 2019).

Yaşlı hastalar, anestezinin her döneminde solunum depresyonuna yatkındır. Opioidler, inhalasyon ajanları, benzodiazepinlerin etkisiyle abartılı solunum yetmezliği gelişebilir (Hasukic et al., 2002; Karayiannakis et al., 1996; Lawrence et al., 2006; Smetana et al., 2006).

Yaşla birlikte ya da diabet gibi hastalıkların varlığında gelişen otonom nöropati geriatrik hastalarda sık görülür. Gastrik boşalma süresini uzatarak, anestezi altında mide içeriğinin aspirasyonuna neden olabilir. Yine yaşlanmaya sekonder yutma, öğürme gibi koruyucu reflekslerin zayıflaması da aspirasyona katkıda bulunur (Marik & Kaplan, 2003).

Renal Sistem

Böbrekte nefron kaybı 75 yaş civarı %50 düzeyine ulaşmakta, kortikal bölgede daha fazla olmak kaydıyla böbrek kütlesi azalmaktadır.

Kortikal kanlanmanın yaşlılığa bağlı kardiyak debi düşüşüyle azalması glomeruler filtrasyonu azaltır. Medullada gelişen glomerüler skleroz böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunur. Distal tübüllerin idrarı konsantre etme yeteneği bozulur. Nefron sayısı azaldığından her nefronun atması gereken sodyum miktarı artar. Renin anjiyotensin aldosteron aksındaki işleyişin yaşla bozulması nedeniyle, sıvı elektrolit dengesizliği ve hiperkalemi riski artar (Kam P, 2015; Mathews DM, 2008). Bu sebeple yaşlı hastalar volüm kaybına ya da yüklenmelere duyarlıdır.

Geriatrik hastada kas kütlesi az olduğundan kreatinin üretimi düşer. Böylece %50 azalan kreatin klirensi dengelenerek serum düzeyi sabit kalır. Laboratuvar değerlerinde çok hafif artışlar dahi yaşlı hastada uyarıcıdır (Bettelli, 2010). Diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar ya da prostat hiperplazisi gibi obstrüktif patolojiler akla gelmelidir.

Hepatik Sistem

Karaciğer kütlesi de yaşla azalır. Kanlanmanın azalmasıyla ilaç metabolizmasının vazgeçilmez parçası olan enzim sistemlerinin aktivitesi düşer. İlaç metabolizmasının azalmasıyla istenmeyen yan etkiler, uzamış etkiler gündeme gelir (Akhtar, 2018; McLean & Le Couteur, 2004; Shafer, 2000).

Ayrıca azalmış albümin seviyeleri gününbirlik anesteziye çok kullanılan ve proteine bağlanma oranı yüksek olan propofolün serbest konsantrasyonunu artırır (Akhtar, 2018).

Pankreas dokusunun kanlanmasının azalması, fibrozisteki artışla diyabet riski artar.

Sık Görülen Ek Hastalıklar

Geriatrik hastalardaki tek sorun organ ve sistemlerin zamana bağlı dejenerasyonu değil bir veya daha fazla sistemik hastalığın tabloya eklenmesidir. Ek hastalıkların varlığı anestezi yönetimini ve ameliyatı etkiler. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, diyabet, dejeneratif artritler, romatoid artrit olarak sıralanabilir (Bettelli, 2010; Sieber F, 2015).

Kardiyak hastalıkların yaşla arttığı gösterilmiştir. Preoperatif risk değerlendirilmesi sırasında kardiyak sorunların oluşturacağı riskin de hesaplanarak göz önünde bulundurulması gerekir (Bettelli, 2010; Task Force

for Preoperative Cardiac Risk et al., 2009). Ciddi risk içermesi nedeniyle orta ve ağır kalp yetmezliği, ciddi aort stenozu günübirlik cerrahi için uygun görülmez (Bettelli, 2010; Mathews DM, 2008).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hipertansiyon ve koroner arter hastalığından sonra üçüncü sırayı alır. Postoperatif komplikasyon nedenleri arasında üst sıralardadır (Mascarenhas et al., 2010). Yaşlı hastalarda preoperatif dönemde başlanan inhaler tedaviler ve solunum fizyoterapileri ile KOA nedeni solunumsal komplikasyonlar azaltılır. Solunum yolu enfeksiyonu, aşırı sekresyon ve kardiyak komorbidite birlikteliğinde günübirlik işlem iptal edilmelidir (Bettelli, 2010).

Diabetli hastalarda preoperatif kan şekeri regülasyonunun sağlanması; ozmotik diürez ve sıvı elektrolit imbalansına bağlı komplikasyon riskini azaltır (Bettelli, 2010).

1)Preoperatif Dönem

Günübirlik işlem uygulanan geriatrik hastaların aynı gün içinde taburculuk işlemine uygun hale gelmeleri için preoperatif planlamanın yapılması ve uygulanması oldukça önemlidir. Yaşlı hastalarda anestezinin özellikli olma nedenleri; organlardaki majör fonksiyon değişiklikleri, komorbiditeler, ilaç etkileşimleri ve ilaçlara olan yanıtın değişmesidir (Kam P, 2015; Mathews DM, 2008; S, 2001; Sieber F, 2015). Dekompanse ve unstabil hastalar günübirlik işlemler için uygun değildir (Bettelli, 2010).

Preoperatif planlama yapabilmek için hastanın bütün tıbbi özelliklerine, kullandığı ilaçlara ve geçmiş hikayesine hakim olmak gerekir (Griffiths et al., 2014).

Risk Faktörleri

Yaşlanma hızı ve süreci her hasta için farklı işler (Sabharwal et al., 2015). Artan yaşla birlikte komorbiditelerin de arttığı birçok çalışmayla gösterilmiş olsa da 65 yaş üzerindeki birçok hasta oldukça iyi durumdadır (WHO, 2015). Bu sebeple geriatrik hastalarda, preoperatif risk düzeyi değerlendirilirken sadece yaşa odaklanmak yanlış olur.

Geriatrik hastaların organ ve sistemlerindeki zamanla artan fonksiyon kayıpları, ek hastalıkları, kırılabilirlik durumları birbirinden farklıdır.

Kırılabilirlik; birçok organ ve sistemdeki fizyolojik rezerv ve işlevdeki azalmadan kaynaklanan ve strese karşı artan bir savunmasızlık durumudur

(Fried et al., 2001). Geriatrik hastalardaki mortalite ve morbidite oranları yaştan çok kırılgenlikle ilişkilendirilmiştir (Collard et al., 2012; Makary et al., 2010). Bu sebeple kırılgenliğin değeriendirilmesi risk açısından yol göstericidir. Birçok kırılgenlik ölçeği mevcutsa da birbirine üstünlükleri gösterilememiştir (Dent et al., 2016). Kırılgenlik testlerinde; yürüme hızı, yürüme mesafesi, kavrama gücü, bağımlılık, kilo kaybı, ek hastalıkların sayısı vb belirteçler kullanılır. Kırılgenlik değeriendirilmesinde en sık kullanılan, Klinik Kırılgenlik Ölçeđidir. Bu ölçeekte hastalar klinik durumlarına göre 8 gruba ayrılmaktadır (Dent et al., 2016; Rockwood et al., 2005).

Preoperatif mortalite ve morbidite değeriendirmesinde en yaygın kullanılan yöntem Amerikan Anestezistler Derneği'nin (American Society of Anaesthesiologists = ASA) ASA sınıflamasıdır (Wolters et al., 1996).

Fonksiyonel kapasitenin değeriendirilmesinde Task'ın Metabolik Ekiyalan Testi (MET) kullanılabilirse de bu testin geriatrik yaş grubunda uygulanması motor ve bilişsel bozukluklar nedeniyle uygun olmayabilir (Task Force for Preoperative Cardiac Risk et al., 2009; Wiklund et al., 2001).

Yapılan çalışmalarda preoperatif istenmeyen kilo kaybı, kan ve ürünlerinin transfüzyonu, çoklu komorbidite varlığı, mortalite ve morbidite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Fried et al., 2014).

Yaşlıların çoğunda fazlaca ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. Geriatrik popülasyonun ¼ ünde 5-8 arası ilaç kullanımını saptanmıştır (Walckiers et al., 2015). Uygunsuz ilaç kullanımını saptamaya yönelik kriterler geliştirilmiştir (By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, 2019; De Hert et al., 2018).

Yaşlı hastalarda, sık rastlanan tıkalıcı damar hastalıkları ya da atriyal fibrilasyon gibi risk oluşturan hastalıklar nedeniyle antitrombotik kullanımı mevcuttur. Hastanın kanama riski ve tekrar tromboz oluşumu arasındaki hassas denge göz önünde bulundurularak bu ilaçlarla ilgili, devamlı ya da geçici süre ara verme kararı alınabilir. Yaşlı hastalarda; reçetesiz satılan ürünler ve herbal desteklerin kullanımı sık olduğundan anestezistlerin bu konuda sorgulayıcı olması gerekir (Mathews DM, 2008; Smith & Jackson, 2010).

Günübirlik işlemlerde, ciddi anksiyetesi olan hastalar dışında premedikasyona ihtiyaç duyulmaz. Premedikasyon amaçlı kullanılan

anksiyolitik kullanımının postoperatif deliryum riskini arttırdığı saptanmıştır (Clegg & Young, 2011).

Yaşlı hastalarda nutrisyonel sorunlar siktir (Agarwal et al., 2013). Malnütrisyon, enfeksiyon ve hastanede kalışın uzaması gibi etkilerle komplikasyon riskini artırır (van Stijn et al., 2013). Ciddi malnütrisyonu olan hastalar için günübirlik taburculuk uygun görülmez (Rubenstein et al., 2001).

Yaşlı Yetişkinlerle İletişim

Geriatrik yaş grubunda bilişsel fonksiyon bozukluklarına sık rastlandığından, işlem içeriğiyle alakalı bilgilendirme, bilgilendirilmiş onam alma sırasında uyarılara uygun yanıt verebilme oldukça önemlidir. Demansif hastalar bu konuda sıkıntı duyacağından günübirlik işlemlerde, hasta yakınlarından destek alınmalıdır (Aceto et al., 2020).

Klinik Muayene ve Testler

Geriatrik hastalarda zor hava yolu beklentisi artmıştır (Johnson et al., 2015). Zor hava yolu tahmininde en pratik yöntem basitleştirilmiş hava yolu risk indeksidir. Hastanın daha önceki anestezi ve entübasyon deneyimleri de yol gösterici olduğundan sorgulanmalıdır.

Yaşlı hastalarda sık görülen post operatif deliryum; morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (Petersen et al., 2017). Hastalardaki bilişsel bozukluk, depresyon, malnütrisyon, ağrı, ileri yaş, kırılgnalık gibi parametreler deliryum açısından risk faktörüdür (American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older, 2015; Persico et al., 2018). Günübirlik işlemlerde deliryum olasılığı düşüktür (Aya et al., 2019).

Yaşlı hastalarda küçük girişimlerden önce; akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG), tam kan çalışması gibi rutin testlerin gerekli olmadığı gösterilmiştir (Committee on et al., 2012; Liu et al., 2002; Smetana & Macpherson, 2003). American College of Surgeons/American Geriatrics Society'nin kılavuzuna göre istenmesi uygun görülen testler; hemoglobinin, renal fonksiyon testleri, albümin olarak belirlenmiştir (Chow et al., 2012).

Hastanın tıbbi muayenesi ve ek hastalıklarına göre ek test istemine gidilebilir.

Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, bilinen kalp hastalığı varlığında ya da orta/yüksek riskli kardiyak

cerrahilerde elektrokardiyogram (EKG) istemi yapılmalıdır (Fleisher et al., 2014). Yaş faktörü EKG istemi için tek başına yeterli değildir (Committee on et al., 2012). Bazı geleneksel klavuzlarda 55 yaş üstündeki hastalarda rutin EKG istemi desteklenmektedir. Bunun sebebi geriatrik hastalarda preoperatif EKG değişikliği oranının yüksek olmasıdır (Gold et al., 1992; Goldberger & O'Konski, 1986; Liu et al., 2002).

Toraks dışı elektif cerrahi geçirecek hastalarda rutin akciğer grafisi gereksiz görülmektedir (Committee on et al., 2012). Klinik semptomları olan kalp ve akciğer hastalarında ise son 6 aylık periyota ait akciğer grafisi yeterlidir.

Malnütrisyon ve renal disfonksiyona sıkça rastlanan, yüksek kırılgenlik oranına sahip geriatrik hastalar, kronik karaciğer hastaları ya da diğer kronik hastalığı olanlar için orta yüksek riskli cerrahi öncesi kreatinin ve albümin ölçülebilir (Chow et al., 2012).

Hastaların, ambulator cerrahiye uygunluklarına ayrıntılı klinik değerlendirme ile karar verilir. ASA sınıfı < IV, CSF < orta, aktif enfeksiyonu (-), Body Mass Index (BMI) \leq 40 kg/m², OSA (-), son 6 ay içinde kardiyovasküler veya serebrovasküler olay geçmişi olmayan hastalar gününbirlik işlem için uygun görülür. Ambulator cerrahiye uygun görülen hastalarda açlık süresi katı gıdalar için 6 saat iken berrak sıvılar için 2 saattir (Ljungqvist & Soreide, 2003).

2)İntraoperatif Dönem

Peroperatif dönemde hastanın, ambulator ortam koşulları ve gününbirlik taburculuğa hızla uyum sağlamasının gerekliliği hatırlanmalıdır. Ambulator ortamda cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokollerinin (ERAS) kullanımı ile hastanın erken taburcu olması sağlanır (Giannarini et al., 2019; Parrish et al., 2018).

Yaşlı hastalarda ameliyat sırasında basınç nedeniyle zarar görecektir anatomik bölgeler ve sınırlar korunmalıdır (Kam P, 2015; Singh PM, 2015). Dejeneratif eklem sorunları olduğundan, boyun pozisyonu damarsal yapılara bası uygulamayacak şekilde desteklenmelidir (Kam P, 2015).

Vasküler fragilite sebebiyle intavenöz müdahaleler zorlaşmakta, basınç ektravazasyona neden olmaktadır. Bu nedenle girişim noktaları göz önünde kalmalıdır. Cilt, senil atrofi nedeniyle, flaster, elektrot, periferik sinir stimülatöründen kolay zarar görür (Kam P, 2015; Sieber F, 2015).

Geriatrik yaş grubunda üst hava yolu koruyucu reflekslerinin yaşla zayıflaması, kas yapının deformasyonuna bağlı herniler nedeniyle artmış rejurjitasyon ve yüksek aspirasyon riski bulunmaktadır (Bettelli, 2010).

Hava Yolu Yönetimi

Yaşlılarda non invaziv maske ventilasyonu sırasında; diş kaybı, yanaklarda yağ kaybı, protez gibi sebeplerle yüze uyum sorunu yaşanabildiğinden maske çevresi boşluklar, spançlarla desteklenmelidir (Kam P, 2015).

Endotrakeal tüp ya da laringeal maske (LMA) gibi ventilasyon enstrümanları kıyaslandığında LMA'nın avantaj sağladığı görülmüştür (McNarry & Patel, 2017). Birçok çalışmada LMA'nın; ses kısıklığı, laringospazm, disfoni, öksürük, disfaji, boğaz ağrısı gibi istenmeyen etkiler bakımından endotrakeal tüpten üstün olduğu gösterilmiştir (Park et al., 2016; Yu & Beirne, 2010). LMA kullanılan hastalarda anestezi indüksiyonunun daha kısa sürdüğü ve daha hızlı taburculuk sağlandığı saptanmıştır (Hartmann et al., 2004).

Anestezi Yöntemi Seçimi

Günübirlik cerrahi işlemlerde genel, rejyonel, lokal, sedasyon anesteziyelerinin hepsi kullanılabilir. Geriatrik yaş grubunda kullanılan anestezi tekniklerinin (genel ya da rejyonel anestezi) ve ilaçların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Altın standart bir uygulama mevcut değildir. Seçilen anestezi tekniği ve kullanılan anestezik ajan ne olursa olsun bireysel cevaba göre doz azaltılması, uygulama süresinin titrasyonla zamana yayılması uygun görülmüştür (Bettelli, 2010; Mohanty et al., 2016; Sieber F, 2015).

Rejyonel anestezinin; 30 günlük mortalite oranını etkilememek kaydıyla pulmoner komplikasyon, tekrarlayan hospitalizasyon, hastanede kalış süresini ve hastane içi mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (Chen et al., 2019; Van Waesberghe et al., 2017).

Günübirlik girişimlerde ayaktan taburculuk süresi bakımından genel ve rejyonel anestezi arasında fark saptanmamıştır (Liu et al., 2005). Rejyonel anestezinin doğası gereği işlem sonrası ağrı skorunu azaltarak hasta memnuniyetine katkı sağladığı ancak postoperatif bilişsel disfonksiyon gelişiminde etkisinin şüpheli olduğu gösterilmiştir (Evered et al., 2018). Bazı çalışmalarda rejyonel anestezinin tercih edilebileceği belirtilse de

komorbiditelerin sayısı ve anesteziğin deneyimi daha önemlidir (Desai et al., 2018; Luger et al., 2010).

Genel Anestezi

Hasta yaşı genel anestezi için bir engel oluşturmaz. Ancak genel anestezi komplikasyonlarının yaşlı hastada daha çok görüldüğü bilinmektedir (Fischer, 2010).

Yaşlılarda sık görülen postoperatif konfüzyonun genel anestezide diğerlerine göre daha sık görüldüğü ancak bunun işlemin gününbirlik koşullarda yapılmasıyla dengelenebileceği gösterilmiştir (Liu et al., 2005; Rasmussen et al., 2003).

Genel anestezi sonrası bulantı ve ağrı, geriatrik hastada gençlere oranla daha az görülmektedir (Mathews DM, 2008).

Geriatrik hastalarda tüm anesteziğin doz azaltılmasına gidilmelidir (Aurini & White, 2014; Mathews DM, 2008; Sieber F, 2015).

Gününbirlik cerrahide inhalasyon ajanlarının birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir (Pakpirom et al., 2016; White et al., 2009). İnhalasyon ajanlarının (sevofluran, izofluran, desfluran) her dekatta minimal alveolar konsantrasyonu %6 azaldığından, yaşlı hastada etkinliği yüksektir (Cooter et al., 2020; Mapleson, 1996).

Desfluranın yaşlı hastalarda deliryuma sebep olduğu saptanmıştır (Kinjo et al., 2019). Sevofluran ve desfluran ile sağlanan derin anestezide postoperatif konfüzyon bildirilmiştir

Geriatrik hastalar; gününbirlik anestezide en yaygın kullanılan propofolün kardiyovasküler depresan etkisine duyarlı olduklarından, indüksiyon ve idame dozları azaltılmalı ve yavaş uygulama yapılmalıdır (Bettelli, 2010; Schnider et al., 1999). Derlenme süresi; sevofluran anestezisinde, propofole göre daha hızlıysa da gününbirlik işlemlerde taburculuk süresini etkilemez (Parida & Badhe, 2014).

Trakeal entübasyon ihtiyacı ve abdominal cerrahi gibi optimal kas gevşemesine ihtiyaç duyulan operasyonlarda, nöromusküler blokerler kullanılmalıdır. Geriatrik hastalarda kas gevşeticilerin farmakokinetiği değiştiğinden vücutta eliminasyonu yavaşlar. Yaşlı hastalarda kas gevşetici etkisinin daha geç başlaması, daha uzun sürmesi, daha geç atılması bu sebeptendir (Kruijt Spanjer et al., 2011). Rezidüel nöromusküler etki; hava

yolu kollapsı, hipoksi, reentübasyon, pnömoni ve hospitalizasyon riskini artırır (Stankiewicz-Rudnicki, 2016). Nöromüsküler bloke edici ajanların kullanılmadığı ambulatuar işlemlerde üst solunum yolu yaralanmalarının arttığı saptanmıştır (Lundstrom et al., 2018). Depolarizan nöromusküler blokerler yerine Sugammadeks ile antagonize edilebilen, yan etki potansiyeli düşük nondepolarize kas gevşeticiler tercih edilir. Roküronyumunun etkisi Sugammadeks ile hızla antagonize edilebilir (McDonagh et al., 2011; Soto et al., 2016).

Anestezi indüksiyonunda düşük doz opioid kullanımı, hava yolu araçlarının yerleştirilmesine sekonder refleks hemodinamik dalgalanmayı azaltmaktadır (Mathews DM, 2008).

Spinal / Epidural Anestezi ve Periferik Sinir Blokları

Santral nöroaksiyel bloklarların geriatrik hastalarda daha potent olduğu ve yayılımının daha geniş olduğu bilinmektedir (Nishimura et al., 1959; Racle et al., 1988). Bu sebeple yaşlılarda % 30-50 oranında doz azaltılmasına gidilmektedir (Lin et al., 2019).

Rejyonel anestezi, hemodinamik instabilitenin sağlanması, ağrı sağaltımı, ilaç etkileşiminin minimize edilmesi ve ilaçlara bağlı sistemik yan etkilerin azaltılması açısından genel anesteziye oranla daha avantajlıdır (Lin et al., 2019).

Genel ve rejyonel anestezinin karşılaştırıldığı gününbirlik işlemlerde; santral nöroaksiyel ve periferik sinir bloklarının indüksiyon süresini uzattığı, buna karşın ağrıyı azaltarak opioid gereksinimini azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda santral nöroaksiyel bloğun post operatif bulantı ve kusmayı azaltmadığı, derlenme süresini uzattığı, periferik sinir bloğunun ise bulantı kusmayı azalttığı, taburculuğu geciktirdiği gösterilmiştir (Frank et al., 2000).

Çok kısa etkili lokal anesteziklerin, güçlü opioidlerle birlikte uygulanması, derlenme süresini kısaltarak hemodinamik instabiliteyi azaltmaktadır (Akcaboy et al., 2012; Casati et al., 2007). Rejyonel ya da lokal anestezi sırasında sedasyon uygulanan olgularda oluşan hemodinamik dalgalanma ve solunum depresyonu genel anesteziyle aynı ya da daha fazladır (Vila et al., 2003).

Rejyonel anestezi; postoperatif nörolojik, kardiyak, endokrin, solunumsal komplikasyonları azaltmakta, uzun vadedeki morbiditeyi etkilememektedir (Nordquist & Halaszynski, 2014). Yüksek vaka sayılı

çalışmalarda geriatrik hastalarda lokal/rejyonel bloklarla kalıcı sinir hasarı bildirilmiştir (Auroy et al., 2002).

Periferik bloklar daha çok deneyim gerektirmesine rağmen yaşlı hastalarda oldukça avantajlıdır. Herni operasyonlarında kullanılan; ilioinguinal, transversus abdominis plane (TAP), paravertebral bloklar diğer tüm anesteziye kıyasla daha iyi analjezi ve derlenme kalitesi sağlamaktadır (Mathews DM, 2008). Hastalarda oluşturulan motor blok süresi ve lokalizasyonu günübürlük işlemlerde taburculuğu geciktirebileceğinden oldukça önemlidir. Blok süresi lokal anestezi tipine ve adjuvan kullanımına göre değişmektedir. Alt ekstremitede blok, mobilizasyonu engellerken üst ekstremitede blokları için taburculuk planlanabilir.

Monitorize İzlem

Minör cerrahi geçiren yaşlı hastalarda kullanılan lokal anestezi infiltrasyon tekniği oldukça basit uygulanan, hasta tarafından iyi tolere edilen ve ekonomik bir yöntemdir (Aurini & White, 2014; Bettelli, 2010). Monitorize anestezi bakımı; pulse oksimetre, non invaziv kan basıncı, kalp atım hızı, elektrokardiyogram, solunum sayısı, sedasyon (gözlemci tarafından izleme, Ramsey skoru, Bispektral indeks) takibini içerir (Aurini & White, 2014).

Yararlılığı tartışmalı olsa da anestezi derinliğinin monitorizasyonunda Bispektral İndeks (BIS) kullanılabilir (Lewis et al., 2019). Anestezi derinliği monitorizasyonunun günübürlük olmayan hastalarda post operatif deliryum insidansını azalttığı gösterilmişse de günübürlük hastalarda veri yoktur (Bocskai et al., 2020; Sargin et al., 2019).

Operasyon sırasındaki monitorize gözlem; hastanın vitallerini ve ameliyatın genelini takip edebilecek durumda olmalıdır. Günübürlük işlemlerde; arter monitorizasyonu veya santral venöz basınç monitorizasyonu gibi invaziv izlemlere pek gerek duyulmaz.

Hipotermi

Geriatrik hastalar, düşük metabolizma hızı ve zayıf ısı regülasyonu sebebiyle hipotermiye yatkın olduklarından ısının izlenmesi önem taşır (Kam P, 2015). Hipotermiyi önlemek için; intravenöz sıvıların ısıtılması, eksternal vücut ısıtma, ameliyat odasının ısısının ayarlanması önem kazanmaktadır.

3)Postoperatif Dönem

Postoperatif dönem; gelişen komplikasyonları engellemek, hızla derlenmeyi sağlamak, hastayı günlük hayatına döndürmek için kombine protokollerin uygulandığı bir süreçtir. Geriatrik hastaların derlenme süreci uzayabildiğinden, ağrı, bulantı-kusma ve diğer komplikasyonların iyileştirilmesine yönelik rejimler hastaneye yatış riskini azaltır.

Postoperatif Bilişsel Bozukluklar

Geriatrik hastalarda gününbirlik işlem sonrası hedef; komplikasyonları minimize ederek hızla taburculuğa uygun hale gelmektir.

İşlem sonrası derlenme sürecinde ağrı, bulantı-kusma, baş dönmesi gibi semptomlar genç hastalarda fazlayken, ince motor hareketlerde bozulma, derlenmenin uzaması, kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (Mathews DM, 2008).

Geriatrik gününbirlik işlemlerden sonra komplikasyon sıklığı ameliyat salonunda %4, Post anestezi bakım ünitesinde, %9,6, gününbirlik uyanma odalarında %7,9 olarak saptanmıştır. (Aurini & White, 2014; S, 2001). Komplikasyonlar yaşla değil girişimle bağlantılı bulunmuştur. (Gibson et al., 2014).

Yaşlılarda gençlere oranla; ajitasyon, ağrı, titreme 10 kat, bulantı kusma ve sersemlik 4 kat daha az saptanmıştır (Chung et al., 1999). Buna karşın yaşlılarda postoperatif bilişsel sorunlar olan; deliryum, Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon (POBD), demans daha ön plandadır (I, 2015).

Deliryum günler içinde, POBD haftalar sonra, demans ise aylar, yıllar sonra ortaya çıkar. Klinik olarak yakın bulgulara sahip olsalar da ayrı hastalıklardır. Non kardiyak operasyonları takip eden 3 aylık periyotta deliryum oranı %5-15, PABD oranı %10-13 olarak saptanmıştır (Rasmussen et al., 2003).

Deliryum; nedeni belli olmayan, akut başlangıçlı (genellikle ilk 3 gün) algı bozukluğu, bilişsel gerileme, hafıza sorunları, hipo ya da hiperaktif psikomotor bozukluk ile karakterize bir sendromdur (Rasmussen & Steinmetz, 2015; Silverstein & Deiner, 2013). İnsidansı %17-61 arasında değişmektedir (Janssen et al., 2019). Süresi ve şiddeti değişkendir (Silverstein & Deiner, 2013). Risk faktörleri arasında hastanede kalış süresinin uzun olması, ağrı, duyuusal bozukluk, ileri yaş, önceden var olan kognitif bozukluk yer alır (Rasmussen & Steinmetz, 2015). Bazı kaynaklarda bunlara ek olarak

alkol bağımlılığı, serum sodyum, potasyum, glukoz düzeylerindeki anormallikler, toraks ve abdominal aort cerrahisi de risk faktörü olarak gösterilmiştir (Marcantonio et al., 1994). Ayrıca deliryum gelişmesi, postoperatif bilişsel disfonksiyon gelişebileceği yönünde bir uyarı, posttravmatik stres bozukluğu (ilk 3 ay) için de risk faktörüdür. Deliryum zayıf ve kırılğan geriatrik hastalarda mümkün oldukça erken değerlendirilmeli, karışıklık yaşanan durumlarda deliryum tarama yöntemleri kullanılmalıdır (Aldecoa et al., 2017; Inouye et al., 1990). Deliryumun önlenmesinde ilaç tedavisinin yararına dair kanıtlar nadirdir. Günübürlük girişimlerle; hastaların erken mobilizasyonu, alışkın oldukları ev ortamlarında beslenmelerinin ve uyku düzenlerinin sağlanması, multimodal yaklaşımla yeterli ağrı kontrolünün sağlanması, hastanede kalış sürelerinin kısaltılması deliryumun önlenmesine katkı sağlanmaktadır.

Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon; bilişsel performansta bozulma, hafıza ve konsantrasyonda azalma ile karakterizedir. Gecikmiş nörobilişsel iyileşme, ameliyat sonrası birkaç gün ile ilk 30 günü kapsayan zaman dilimi için kullanılır. Eğer 30 günü geçiyorsa hafif/majör nörobilişsel disfonksiyon terimi kullanılır (Evered et al., 2018).

POBD sinsi başlangıçlı ve hafif olduğundan taburculuk öncesi tanınması oldukça zordur. Tanı ancak preoperatif dönemde başlatılan bilişsel testlerin varlığı ve postoperatif testlerle karşılaştırılmasıyla konulabilmektedir. Görülme sıklığını azaltmaya yönelik önlemlerin etkinliğine dair veri yoktur (Aurini & White, 2014; Evered & Silbert, 2018). Yapılan çalışmada; postoperatif ilk 7 gün için POBD sıklığı minör cerrahilerde %9,8, günübürlük cerrahilerde %3,5 olarak gösterilmiştir (Makary et al., 2010). Risk faktörleri deliryumdakilerle benzerdir. POBD'yi önlemeye yönelik bir strateji ya da etkili bir tedavi yoktur (Kotekar et al., 2018). Kullanılan anestezi yönteminin (genel ya da rejyonel) POBD için bir risk faktörü oluşturmadığı belirlenmiştir (Aurini & White, 2014).

Postoperatif bilişsel bozuklukların önlenmesinde en etkili yol; risk faktörlerini azaltmak, oldukça minimal, non invaziv cerrahileri seçerek hızlı taburculuğu sağlamaktır. Ambulatuvar ortam da bu koşulları karşıladığından geriatrik hastalarda POBD'nin önlenmesinde etkilidir. Ayrıca günübürlük cerrahi geçiren yaşlı hastalar taburculuk öncesi ayrıntılı değerlendirilerek evde destek ya da sağlık hizmeti ihtiyaçlarına yönelik önerilerde bulunulmalıdır (Mohanty et al., 2016).

Postoperatif Ağrı Yönetimi

Günümüzde gelişen ağrı sağaltım yöntemlerine ve çoklu ajanlara rağmen, gününbirlik geriatrik hastaların büyük bir bölümünde, hastanın yaşamını yaklaşık 7 gün etkileyen postoperatif ağrı görülmektedir (Bettelli, 2010; White, 2015). Yaşlı hastalarda değişen ağrı algısının, ağrının olmadığı şeklinde yorumlanması, yaşlılıkta gelişen farmakodinamik ve farmakokinetik değişikliklerden çekinilerek eksik doz uygulanması gibi hatalar geriatrik hastada postoperatif ağrının nedenleri arasındadır (Falzone et al., 2013; Joshi & Kehlet, 2013).

Demans, afazi gibi hastalıklar, yaşlı hastayla iletişimi engeller (Bettelli, 2010). Bilişsel fonksiyonlarında sıkıntı olmayan geriatrik hastalarda hastanın ifadesine dayanan ağrı ölçekleri kullanılabilir (Herr & Garand, 2001). Bilişsel sorunu olan hastalar ise Algo-plus gibi davranış ölçekleri ile değerlendirilir (Rat et al., 2011).

Kullanılan analjezik ajan ve yaşlıdaki etkileşimi ne olursa olsun, ilaçlar analjezi sağlanana kadar titre edilerek uygulanmalıdır. Gününbirlik işlemlerde aynı gün taburculuk sağlanacağından kısa etkili analjezikler tercih edilmelidir. Gününbirlik anestezide ağrı sağaltımında kullanılan multimodal yaklaşım çerçevesinde; Dünya Sağlık Örgütü analjezik merdivenine göre; yan etki profili geniş olan opioid yerine parasetamol ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla başlanması önerir. Bu yaklaşımlarla kullanılan analjeziğin; yandaş hastalıklara, cerrahi operasyon tipine, hastanın daha önceki tecrübelerine göre değiştirilmesi ve opioid gereksiniminin azaltılması mümkündür (Cao et al., 2016; Fanelli et al., 2008).

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların, gastrointestinal kanama gibi yan etkileri sürekli kullanımını sınırlarken, parasetamol yaşlılarda oldukça güvenli görülmektedir. Opioid grubu ilaçlardan tramadol deliryumu arttırdığı için tercih edilmezken morfin sık kullanılır (Swart et al., 2017). Gabapentinler analjezik kombinasyonların içine dahil edilebilir (Secrist et al., 2016).

Rejyonel anestezide diğer analjeziklerin eklendiği multimodal yaklaşımlar, postoperatif ağrı kontrolünü sağlayarak kullanılan opioid dozunu azaltır (Donauer et al., 2018).

Postoperatif Bulantı ve Kusma

Postoperatif bulantı-kusma yaşlı hastalarda gençlere oranla daha az görülse de; hastada yaşam kalitesini düşüren, memnuniyetsizliğe yol açan, derlenme süresini uzatan, tekrarlayan hospitalizasyon ihtiyacını arttıran bir semptomdur (Mohanty et al., 2016).

Operasyon sonrası bulantı kusma riski preoperatif dönemde değerlendirilmeli, yüksek riskli hastalara profilaksi uygulanmalıdır. Antiemetik uygulamada ilk basamak ilaçlar 5-HT₃ reseptör antagonistleridir (Kovac, 2018). Kontrolün sağlanamadığı durumlarda deksametazon gibi steroidler eklenebilir (Ormel et al., 2011). Geriatrik düşük hastalarda antikolinergik ilaçlar tercih edilmemelidir (Strom et al., 2016).

SONUÇLAR

Yaş ortalamasının yükseldiği toplumda, gününbirlik işlemler arttıkça bilimsel çalışmalar ve hekimler daha çok gününbirlik geriatrik hastalara odaklanacaklardır.

Ambulatuvar girişimler sayesinde yüksek risk faktörleri ve kırılabilirliğe sahip yaşlı hastaların, mortalite ve morbidite oranları düşmektedir. Bu alanda başarı sağlamak için gününbirlik cerrahi, anestezi, perioperatif değerlendirme ve bakım programlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Aceto, P., Antonelli Incalzi, R., Bettelli, G., Carron, M., Chiumiento, F., Corcione, A., Crucitti, A., Maggi, S., Montorsi, M., Pace, M. C., Petrini, F., Tommasino, C., Trabucchi, M., Volpato, S., Societa Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, S. I. d. G. e. G. S. I. d. C. S. I. d. C. G., & Associazione Italiana di, P. (2020, Sep). Perioperative Management of Elderly patients (PriME): recommendations from an Italian intersociety consensus. *Aging Clin Exp Res*, 32(9), 1647-1673. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01624-x>
- Agarwal, E., Miller, M., Yaxley, A., & Isenring, E. (2013, Dec). Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*, 76(4), 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013>
- Akcaboy, Z. N., Akcaboy, E. Y., Mutlu, N. M., Serger, N., Aksu, C., & Gogus, N. (2012, Nov-Dec). Spinal anesthesia with low-dose bupivacaine-fentanyl combination: a good alternative for day case transurethral resection of prostate surgery in geriatric patients. *Rev Bras Anesthesiol*, 62(6), 753-761. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70176-9](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70176-9)
- Akhtar, S. (2018, Feb). Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31(1), 11-18. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000544>
- Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A. J., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., & Spies, C. D. (2017, Apr). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 34(4), 192-214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>
- Allen, J., North, J. B., Wysocki, A. P., Ware, R. S., & Rey-Conde, T. (2015, Apr 22). Surgical care for the aged: a retrospective cross-sectional study of a national surgical mortality audit. *BMJ Open*, 5(5), e006981. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006981>
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older, A. (2015, Feb). Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*,

- 220(2), 136-148 e131.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019>
- Aurini, L., & White, P. F. (2014, Dec). Anesthesia for the elderly outpatient. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(6), 563-575.
<https://doi.org/10.1097/ACO.000000000000135>
- Auroy, Y., Benhamou, D., Bargues, L., Ecoffey, C., Falissard, B., Mercier, F. J., Bouaziz, H., & Samii, K. (2002, Nov). Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology*, 97(5), 1274-1280.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200211000-00034>
- Awada, H. N., Luna, I. E., Kehlet, H., Wede, H. R., Hoevsgaard, S. J., & Aasvang, E. K. (2019, Nov). Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty - But potentially related to opioid use. *J Clin Anesth*, 57, 80-86.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.03.021>
- Aya, A. G. M., Pouchain, P. H., Thomas, H., Ripart, J., & Cuvillon, P. (2019, Mar). Incidence of postoperative delirium in elderly ambulatory patients: A prospective evaluation using the FAM-CAM instrument. *J Clin Anesth*, 53, 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.09.034>
- Bettelli, G. (2010, Dec). Anaesthesia for the elderly outpatient: preoperative assessment and evaluation, anaesthetic technique and postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23(6), 726-731.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283400b6c>
- Bocskai, T., Kovacs, M., Szakacs, Z., Gede, N., Hegyi, P., Varga, G., Pap, I., Toth, I., Revesz, P., Szanyi, I., Nemeth, A., Gerlinger, I., Karadi, K., & Lujber, L. (2020). Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(2), e0229018.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229018>
- By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, P. (2019, Apr). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 67(4), 674-694.
<https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Cao, X., Elvir-Lazo, O. L., White, P. F., Yumul, R., & Tang, J. (2016, Dec). An update on pain management for elderly patients undergoing ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 29(6), 674-682.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000396>

- Casati, A., Fanelli, G., Danelli, G., Berti, M., Ghisi, D., Brivio, M., Putzu, M., & Barbagallo, A. (2007, Apr). Spinal anesthesia with lidocaine or preservative-free 2-chlorprocaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind comparison. *Anesth Analg*, 104(4), 959-964. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000258766.73612.d8>
- Chen, D. X., Yang, L., Ding, L., Li, S. Y., Qi, Y. N., & Li, Q. (2019, Dec). Perioperative outcomes in geriatric patients undergoing hip fracture surgery with different anesthesia techniques: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(49), e18220. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018220>
- Chow, W. B., Rosenthal, R. A., Merkow, R. P., Ko, C. Y., Esnaola, N. F., American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement, P., & American Geriatrics, S. (2012, Oct). Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 215(4), 453-466. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017>
- Chung, F., Mezei, G., & Tong, D. (1999, Apr). Adverse events in ambulatory surgery. A comparison between elderly and younger patients. *Can J Anaesth*, 46(4), 309-321. <https://doi.org/10.1007/BF03013221>
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013, Mar 2). Frailty in elderly people. *Lancet*, 381(9868), 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Clegg, A., & Young, J. B. (2011, Jan). Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*, 40(1), 23-29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>
- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012, Aug). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 60(8), 1487-1492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
- Committee on, S., Practice, P., Apfelbaum, J. L., Connis, R. T., Nickinovich, D. G., American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia, E., Pasternak, L. R., Arens, J. F., Caplan, R. A., Connis, R. T., Fleisher, L. A., Flowerdew, R., Gold, B. S., Mayhew, J. F., Nickinovich, D. G., Rice, L. J., Roizen, M. F., & Twersky, R. S. (2012, Mar). Practice advisory for preanesthesia evaluation: an

- updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*, 116(3), 522-538. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1067>
- Cooter, M., Ni, K., Thomas, J., Gupta, D. K., Hopkins, T. J., Miller, T. E., James, M. L., Kertai, M. D., & Berger, M. (2020, Jan). Age-dependent decrease in minimum alveolar concentration of inhaled anaesthetics: a systematic search of published studies and meta-regression analysis. *Br J Anaesth*, 124(1), e4-e7. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.036>
- Das, S., Forrest, K., & Howell, S. (2010, Apr 1). General anaesthesia in elderly patients with cardiovascular disorders: choice of anaesthetic agent. *Drugs Aging*, 27(4), 265-282. <https://doi.org/10.2165/11534990-000000000-00000>
- De Hert, S., Staender, S., Fritsch, G., Hinkelbein, J., Afshari, A., Bettelli, G., Bock, M., Chew, M. S., Coburn, M., De Robertis, E., Drinhaus, H., Feldheiser, A., Geldner, G., Lahner, D., Macas, A., Neuhaus, C., Rauch, S., Santos-Ampuero, M. A., Solca, M., Tanha, N., Traskaite, V., Wagner, G., & Wappler, F. (2018, Jun). Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 35(6), 407-465. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>
- Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016, Jun). Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*, 31, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007>
- Desai, V., Chan, P. H., Prentice, H. A., Zohman, G. L., Diekmann, G. R., Maletis, G. B., Fasig, B. H., Diaz, D., Chung, E., & Qiu, C. (2018, Jun). Is Anesthesia Technique Associated With a Higher Risk of Mortality or Complications Within 90 Days of Surgery for Geriatric Patients With Hip Fractures? *Clin Orthop Relat Res*, 476(6), 1178-1188. <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000147>
- Division, U. N. P. (2018). *World Population Aging 1950–2050*.
- Donauer, K., Bomberg, H., Wagenpfeil, S., Volk, T., Meissner, W., & Wolf, A. (2018, Nov). Regional vs. General Anesthesia for Total Knee and Hip Replacement: An Analysis of Postoperative Pain Perception from the International PAIN OUT Registry. *Pain Pract*, 18(8), 1036-1047. <https://doi.org/10.1111/papr.12708>

- Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T., Rasmussen, L. S., Oh, E. S., Crosby, G., Berger, M., Eckenhoff, R. G., & Nomenclature Consensus Working, G. (2018, Nov). Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 121(5), 1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
- Evered, L. A., & Silbert, B. S. (2018, Aug). Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 127(2), 496-505. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003514>
- Falzone, E., Hoffmann, C., & Keita, H. (2013, Feb). Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aging*, 30(2), 81-90. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0047-7>
- Fanelli, G., Berti, M., & Baciarello, M. (2008, Sep). Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anestesiol*, 74(9), 489-500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762755>
- Fischer, B. (2010, Nov-Dec). Benefits, risks, and best practice in regional anesthesia: do we have the evidence we need? *Reg Anesth Pain Med*, 35(6), 545-548. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181fa6b90>
- Fleisher, L. A., Fleischmann, K. E., Auerbach, A. D., Barnason, S. A., Beckman, J. A., Bozkurt, B., Davila-Roman, V. G., Gerhard-Herman, M. D., Holly, T. A., Kane, G. C., Marine, J. E., Nelson, M. T., Spencer, C. C., Thompson, A., Ting, H. H., Uretsky, B. F., & Wijeyesundera, D. N. (2014, Dec 9). 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 130(24), 2215-2245. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000105>
- Frank, S. M., El-Rahmany, H. K., Cattaneo, C. G., & Barnes, R. A. (2000, May). Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 92(5), 1330-1334. <https://doi.org/10.1097/00000542-200005000-00022>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research, G. (2001, Mar). Frailty in older adults: evidence for a

- phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), M146-156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Fried, T. R., O'Leary, J., Towle, V., Goldstein, M. K., Trentalange, M., & Martin, D. K. (2014, Dec). Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 62(12), 2261-2272. <https://doi.org/10.1111/jgs.13153>
- Giannarini, G., Crestani, A., Inferrera, A., Rossanese, M., Subba, E., Novara, G., & Ficarra, V. (2019, Aug). Impact of enhanced recovery after surgery protocols versus standard of care on perioperative outcomes of radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Minerva Urol Nefrol*, 71(4), 309-323. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03376-9>
- Gibson, A. A., Hay, A. W., & Ray, D. C. (2014, Jul). Patients with hip fracture admitted to critical care: epidemiology, interventions and outcome. *Injury*, 45(7), 1066-1070. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.02.037>
- Gibson, S. J., & Farrell, M. (2004, Jul-Aug). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain*, 20(4), 227-239. <https://doi.org/10.1097/00002508-200407000-00004>
- Gold, B. S., Young, M. L., Kinman, J. L., Kitz, D. S., Berlin, J., & Schwartz, J. S. (1992, Feb). The utility of preoperative electrocardiograms in the ambulatory surgical patient. *Arch Intern Med*, 152(2), 301-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739358>
- Goldberger, A. L., & O'Konski, M. (1986, Oct). Utility of the routine electrocardiogram before surgery and on general hospital admission. Critical review and new guidelines. *Ann Intern Med*, 105(4), 552-557. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-4-552>
- Griffiths, R., Beech, F., Brown, A., Dhesi, J., Foo, I., Goodall, J., Harrop-Griffiths, W., Jameson, J., Love, N., Pappenheim, K., White, S., Association of Anesthetists of Great, B., & Ireland. (2014, Jan). Perioperative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, 69 Suppl 1, 81-98. <https://doi.org/10.1111/anae.12524>
- Groban, L. (2005, Apr). Diastolic dysfunction in the older heart. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 19(2), 228-236. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.01.005>

- Groban, L., & Butterworth, J. (2006, Sep). Perioperative management of chronic heart failure. *Anesth Analg*, 103(3), 557-575. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000226099.60493.d9>
- Gupta, A. (2004, Dec). Strategies for outpatient anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18(4), 675-692. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2004.05.005>
- Hartmann, B., Banzhaf, A., Junger, A., Rohrig, R., Benson, M., Schurg, R., & Hempelmann, G. (2004, May). Laryngeal mask airway versus endotracheal tube for outpatient surgery: analysis of anesthesia-controlled time. *J Clin Anesth*, 16(3), 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2003.07.008>
- Hasukic, S., Mesic, D., Dizdarevic, E., Keser, D., Hadziselimovic, S., & Bazardzanovic, M. (2002, Jan). Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc*, 16(1), 163-165. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-0060-0>
- Hedenstierna, G., Tokics, L., Scaramuzzo, G., Rothen, H. U., Edmark, L., & Ohrvik, J. (2019, Jul). Oxygenation Impairment during Anesthesia: Influence of Age and Body Weight. *Anesthesiology*, 131(1), 46-57. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002693>
- Herr, K. A., & Garand, L. (2001, Aug). Assessment and measurement of pain in older adults. *Clin Geriatr Med*, 17(3), 457-478, vi. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(05\)70080-x](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(05)70080-x)
- I, F. (2015). Postoperative cognitive dysfunction: fact or fiction? In G. R. Griffiths WH, Plaaf F (Ed.), *AAGBI core topics in anaesthesia* (pp. 114-126). Wiley Blackwell.
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegal, A. P., & Horwitz, R. I. (1990, Dec 15). Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 113(12), 941-948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Irwin, M. G., Ip, K. Y., & Hui, Y. M. (2019, Dec). Anaesthetic considerations in nonagenarians and centenarians. *Curr Opin Anaesthesiol*, 32(6), 776-782. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000793>
- Janssen, T. L., Alberts, A. R., Hooft, L., Mattace-Raso, F., Mosk, C. A., & van der Laan, L. (2019). Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 14, 1095-1117. <https://doi.org/10.2147/CIA.S201323>

- Johnson, K. N., Botros, D. B., Groban, L., & Bryan, Y. F. (2015). Anatomic and physiopathologic changes affecting the airway of the elderly patient: implications for geriatric-focused airway management. *Clin Interv Aging*, 10, 1925-1934. <https://doi.org/10.2147/CIA.S93796>
- Joshi, G. P., & Kehlet, H. (2013, Apr). Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? *Anesthesiology*, 118(4), 780-782. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866e1>
- Kam P, P. I. (2015). *Principles of physiology for the anaesthetist*. CRC Press Taylor & Francis Group, LLC, Abingdon.
- Karayiannakis, A. J., Makri, G. G., Mantzioka, A., Karousos, D., & Karatzas, G. (1996, Oct). Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 77(4), 448-452. <https://doi.org/10.1093/bja/77.4.448>
- Kim, D. K. (2020, Aug). Nonoperating room anaesthesia for elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 33(4), 589-593. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000883>
- Kinjo, S., Lim, E., Magsaysay, M. V., Sands, L. P., Leung, J. M., & Perioperative Medicine Research, G. (2019, Jan). Volatile anaesthetics and postoperative delirium in older surgical patients-A secondary analysis of prospective cohort studies. *Acta Anaesthesiol Scand*, 63(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/aas.13227>
- Kotekar, N., Shenkar, A., & Nagaraj, R. (2018). Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*, 13, 2267-2273. <https://doi.org/10.2147/CIA.S133896>
- Kovac, A. L. (2018, Dec). Updates in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Adv Anesth*, 36(1), 81-97. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2018.07.004>
- Kruijt Spanjer, M. R., Bakker, N. A., & Absalom, A. R. (2011, Sep). Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 25(3), 355-365. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2011.06.002>
- Lawrence, V. A., Cornell, J. E., Smetana, G. W., & American College of P. (2006, Apr 18). Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 144(8), 596-608. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00011>

- Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Fawcett, L. J., & Punjasawadwong, Y. (2019, Sep 26). Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), CD003843. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003843.pub4>
- Lin, C., Darling, C., & Tsui, B. C. H. (2019, Mar). Practical Regional Anesthesia Guide for Elderly Patients. *Drugs Aging*, 36(3), 213-234. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-00631-y>
- Liu, L. L., Dzankic, S., & Leung, J. M. (2002, Jul). Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc*, 50(7), 1186-1191. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.t01-1-50303.x>
- Liu, S. S., Strodtbeck, W. M., Richman, J. M., & Wu, C. L. (2005, Dec). A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 101(6), 1634-1642. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000180829.70036.4F>
- Ljungqvist, O., & Soreide, E. (2003, Apr). Preoperative fasting. *Br J Surg*, 90(4), 400-406. <https://doi.org/10.1002/bjs.4066>
- Luger, T. J., Kammerlander, C., Gosch, M., Luger, M. F., Kammerlander-Knauer, U., Roth, T., & Kreuziger, J. (2010, Dec). Neuroaxial versus general anaesthesia in geriatric patients for hip fracture surgery: does it matter? *Osteoporos Int*, 21(Suppl 4), S555-572. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1399-7>
- Lundstrom, L. H., Duez, C. H. V., Norskov, A. K., Rosenstock, C. V., Thomsen, J. L., Moller, A. M., Strande, S., & Wetterslev, J. (2018, Jun). Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth*, 120(6), 1381-1393. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.106>
- Lutz, W., Sanderson, W., & Scherbov, S. (2008, Feb 7). The coming acceleration of global population ageing. *Nature*, 451(7179), 716-719. <https://doi.org/10.1038/nature06516>
- Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Takenaga, R., Devgan, L., Holzmueller, C. G., Tian, J., & Fried, L. P. (2010, Jun). Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*, 210(6), 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028>

- Mapleson, W. W. (1996, Feb). Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 76(2), 179-185. <https://doi.org/10.1093/bja/76.2.179>
- Marcantonio, E. R., Goldman, L., Mangione, C. M., Ludwig, L. E., Muraca, B., Haslauer, C. M., Donaldson, M. C., Whittlemore, A. D., Sugarbaker, D. J., Poss, R., & et al. (1994, Jan 12). A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*, 271(2), 134-139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8264068>
- Marik, P. E., & Kaplan, D. (2003, Jul). Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*, 124(1), 328-336. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.328>
- Mascarenhas, J., Azevedo, A., & Bettencourt, P. (2010, Mar). Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med*, 16(2), 106-111. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328335dc90>
- Mathews DM, T. R. (2008). *Handbook of ambulatory anesthesia* (2 ed.). Springer.
- McDonagh, D. L., Benedict, P. E., Kovac, A. L., Drover, D. R., Brister, N. W., Morte, J. B., & Monk, T. G. (2011, Feb). Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology*, 114(2), 318-329. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182065c36>
- McGory, M. L., Kao, K. K., Shekelle, P. G., Rubenstein, L. Z., Leonardi, M. J., Parikh, J. A., Fink, A., & Ko, C. Y. (2009, Aug). Developing quality indicators for elderly surgical patients. *Ann Surg*, 250(2), 338-347. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ae575a>
- McLean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004, Jun). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 56(2), 163-184. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.4>
- McNarry, A. F., & Patel, A. (2017, Dec 1). The evolution of airway management - new concepts and conflicts with traditional practice. *Br J Anaesth*, 119(suppl_1), i154-i166. <https://doi.org/10.1093/bja/aex385>
- Mohanty, S., Rosenthal, R. A., Russell, M. M., Neuman, M. D., Ko, C. Y., & Esnaola, N. F. (2016, May). Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *J*

- Am Coll Surg, 222(5), 930-947.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026>
- Nickalls, R. W., & Mapleson, W. W. (2003, Aug). Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth*, 91(2), 170-174. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg132>
- Nishimura, N., Kitahara, T., & Kusakabe, T. (1959, Nov-Dec). The spread of lidocaine and I-131 solution in the epidural space. *Anesthesiology*, 20, 785-788. <https://doi.org/10.1097/00000542-195911000-00006>
- Nordquist, D., & Halaszynski, T. M. (2014). Perioperative multimodal anesthesia using regional techniques in the aging surgical patient. *Pain Res Treat*, 2014, 902174. <https://doi.org/10.1155/2014/902174>
- OECD. (2020). *Elderly Population (Demography)*.
- Okocha, O., Gerlach, R. M., & Sweitzer, B. (2019, Jun). Preoperative Evaluation for Ambulatory Anesthesia: What, When, and How? *Anesthesiol Clin*, 37(2), 195-213. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.01.014>
- Ormel, G., Romundstad, L., Lambert-Jensen, P., & Stubhaug, A. (2011, Nov). Dexamethasone has additive effect when combined with ondansetron and droperidol for treatment of established PONV. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(10), 1196-1205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02536.x>
- Pakpirom, J., Kraithep, J., & Pattaravit, N. (2016, Aug). Length of postanesthetic care unit stay in elderly patients after general anesthesia: a randomized controlled trial comparing desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth*, 32, 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.08.016>
- Parida, S., & Badhe, A. S. (2014, Dec). Comparison of cognitive, ambulatory, and psychomotor recovery profiles after day care anesthesia with propofol and sevoflurane. *J Anesth*, 28(6), 833-838. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1827-5>
- Park, S. K., Ko, G., Choi, G. J., Ahn, E. J., & Kang, H. (2016, Aug). Comparison between supraglottic airway devices and endotracheal tubes in patients undergoing laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(33), e4598. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004598>
- Parrish, A. B., O'Neill, S. M., Crain, S. R., Russell, T. A., Sonthalia, D. K., Nguyen, V. T., & Aboulian, A. (2018, Jul). An Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol for Ambulatory Anorectal Surgery

- Reduced Postoperative Pain and Unplanned Returns to Care After Discharge. *World J Surg*, 42(7), 1929-1938. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4414-8>
- Persico, I., Cesari, M., Morandi, A., Haas, J., Mazzola, P., Zambon, A., Annoni, G., & Bellelli, G. (2018, Oct). Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Am Geriatr Soc*, 66(10), 2022-2030. <https://doi.org/10.1111/jgs.15503>
- Peters, R. (2006, Feb). Ageing and the brain. *Postgrad Med J*, 82(964), 84-88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- Petersen, P. B., Jorgensen, C. C., Kehlet, H., Lundbeck Foundation Centre for Fast-track, H., & Knee Replacement Collaborative, G. (2017, Aug). Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty - a cohort study of 6331 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 61(7), 767-772. <https://doi.org/10.1111/aas.12932>
- Phillip, B., Pastor, D., Bellows, W., & Leung, J. M. (2003, Nov). The prevalence of preoperative diastolic filling abnormalities in geriatric surgical patients. *Anesth Analg*, 97(5), 1214-1221. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000083527.45070.F2>
- Racle, J. P., Benkhadra, A., Poy, J. Y., & Gleizal, B. (1988, Apr). Spinal analgesia with hyperbaric bupivacaine: influence of age. *Br J Anaesth*, 60(5), 508-514. <https://doi.org/10.1093/bja/60.5.508>
- Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., Kristensen, D., Siersma, V. D., Vila, P., Jolles, J., Papaioannou, A., Abildstrom, H., Silverstein, J. H., Bonal, J. A., Raeder, J., Nielsen, I. K., Korttila, K., Munoz, L., Dodds, C., Hanning, C. D., Moller, J. T., & Investigators, I. (2003, Mar). Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(3), 260-266. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
- Rasmussen, L. S., & Steinmetz, J. (2015, Dec). Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(6), 631-635. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000247>
- Rat, P., Jouve, E., Pickering, G., Donnarel, L., Nguyen, L., Michel, M., Capriz-Ribiere, F., Lefebvre-Chapiro, S., Gauquelin, F., & Bonin-Guillaume, S. (2011, Feb). Validation of an acute pain-behavior scale for older persons with inability to communicate verbally: Algoplus. *Eur J Pain*, 15(2), 198 e191-198 e110. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.012>

- Rivera, R., & Antognini, J. F. (2009, May). Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology*, 110(5), 1176-1181. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a10207>
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005, Aug 30). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 173(5), 489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Rooke, G. A. (2003, Aug). Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17(4), 512-523. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(03\)00161-7](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(03)00161-7)
- Rubenstein, L. Z., Harker, J. O., Salva, A., Guigoz, Y., & Vellas, B. (2001, Jun). Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(6), M366-372. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.m366>
- S, M. (2001). Anesthesia for the geriatric patient. In C. B. Barash PG, Stoelting RK (Ed.), *Clinical anesthesia* (4 ed., pp. 1205-1216). Lippincott-Raven.
- Sabharwal, S., Wilson, H., Reilly, P., & Gupte, C. M. (2015). Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus*, 4, 516. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1307-x>
- Sargin, M., Uluer, M. S., & Simsek, B. (2019). The effect of bispectral index monitoring on cognitive performance following sedation for outpatient colonoscopy: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*, 137(4), 305-311. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0383210519>
- Schnider, T. W., Minto, C. F., Shafer, S. L., Gambus, P. L., Andresen, C., Goodale, D. B., & Youngs, E. J. (1999, Jun). The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 90(6), 1502-1516. <https://doi.org/10.1097/00000542-199906000-00003>
- Secrist, E. S., Freedman, K. B., Ciccotti, M. G., Mazur, D. W., & Hammoud, S. (2016, Sep). Pain Management After Outpatient Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*, 44(9), 2435-2447. <https://doi.org/10.1177/0363546515617737>

- Shafer, S. L. (2000, Mar). The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. *Anesthesiol Clin North Am*, 18(1), 1-29, v. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(05\)70146-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(05)70146-2)
- Shnaider, I., & Chung, F. (2006, Dec). Outcomes in day surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 19(6), 622-629. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328010107e>
- Sieber F, P. R. (2015). Geriatric anesthesia. In *Miller's Anesthesia* (8 ed., pp. 2407-2422). Elsevier Saunders.
- Silverstein, J. H., & Deiner, S. G. (2013, Jun 3). Perioperative delirium and its relationship to dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 43, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.11.005>
- Silverstein, J. H., Timberger, M., Reich, D. L., & Uysal, S. (2007, Mar). Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*, 106(3), 622-628. <https://doi.org/10.1097/00000542-200703000-00026>
- Singh PM, S. A. (2015). The elderly patient. In B. S. Sikka PK, Street JA (Ed.), *Basic clinical anesthesia* (pp. 593-601). Springer Science+Business Media.
- Smetana, G. W., Lawrence, V. A., Cornell, J. E., & American College of, P. (2006, Apr 18). Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 144(8), 581-595. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00009>
- Smetana, G. W., & Macpherson, D. S. (2003, Jan). The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*, 87(1), 7-40. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(02\)00147-5](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(02)00147-5)
- Smith, I., & Jackson, I. (2010, Dec). Beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: should they be stopped or not before ambulatory anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*, 23(6), 687-690. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833eeb19>
- Soto, R., Jahr, J. S., Pavlin, J., Sabo, D., Philip, B. K., Egan, T. D., Rowe, E., de Bie, J., & Woo, T. (2016, Nov/Dec). Safety and Efficacy of Rocuronium With Sugammadex Reversal Versus Succinylcholine in Outpatient Surgery-A Multicenter, Randomized, Safety Assessor-Blinded Trial. *Am J Ther*, 23(6), e1654-e1662. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000206>

- Sprung, J., Gajic, O., & Warner, D. O. (2006, Dec). Review article: age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. *Can J Anaesth*, 53(12), 1244-1257. <https://doi.org/10.1007/BF03021586>
- Stankiewicz-Rudnicki, M. (2016). Neuromuscular blockade in the elderly. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 48(4), 257-260. <https://doi.org/10.5603/AIT.2016.0045>
- Strom, C., Rasmussen, L. S., & Steinmetz, J. (2016, Nov). Practical Management of Anaesthesia in the Elderly. *Drugs Aging*, 33(11), 765-777. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0413-y>
- Swart, L. M., van der Zanden, V., Spies, P. E., de Rooij, S. E., & van Munster, B. C. (2017, Jun). The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*, 34(6), 437-443. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0455-9>
- Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac, S., European Society of, C., Poldermans, D., Bax, J. J., Boersma, E., De Hert, S., Eeckhout, E., Fowkes, G., Gorenek, B., Hennerici, M. G., Jung, B., Kelm, M., Kjeldsen, K. P., Kristensen, S. D., Lopez-Sendon, J., Pelosi, P., Philippe, F., Pierard, L., Ponikowski, P., Schmid, J. P., Sellevold, O. F., Sicari, R., Van den Berghe, G., & Vermassen, F. (2009, Nov). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 30(22), 2769-2812. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp337>
- Thurmann, P. A. (2020, Feb). Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Curr Opin Anaesthesiol*, 33(1), 109-113. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000814>
- Tran, D., Rajwani, K., & Berlin, D. A. (2018, Feb). Pulmonary effects of aging. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31(1), 19-23. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000546> [Record #3281 is using a reference type undefined in this output style.]
- van Stijn, M. F., Korkic-Halilovic, I., Bakker, M. S., van der Ploeg, T., van Leeuwen, P. A., & Houdijk, A. P. (2013, Jan). Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37(1), 37-43. <https://doi.org/10.1177/0148607112445900>
- Van Waesberghe, J., Stevanovic, A., Rossaint, R., & Coburn, M. (2017, Jun 28). General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: a

- systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 17(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0380-9>
- Verdu, E., Ceballos, D., Vilches, J. J., & Navarro, X. (2000, Dec). Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst*, 5(4), 191-208. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2000.00026.x>
- Vila, H., Jr., Soto, R., Cantor, A. B., & Mackey, D. (2003, Sep). Comparative outcomes analysis of procedures performed in physician offices and ambulatory surgery centers. *Arch Surg*, 138(9), 991-995. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.9.991>
- Walckiers, D., Van der Heyden, J., & Tafforeau, J. (2015). Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*, 73, 50. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>
- White, P. F. (2015). Pain management for the elderly in the ambulatory setting. *Pain Manag*, 5(4), 233-236. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.28>
- White, P. F., Tang, J., Wender, R. H., Yumul, R., Stokes, O. J., Sloninsky, A., Naruse, R., Kariger, R., Norel, E., Mandel, S., Webb, T., & Zaentz, A. (2009, Aug). Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg*, 109(2), 387-393. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181adc21a>
- WHO. (2015). World report on ageing and health.
- Wiklund, R. A., Stein, H. D., & Rosenbaum, S. H. (2001, Mar-Apr). Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med*, 74(2), 75-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11393264>
- Wolters, U., Wolf, T., Stutzer, H., & Schroder, T. (1996, Aug). ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*, 77(2), 217-222. <https://doi.org/10.1093/bja/77.2.217>
- Youn, A. M., Ko, Y. K., & Kim, Y. H. (2015, Aug). Anesthesia and sedation outside of the operating room. *Korean J Anesthesiol*, 68(4), 323-331. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.4.323>
- Yu, S. H., & Beirne, O. R. (2010, Oct). Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(10), 2359-2376. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.04.017>

BÖLÜM 2

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Dr. Kürşat YEMEZ¹

¹ SBÜ.Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
kyemez@gmail.com, Tel;05324999323 ORCID NO:0000-0002-8875-1049

GİRİŞ

1.1.Meme embriyolojisi ve gelişimi

Meme süperfizyal fasya ile dermis arasında yerleşmiş, epidermisten köken alan salgı bezidir.Fetal gelişimin 2 ayı ortalarında ön yüzde aksilla ile inguinal bölgeye doğru uzanan ektoderm kaynaklı kalınlaşan iki bant oluşur (süt çizgileri).Ventral bantlar pektoral bölgede küçük bir kısmı hariç regresyona uğrar.Kalan kısım insanlarda memenin gelişim yeridir.Gerilemede duraksama olması halinde aksesuar meme başı (politeliya) ve aksesuar meme (polimasti) oluşabilir.Ektoderm kaynaklı primer tomurcuktan 15-20 adet sekonder tomurcuk gelişir.Majör duktuslar mammarian çukura doğru oluşur.Mezenkimal proliferasyon sonucu bebeklik döneminde mammarian çukur,elevasyonla birlikte meme başına dönüşür.Bu elevasyon olmaması halinde yenidoğanlarda %4 oranda gözükken içe dönük meme başı meydana gelir.Puberteye kadar durağan olan meme dokusu,puberteye giriş ile birlikte overyan kaynaklı östrojen ve progesteron etkisi ile epiteliyal ve bağ dokuda proliferasyon meydana gelir.Bu sayede meme dokusu gelişimi başlar ve hamilelik dönemine kadar devam eder.

Memenin yokluğu (amasti) fetal dönemin 6.haftasında mamarian yükseltinin gelişiminin durması ile meydana gelir.Meme hipoplazisi puberte öncesi travma,enfeksiyöz,radyasyona maruz kalma veya iatrojenik olarak gelişebilir.Poland sendromunda meme yokluğu veya hipolazi ile birlikte,göğüs duvarı deformiteleri ve eksteremite anomalileri ile birliktelik gösterir.Aksesuar meme en kadınlarda görülme sıklığı %0,4-6 olup en sık görüldüğü lokasyon aksilladır (Pryor, Lehman, Workman,2009). Turner ve Fleischer sendromlarında görülen polimasti ;mammarian süt çizgisi boyunca herhangi bir noktada gelişebileceği gibi en sık meme başı ile symfisis pubis arasındaki çizgi üzerindeki noktalarda oluşabilir (Gilmore, Milroy, Mello 1996).

Meme başı-areola kompleksi çevre yapılara göre daha koyu pigmente ve çıkıntılı yapıdadır.Hamilelikte hormonal sebeplerle areola genişleyip pigmentasyon artışı meydana gelir. Areolada ise kıl folikülleri (meme başında bulunmaz), yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur.

1.2.Meme fizyolojisi;

Memenin fonksiyonel gelişimi östrojen,progesteron,prolaktin,büyüme hormonu,tiroid hormonu ve adrenal hormonların etkisi ile oluşur (Lönnerdal 2003, Rosenbloom 1998).Özellikle östrojen,progesteron ve prolaktin meme gelişimi ve fonksiyonel durumu için esansiyel öneme sahiptir.Duktal gelişimde östrojen sorumlu iken,lobuler gelişim için progesterona ihtiyaç vardır (Guyton ve Hall,2006,-Seagroves ve diğerleri,2003).Hamileliğin son dönemi ve postpartum dönemde laktogenez için hormon uyarısında prolaktinin önemli fonksiyon oynar.Progesteron ve östrojenin dolaşımdaki seviyesi luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH) ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) tarafından hipotalamo-hipofizer aks ile kontrol altında tutulur. Yenidoğan ve çocukluk dönemindeki kız çocuklarında hipotalamo-hipofizer aks negatif feed-back etkisinde iken,puberte ile birlikte pozitif feed-back etkiye duyarlılığı artar.

Jinekomasti;Erkeklerdeki iyi huylu meme dokusu büyümesine denir.Bu durum meme dokusunun intrinsik veya ekstrinsik kaynaklı östrojene yanıtı nedeniyledir (Einav-Bachar, Phillip, Aurbach-Klipper 2004) (Resim 1).Unilateral yada bilateral olabilir.Asimetrik meme görünüşü,erkekde torkaks görüntüsünde ki farklılık,areola-meme başı kompleksinin sarkmasıyla kendini gösteren klinik durumdur (Braunstein 2007).



Resim 1; Erkekde jinekomasti

Jinekomasti oluşumundaki temel neden;artmış östrojene karşı azalmış androjen üretimidir.Jinekomastide erkek meme dokusunda duktal ve epitelyal yapılarda proliferasyon,dallanma ve uzama meydana gelir.Bu durum hormonal uyarının süresi ve meme dokusunun duyarlılığına bağlıdır.Jinekomasti fizyolojik ve patolojik olarak iki gruba ayrılır.Fizyopatolojik sınıflama Tablo 1 de gösterilmiştir.Fizyolojik jinekomasti;neonatal,adölesan ve yaşlılık dönemi olarak hayatın üç evresinde meydana gelebilir.Puberte döneminde jnekomasti genelde unilateral iken,yaşlılıkta gelişen jinekomasti bilateral olma eğilimindedir.

Tablo 1 :Jinekomasti sınıflandırılması

Androjen eksikliğine bağlı	Östrojen fazlalığına bağlı	Farmakolojik nedenler	İdyopatik
1-Yaşlılık	1-Testiküler nedenler	Antiandrojenler/Androjen Sentez inhibitörleri	
2-Hipogonadizm	A-Hermafrodizm	Antibiyotikler	
A-Primer testiküler nedenler	B-Testis stromal neoplazmları	Antiülser ilaçlar	
-Kleinfelter send.	-Leydig hücreli neoplazm	Kemoterapötik ilaçlar	
-Kallman Send.	-Sertoli hücreli neoplazm	Psikoaktif ilaçlar	
-Reifenstein send.	-Granüloza-teka hücreli neoplazm	Kardiovasküler ilaçlar	
-Konjenital anorşi	C-Germ hücreli neoplazm	Opiod ilaçlar/alkol	
-ACTH eksikliği	-Koryokarsinom		
-Androjen sentez bozuklukları	-Embriyonel karsinom		
B-Sekonder testiküler nedenler	-Teratom/seminom		
-Orşit	2-Non-testiküler		
-Kriptoorşidizm	-Adrenal kortikal neoplazm		
-Travma	-Akciğer karsinom		
-Radyasyon	-HCC		
3-Renal yetmezlik	3-Endokrin hastalıklar		
	4-Nütrisyon ve karaciğer hastalıkları		

1.3.8.Mondor Hastalığı;Göğüs duvardının ve memenin yüzeysel venlerinde oluşan tromboflebit çeşitidir.Akut ağrı ile karakterize olup, genelde unilaterale ve kendini sınırlandıran bir hastalıktır.Tedavide antiinflatuar ajanlar ve sıcak kompres uygulanır.Tedaviye cevap vermeyen hastalarda nadiren tutulan vasküler dokunun eksizyonu gerekir.

1.4.Memenin selim hastalıkları

Memenin selim hastalıkları fizik muayene yada görüntüleme sonrası tanı konulan klinik ve patolojik durumları kapsamaktadır.Bu geniş yelpaze içinde benign hastalıklar ve meme kanseri gelişim riski olan lezyonlar bulunur.Selim meme hastalıklarında saptanan kitle veya lezyonlar,saptanan yaşa göre sınıflandırılır (Tablo 2).

Tablo 2: Memede selim hastalıklar sınıflaması

	Normal	Bozukluk	Hastalık
Erken Üreme zamanı (15-25 yaş)	Lobüller gelişim	Fibroadenom	Dev fibroadenom
	Meme başı eversiyonu	Meme başı inversiyonu	Meme apsesi
Geç Üreme Zamanı (25-40 yaş)	Mestürel döngüsel değişiklikler	Siklik mastalji	İleri derece mastalji (Hayat kalitesini bozan)
Gerileme zamanı (involüsyon-35-55 yaş)	Löbüler gerileme	Büyük çaplı kist	
	Duktal genişleme	Duktal ektazi	Periduktal mastit
	Duktal skleroz	Meme başı retraksiyonu	
	Epitelyal involüsyon	Epitelyal hiperplazi	Atipili epitelyal hiperplazi

Selim meme hastalıklarında proliferasyonun ve atipinin varlığına göre üç grupta sınıflandırılır.Bunlar nonproliferatif,atipi olmayan proliferatif ve atipik proliferatif lezyonlardır.

1.4.1.Non-Proliferatif Epitelyal Lezyonlar:

Bu sınıftaki hastalıklar yıllar içinde farklı isimlerle anılırken 1985 de yapılan meme hastalıkları konsensüs sonrası memede spesifik bir hastalığı tariflemediği görüşüne varılmış ve genel olarak “memenin fibrokistik

hastalığı” olarak non-spesifik terim olarak adlandırılması önerilmiştir.Meme kanserinde artış oluşturmayan bu sınıf,selim meme hastalıklarının %70’ini oluşturmaktadır.

1.4.1.1.Meme kistleri;Meme gelişimi veya involüsyonundaki hata nedeniyle oluşan,en sık görülen non-proliferatif meme lezyonudur.İçi sıvı dolu olan bu lezyonlar memnin duktobüllerinden köken alır.Soliter olabileceği gibi multipl kistler olabilir.Genelde bilateral memede görülür ve en sık klinik prezentasyon ağrıdır.

1.4.1.2.Duktal ektazi; Areola altında palpabl duktusların oluşturduğu ve genellikle meme başından yoğun karakterde akıntı meydana getiren benign lezyonlardır.Hastalığın ilerlemesiyle artan fibrozisten dolayı meme başı retroksiyonu görülebilir.

1.4.1.3.Hafif duktal epitelyal hiperplazi;Meme kanseri riski artışı yoktur.Duktustaki epitelyal hücrelerin atipi olmadan sayıca artışı söz konusudur.

1.4.1.4.Apokrin metaplazi: Memenin duktus epitellerindeki değişiklikler sonucu ortaya çıkan,benign natürdeki hastalık.Meme de kanser riski oluşturmaz.

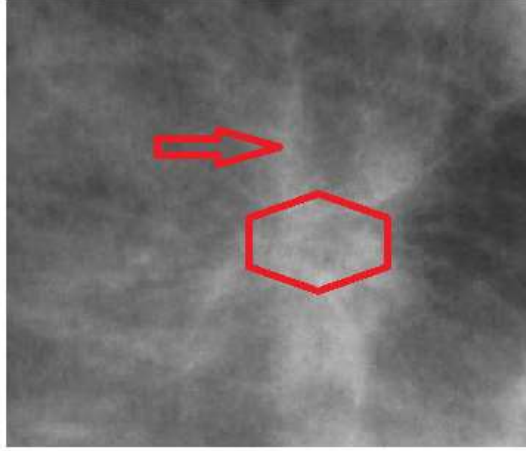
1.4.2.Atipisiz proliferatif lezyonlar; Duktal hiperplazi,skleroan adenozis,intraduktal papillomlar,radyal skar ve fibroadenomları içerir.Bu grupta normal popülasyona göre hafif artmış (1,5-2 kat) meme kanseri riski vardır (Hartmann ve diğerleri, 2005).

1.4.2.1.Duktal hiperplazi;Meme duktuslarında artan sayıda hücre ile karakterize olup,bazal membran üzerinde beş yada daha fazla hücre tabakası görülür.Florid duktal hiperplazi de ise minör duktusların lümenin %70 kadarını kaplamasıyla oluşan klinik tablodur.Arılmış meme kanseri ile ilişkilidir.

1.4.2.2.Skleroan adenozis;Hisyolojik olarak duktuslarda proliferasyon,stromada ve epitelde gerileme gösteren klinik durumdur.Mamaografilerde mikrokalsifikasyon görüntelenmesine neden olabilir.Skleroan adenozis premalign bir lezyon kabul edilmemesine rağmen,son yıllarda meme kanserinde iki katına varan rölatif risk teşkil ettiği gösteren çalışmalar mevcuttur.

1.4.2.3.Radyal skar: Büyük skleroan lezyonların değişiklik gösteren kompleks bir tipi olup,patolojik ve histolojik yönleriyle ayrılır.Spesifik

bulgusu olmayıp genellikle başka nedenlerle yapılan biopsi/eksizyon sonrası patolojik incelemelerde tanı konur.40-60 yaş arası görülme sıklığı artan radyal skar lezyonları %87'si tek olarak görülür (Rosen,2009.-Berg, Visscher, Vierkant, Pankratz, Maloney, Lewis, Frost, Ghosh, Degnim, Kathleen, Vachon, Reynolds, Hartmann 2008).Radyolojik olarak hipoekoik düzensiz şekil ve kenarlı,posteriora akustik gölgelenme oluşturan lezyonlardır.Santralde fibrozis ve çevrede ışınal tarzda çizgilenmeler görülür (Resim 3).Yapılan iğne biyopsi ile invaziv kanserden ayırmak zor olabilir.Bu yüzden vakum yardımcı biyopsi veya cerrahi eksizyon önerilmektedir (Mokbel, Price, Mostafa, Williams, Wells, Perry, Carpenter 1996).Patolojik incelemelerde;özellikle büyük boyutlu ve atipili radyal skar lezyonlarında artmış invaziv meme kanseri riskinden dolayı duktal karsinoma in situ veya invaziv meme kanseri odakları saptanabilir (Linda, Zuiani, Furlan , Londero , Girometti , Machin , Bazzocchi 2010)



Resim 3;Radyal skar mamografi görüntüsü.Merkezde fibroz ve çevrede ışınal görünüm.

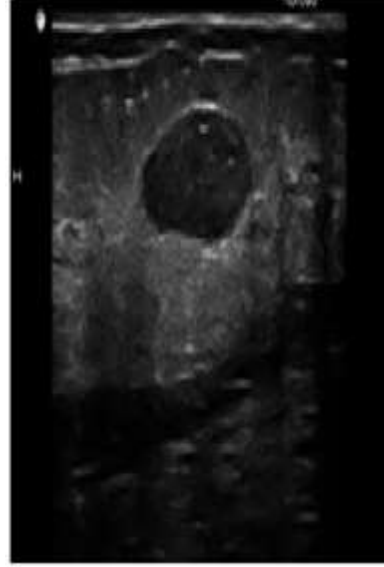
1.4.2.4.İntraduktal papillom: İntraduktal papillomlar genellikle majör duktuslardan köken alan ve lümenine doğru büyüyen papiller hücrelerden oluşur.Boyutları genelde 1 cm'nin altında olmasından dolayı palpasyon ile bulgu vermezler (Mansel, Webster, Sweetland,1990). 2 cm boyuta ulaşmaları ile birlikte palpabl hale gelip, 5 cm'ye kadar büyüyen lezyonlar görülebilir. Geç reproduktif ve perimenopozal dönemde görülme sıklığı artmıştır.Genelde subareolar yerleşim nedeniyle meme başından seröz,serohemorajik yada hemorajik seröanjinoz akıntı ile bulgu verir (Cabioglu, Hunt,

Singletary,2003.- Hussain, Policarpio, Vincent,2006).Meme başı akıntılarının en sık sebebi papillomatöz lezyonlardır (Dietz, Cowe, Grundfest 2002).Tek veya multipl olabilir.Atipisiz olanlar meme kanseri açısından risk oluşturmazken,atipili veya multipl (5'den fazla papillom varlığı) olanlarda risk bir miktar artmıştır.

1.4.2.5.Fibroadenom: Fibroadenomlar (FA) genç reptodüktif dönemdeki kadınlarda tek veya multipl olan,lastik kıvamında ve düzgün konturlü lezyonlardır.Histolojik incelemede olarak aşırı stroma içeren normal hücresel elemanlar gözlenir.Memede en sık görülen benign tümördür.Meme biopsilerinin %50'sine yakını fibroadenom olarak raporlanmaktadır.Etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen,görülme yaşının sıklığı ve postmenopozal dönemde regresyona uğramasından dolayı hormonal nedenler düşünülmüştür (Tafra,2004.-Chagpar,2010).Eski sınıflamalarda nonproliferatif sınıfta sayılan fibroadenomlar,gösterdiği değişiklikler sayesinde atipisiz proliferatif meme hastalıkları sınıfında değerlendirilmektedir.Mikroskopik proliferatif lezyondan,dev fibroadenoma kadar geniş çapta saptanabilen lezyonlardır.Genelde 2 cm civarında saptanan lezyonlar nedeniyle hastalar memede ele gelen kitle nedeniyle başvurmaktadır (Tafra,2004).Fibroedenomlar iki histolojik olarak tipe ayrılır.Duktus etrafındaki bağ dokunun lümene ilerlemesi intrakanaliküler tip,stromal dokunun proliferasyonun olduğu perikanaliküler tipdir.Genelde soliter olan fibroadenomlar %15-20 oranda multipl veya bilateral memede görülebilir.Ultrasonografide solid ,keskin sınırlı ve homojen iç yapıya sahip kitle şeklinde görülür (Resim 5).Mamografik görüntülerde oval veya yuvarlak,düzgün kenarlı,radyolusent bir halo ile çevre dokulardan sınırları belirli lezyonlardır (Resim 4) (Kaiser,2008).Yaşa bağlı perimenopozal ve post menopozal dönemlerde stromal involüsyon nedeniyle mikro yada makrokalsifikasyon (patlamış mısır) görünümü alabilir (Goelve diğerleri,2005-Sickles,1994a.-Sickles,1994b). Mikrokalsifikasyon nedeniyle meme kanseri ile karıştırılabilir.Fibroadenomlar genel olarak iyi huylu tümörler olmasından dolayı büyük bir bölümünde cerrahi gerekmez.Takip altındaki hastalarda hızlı çap artışı saptanan lezyonlarda malign transformasyon şüphesi ile biyopsi yapılabilir.İnce iğne aspirasyon biyopsi ile filloid tümör ayırımı zor olabileceği için tru-cutt biyopsi yapılması uygundur. Cerrahi eksizyon ile ciltte skar,süt kanallarında deforme ve mamografik görüntülerde distorsiyona sebep olacağından premenopozal hastalarda gerekmedikçe cerrahi eksizyondan kaçınmak gerekir.Bu durumlarda

kriyoablasyon uygun alternatif tanı yöntemidir .Son altı ayda %50 den fazla boyut artışı olan lezyonlarda,hastaya bağlı mastodini veya kozmetik görünüm bozukluğuna yol açan büyük fibroadenomlarda tanı ve tedavi amaçlı eksizyon düşünülebilir.

1.4.2.6.Juvenil fibroadenom:Adölesan dönemde ortaya çıkan,hızlı büyüme paternine sahip fibroadenom türüdür.Hem stoma hemde epitelyal proliferasyon mevcuttur.5 cm üzerindeki lezyonların cerrahi olarak çıkarılması önerilir.



Resim 4:FA mamografik görüntü **Resim 5:**Fibroadenom usg görüntüsü

1.4.2.7.Dev fibroadenom:5-10 cm arası büyüklüğünde olan lezyonlardı.Klinik olarak filloid tümörlerden ayrılması zor olması nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

1.4.3.Atipili proliferatif lezyonlar:Atipik duktal hiperplazi ve atipik lobuler hiperplazinin içinde bulunduğu,meme kanseri rölatif riskinin 4 kat arttığı hastalıkları tanımlar.Atipinin multifokal olması halinde bu risk 10 kata kadar arttığı bildirilmiştir (Degnim ve diğerleri, 2007).Atipik duktal hiperplazi (ADH) düşük grade duktal karsinoma in situ (DKIS) ile benzerlik göstermektedir.ADH;duktal karsinomada bulunan özelliklerinin bazılarının kendi histolojik incelemesinde izlenmemesi ile farklılaşır (Haagensen,1986).Bazal membrandaki farklılaşan hücrelerin kalınlığına göre

3 mm ve altında ADH,3 mm üzerinde DKIS olarak yorumlanır. ADH varlığında meme kanseri riski artışı mevcuttur.Tamoksifen kullanımının invaziv kansere dönüşümü azalttığı bilinmektedir.

Atipik lobuler hiperplazi (ALH) lobüler bir neoplazm olup hücrel farklılaşmalar ile lobuler karsinoma in situ dan ayrılır.ALH laktiferöz duktuslara ve lobüllere ilerleme gösterirken,ADH da süt kanallarına ilerleme gözlenmez.Atipik proliferatif hiperplazilerin bilateral ve multisentrik olma eğilimleri vardır (Hartmann ve diğerleri ,2005-Degnim ve diğerleri,2007). Multisentrik olanlarda meme kanseri riski daha yüksektir.

Yapılan kalın iğne (tru-cut) biyopsilerde tanı konması zor olduğu için cerrahi biyopsi gerekebilir.Kor biyopsi sonucu ADH olarak raporlanan patolojilerde,cerrahi eksizyon sonrası %20 lere varan DKIS oranı saptanmıştır (Chae, Lee, Song, Jung,2009- Menes, Rosenberg, Balch, Jaffer, Kerlikowske , Miglioretti.2013).Ancak kalın iğne biopsisi sonrası yapılan cerrahi eksizyonda patolojik değişim oranı ALH ve LKIS da %2-5 arasındadır (Morrow, Schnitt, Norton,2015- Middleton, Sneige, Coyne, Shen, Dong, Dempsey, Bevers,2014). İmmünohistokimyasal boyamada E-cadherin uygulaması ayırıcı tanıda yardımcı olan yöntemler arasındadır.Duktal lezyonlarda E-cadherin ekspresyonu büyük oranda mevcutken,ALH ve LCIS gibi lobuler lezyonlarda ekspresyon yokluğu ayırıcı tanıda önemlidir.Yapılan muayene,radyolojik inceleme ile patolojik tetkikler arasında uygunsuzluk halinde cerrahi olarak eksizyon planlanmalıdır.

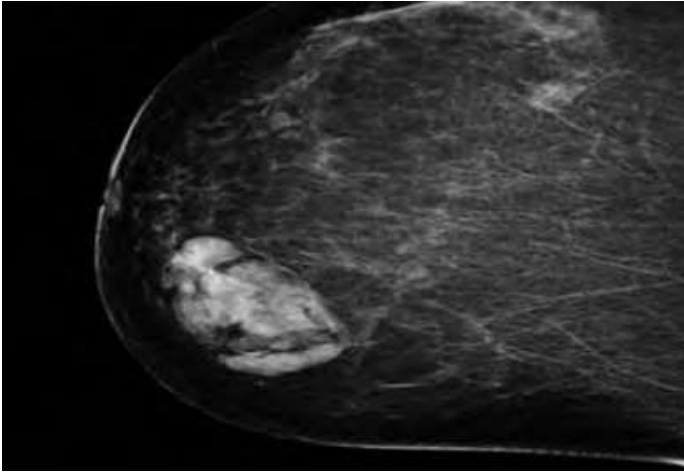
1.5.Nadir benign meme lezyonları;

1.5.1.Lipom:Memedeki yağ hücrelerinden kaynaklanan,etyolojisi net olarak aydınlatılamamış benign karakterdeki meme lezyonlarıdır.Fizik muayenede yüzeiy düzgün,süngerimsi,ağrısız kitleler olarak ele gelir.Lipom tanılı lezyonlarda meme kanseri riski bulunmadığından,cerrahi eksizyon daha çok büyük lezyonlarda kozmetik amaçlı yapılmaktadır (Grossman, Menes, Lahat, Gur, Weiss, Barnea,2011).

1.5.2.Galaktozel;Tıkali laktiferöz kanallarda gelişen kistik lezyonlardır.Lokalizasyon olarak tek yada multipl olmakla birlikte bilateral meme de görülebilmektedir.Görülme sıklığı belli bir zamanda olmayıp, laktasyondan yıllar sonra bile görülebilmektedir.Radyolojide düzgün sınırlı olarak tanımlanır.Tanı aspirasyonda saptanan süt ile konur.Meme kanseri riski olmadığından dolayı tanı sonrası eksizyona gerek yoktur.

1.5.3.Yağ nekrozu; Meme biyopsileri, cerrahi girişimler,radyoterapi,antikoagülan tedavi veya meme enfeksiyonları sonra gelişebilen benign karakterde meme lezyonlarıdır.Radyolojide düzensiz sınırlı,deri ve derialtında kalınlaşma ve düzensiz ışımsal özellikler gösterebilmesinden dolayı meme kanseri ile karışabilir.Bu durumda biyopsi ile tanının doğrulanması gerekir.Yağ nekrozu tanısı alan hastalarda ek cerrahi girişimi gerek yoktur.

1.5.4.Hamartom:Adenolipoma veya lipofibroadenoma olarak farklı isimlerde anılan hamartomlar;ağrısız,yavaş büyüyen iyi huylu meme lezyonlarıdır.Muayenede meme ile aynı kıvamda olmasından dolayı palpasyonda saptanmayabilir (Tse, Law, Ma, 2002- Pui, Movson,2003).Hamartomlar daha çok başka nedenlerden dolayı araştırma esnasında tesadüfi saptanmaktadır.Radyolojik incelemelerde mamografide karakteristik özelliklerinden dolayı tanı alır. Opasite farklılıkları gösteren,ovoid şekilde,yüzeyi ve konturları düzgün nonhomojen görüntülerle tanınır (Resim 6).Patolojik özellikleri karakteristik bulguları yoktur.Yapılan iğne biyopsilerin tanı koymada sınırlı faydasından dolayı malignite ekartasyonu için cerrahi eksizyon yapılır.



Resim 6:Hamartom mamografik görünüm

1.5.5.Diyabetik mastopati:Diyabet tanılı kadın hastalarda görülen diyabetik mastopati,Histolojik incelemelerde otoimmün hastalıklarla benzer özelliik gösterir (Lai, Chan, Ma, Tang, Poon, Leong,2005).Meme kanseri riski oluşturmaz.Kalın iğne biyopsi genellikle tanı için yeterlidir.Tanı kesinleşen hastalarda cerrahi eksizyona gerek yoktur.

KAYNAKLAR

- Arthur Guyton, C., John Hall., E (2015). *Textbook of medical physiology*. (11th ed). Elsevier Saunders. 1018.
- Berg, J.C., Visscher, D.W., Vierkant, R.A., Pankratz, S., Maloney, S.D., Lewis, J.T., Frost, M.H., Ghosh, K., Degnim, A.C., Kathleen, K.R., Vachon C.M., Reynold, C.A., Hartmann, L.C. (2008). Breast cancer risk in women with radial scars in benign breast Biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 108,167–174.
- Braunstein, G.D. (2007). Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med. Sep 20;357(12)*,1229-1237.
- Cabioglu, N., Hunt, K.K., Singletary, S.A., et al (2003). Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg;196*, 354-364.
- Chae, B.J., Lee, A., Song, B.J., Jung, S.S. (2009). Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. *World J Surg Oncol. Oct 23;7*:77.
- Chagpar, A.B. (2010). Overview of benign breast disease <http://www.uptodate.com>.
- Degnim, A.C., Visscher, D.W., Berman, H.K., Frost, M.H., Sellers, T.A., Vierkant, R.A., Maloney, S.D., Pankratz, V.S., Groen, P.C., Lingle, W.L., Ghosh, K., Penheiter, L., Tlsty, T., Melton, L.J. 3rd, Reynolds, C.A., Hartmann, L.C. (2007). Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol. Jul 1;25(19)*:2671-7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0217. Epub 2007 Jun 11. PMID: 17563394.
- Dietz, J.R., Cowe, J.P., Grundfest, S., et al (2002). Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patient with pathologic nipple discharge. *Surgery* 132,582-587.
- Einav-Bachar, R., Phillip, M., Aurbach-Klipper, Y. (2004). Prepubertal gynecomastia: etiology, course, and outcome. *Clinical Endocrinology;61*:55- 60.
- Gilmore, H.T., Milroy, M., Mello, B.J. (1996). Supernumerary nipples and accessory breast tissue. *S D J Med.49*,149-151.
- Goel, N.B., Knight, T.E., Pandey, S., Riddick-Young, M., Paredes, E.S., Trivedi, A. (2005). Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. *Radiographics. Nov-Dec;25(6)*, 1547-1559.

- Grossman, J., Menes. T., Lahat, G., Gur, E., Weiss, J., Barnea, Y. (2011). Use of the oncoplastic reduction pattern technique following removal of a giant breast lipoma. *Ann Plast Surg Aug*;67(2),106-108.
- Haagensen, C.D. (1986). *Diseases of the breast* (3rd ed).Philadelphia: WB Saunders.
- Hartmann, L.C., Sellers, T.A., Frost, M.H., Lingle, W.L., Degnim, A.C., Ghosh, K., Vierkant, R.A., Maloney, S.D., Pankratz, V.S., Hillman, D.W., Suman, V.J., Johnson, J., Blake, C., Tlsty, T., Vachon, C.M., Melton. L.J., Visscher, D.W. (2005). Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med. Jul 21*;353(3),229-237. doi: 10.1056/NEJMoa044383. PMID: 16034008.
- Hussain, A.N., Policarpio. C., Vincent, M.T. (2006). Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surg 61*,278-283.
- Kaiser, W.A. (2008). Signs in MR-Mammography. : *In Kaiser WA. Signs in MR-Mammography.* (1 st ed). Springer – Verlag Berlin Heidelberg. 44-45.
- Lai, E.C., Chan, W.C., Ma, T.K., Tang, A.P., Poon, C.S., Leong, H.T. (2005). The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J. Nov-Dec*;11(6),454-456.
- Linda, A., Zuiani, C., Furlan, A., Londero, V., Girometti, R., Machin, P., Bazzocchi, M. (2010). Radial Scars Without Atypia Diagnosed at Imaging-Guided Needle Biopsy: How Often Is Associated Malignancy Found at Subsequent Surgical Excision, and Do Mammography and Sonography Predict Which Lesions Are Malignant?. *AJR*;194,1146–1151.
- Lönnerdal, B. (2003). Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr. Jun*;77(6),1537-1543.
- Menes, T.S., Rosenberg, R., Balch, S., Jaffer, S., Kerlikowske, K., Miglioretti, D.L. (2014). Upgrade of high-risk breast lesions detected on mammography in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Am J Surg. Jan*;207(1),24-31.
- Middleton, L.P., Sneige, N., Coyne, R., Shen, Y., Dong, W., Dempsey, P., Bevers, T.B. (2014). Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med. Jun*;3(3),492-9. doi: 10.1002/cam4.223. Epub 2014 Mar 18.

- Mokbel, K., Price, R.K., Mostafa, A., Williams, N., Wells, C.A., Perry, N., Carpenter, R. (1999). Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. *The Breast* 8: 339-342.
- Morrow, M., Schnitt, S.J., Norton, L.(2015). Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol. Apr;12(4),227-238*.
- Mulligan, A.M., O'Malley, F.P. (2007). Papillary lesions of the breast. *Adv Anat Pathol ;14(2),108-119*.
- Pryor, L.S., Lehman, J.A, Jr, Workman, M.C. (2009). Disorders of the female breast in the pediatric age group. *Plast Reconstr Surg.124,50-60*.
- Pui, M.H., Movson, I.J. (2003) Fatty tissue breast lesions. *Journal of Clinical Imaging* 27,150-155.
- Rosen, P. (2009). *Rosen's Breast Pathology*. (3rd ed). Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins,100-107.
- Rosenbloom. A.L. (1998) Breast physiology: normal and abnormal development and function. In: Bland KI, Copeland III EM, eds. *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia, PA: Saunders, pp. 38–50.
- Seagroves, T.N., Hadsell, D., McManaman, J., Palmer, C., Liao, D., McNulty, W., Welm, B., Wagner, K.U., Neville, M., Johnson, R.S. (2003). HIF1alpha is a critical regulator of secretory differentiation and activation, but not vascular expansion, in the mouse mammary gland. *Development. Apr;130(8),1713-1724*. doi: 10.1242/dev.00403. PMID: 12620994.
- Sickles, E.A .(1994a). Management of probably benign lesions of the breast. *Radiology. 193(2),582-583*.
- Sickles, E.A. (1994b). Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology. 192(2),439-442*.
- Tafra, L. (2004). Management of benign breast lesions. In :Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN eds.*Advanced therapy of breast disease*, (50-57ss) 2 nd ed. London: BC Decker Inc; (50-57ss).
- Tse, G.M., Law, B.K., Ma, T.K. (2002). Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J of Clinical Pathology; 55(12),951-954*.

BÖLÜM 3

MENOPOZ DÖNEMİNDE JİNEKOLOJİK KANSERLERİN ÖNEMİ

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. cilerdonmez@hotmail.com ORCID: 0000-0001-8706-368.

GİRİŞ

Menopoz, kadının önemli yaşam dönemlerinden biri olup her kadın için eşsiz, kişisel ve doğal bir dönemdir. Overlerdeki foliküler fonksiyonun gerilemesine bağlı olarak menstrüel siklusun kalıcı olarak sonlanması şeklinde tanımlanmaktadır (Scott, 2017; March ve Pilgrim, 2018). Östrojen ve progesteron hormonlarının azalmasıyla birlikte kadınların over rezervi azalmakta ve overlerde fonksiyon kaybı oluşmaktadır. Böylece overlerin hormon düzeylerindeki azalma ile birlikte menstrual kanama sona ererek üreme yeteneği sonlanmakta ve menopoz dönemi başlamaktadır (ACOG, 2011; Yavan ve Köprülü, 2022). Menopoz kelime anlamı olarak Yunanca *meno* (ay) ve *pausis* (duraklama) kelimelerinin birleşmesi ile oluşmakta olup menstrüel kanamaların ve doğurganlığın sonlandığını ifade eden bir terimdir. Menopoz döneminde kadınlarda duygusal, fiziksel ve hormonal birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu dönemde meydana gelen değişiklikler kısa veya uzun dönemde birçok sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Kısa dönem etkilerinde; vazomotor semptomlar sıklıkla görülmekle birlikte sıcak basması, gece terlemesi, çarpıntı, baş ağrısı, unutkanlık, konsantrasyon bozuklukları, öfke kontrolü yitimi, depresyon, duygu durum dalgalanmaları, disparoni, libido azalması, üriner inkontinans, vajinal atrofi, vajinal kuruluk ve uyku sorunları gibi semptomlar görülebilmektedir (Kurt, 2022; Yavan ve Köprülü, 2022). Uzun dönem etkilerinde ise; demans, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, endometriyum kanseri, over kanseri, meme kanseri, serviks kanseri, vajinal kanser ve vulva kanseri gibi jinekolojik kanserler görülebilmektedir. Bunların dışında menopoz dönemi kadının beden imajını, cinselliğini, sosyal hayatını da olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca ileri yaşın jinekolojik kanserler açısından önemli bir risk faktörü olması nedeniyle menopoz dönemindeki kadınların jinekolojik kanserlere yönelik bilgilendirilmesi, farkındalıklarının artırılması ve erken dönemde tarama programlarına katılmalarının desteklenerek danışmanlık hizmeti sunulması büyük önem taşımaktadır (Kurt ve Arslan, 2020; Ryu ve diğerleri, 2020).

Kadınlarda en önemli ölüm nedenleri arasında jinekolojik kanserler bulunmaktadır. Ayrıca tüm dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyolojik hastalıklarından sonra en sık görülen hastalıklardır (Devesa, 2016). Jinekolojik kanserler dünyada %29.9 insidans ve %13.8 ölüm hızı ile seyretmektedir. Küresel Kanser İnsidansı (GLOBOCAN) 2020 sonuçlarına göre kadınlarda tüm dünyada sıklıkla görülen jinekolojik kanserlerin serviks, uterus ve over kanseri olduğu bildirilmektedir. (World Health Organization

[WHO], 2020; GLOBOCAN, 2020). Türkiyede ise en sık görülen jinekolojik kanserin korpus uteri kanseri olduğu ancak ölüm hızı en yüksek olan jinekolojik kanserin over kanseri olduğu bildirilmektedir (Özen Çınar, 2022). Bu durumun yanı sıra diğer jinekolojik kanserlere oranla görülme sıklığı daha az olan vulva kanseri de menopoz dönemindeki kadınlarda genç kadınlara kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Doll ve diğerleri, 2015; Wingfield ve Heflin, 2016; Balducci, 2016). Ancak literatürdeki çalışmalar menopoz dönemindeki kadınların jinekolojik tarama ve kanserlerine yönelik farkındalıklarının az olduğunu ve sağlık bakımı almaktan kaçındıklarını belirtmektedir (Likis, F.E., Schuiling, K.D., 2016; Wingfield ve Heflin 2016; Balducci, 2016). Literatürde menopoz döneminde invaziv kanser gelişme riski, 50-59 yaş aralığında 1/17, 60-69 yaş aralığında 1/10, 70 yaş ve üzerinde bu oran ¼'e kadar artmakta olduğu belirtilmektedir (Sung ve diğerleri, 2021). İlerleyen yaş ile birlikte menopoz döneminde daha sık görülen jinekolojik kanserler kadının yaşam kalitesini azaltmakta ve bu durum sadece kadını değil aileyi ve toplumu da olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle menopoz döneminde gelişebilecek jinekolojik kanserlere yönelik kadınların farkındalığının oluşturulması ve menopoz dönemindeki kadınlara bu yönde danışmanlık sunulması önem arz etmektedir.

Bu bölümde; menopoz döneminde görülme sıklığı artan jinekolojik kanserlere ve jinekolojik kanser farkındalığının önemine güncel literatür ışığında değinilecektir.

1. MENOPOZ ve SEMPTOMLARI

Menopoz dönemi, kadının yaşam dönemlerinden biri olup yaşlanmanın bir parçası olan doğal bir süreçtir. Menopoz sözcüğü menstrual siklusun sonlandığını tanımlamak için kullanılan meno(ay) ve pausis (duraklama) sözcüklerinden oluşmaktadır. (Yavan ve Köprülü, 2022).Menopoz, yaşa bağlı olarak kadın bedeninde birtakım değişikliklerin yaşandığı fizyolojik bir olaydır. Menopoz dönemi kendi içinde ; premenopoz, perimenopoz ve postmenopoz şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Premenopoz, menopozun spesifik semptomlarının belirti göstermesinden önceki dönemdir ve sıklıkla 35-40 yaşlarında başlamaktadır. Bu dönemde menstrual sikluslar genellikle düzenlidir. (Chan ve diğerleri, 2020).

Perimenopoz, menstrual döngünün periyodunun ilk değişmeye başladığı dönemdir. (Scott, 2017; Mishra, 2017). Sıklıkla 40-50 yaş arasında gözlenmektedir. Bu dönem, östrojen ve FSH hormon düzeylerindeki değişiklikler sonucu düzensiz menstrual döngü ve vazomotor semptomların görüldüğü dönemdir. Perimenopoz dönemi 2-8 yıl sürebilir ve son menstrual kanama ile biten bir dönemdir (Davidson ve diğerleri, 2014).

Postmenopoz, menopoz sonrası dönemdir ve sıklıkla 53 yaş civarında başlayıp yaşam sonlanana kadar devam eden bir dönemdir. Bu dönem kendi içinde erken postmenopoz ve geç postmenopoz dönme olarak iki aşamada sınıflandırılmaktadır. **Erken postmenopoz**, son menstrual kanamadan sonraki beş yıllık dönem olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde hızlı kemik yoğunluğu kaybı yaşanmaktadır. **Geç postmenopoz**, son menstrual kanamadan beş yıl sonra başlayıp yaşam sonlanana kadar devam eden dönemdir. (Cabrera ve March, 2018; Roush, 2011).

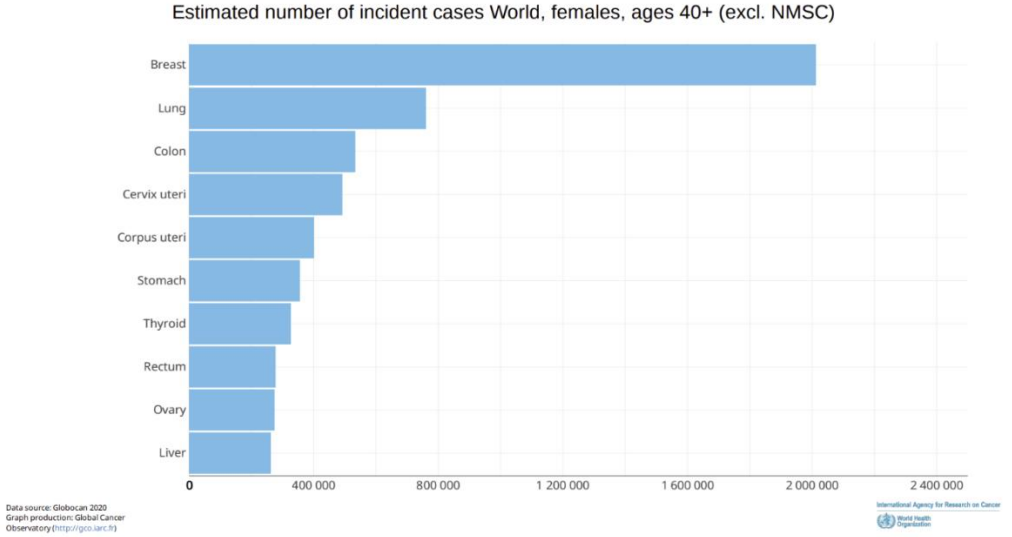
Menopoz döneminde hormonal, fiziksel ve emosyonel olmak üzere birtakım semptomlar görülmektedir. Kısa dönemde kadınlarda vazomotor semptomlar (sıcak basması, terleme, çarpıntı ve baş ağrısı gibi), yorgunluk, depresyon, duygu-durum dalgalanmaları, unutkanlık, anksiyete gibi psikolojik semptomlar; vajinal atrofi, kuruluk, disparoni, libido azalması gibi cinsel sağlık problemleri; üriner inkontinans, ürinet sistem enfeksiyonları gibi ürogenital semptomlar ve uyku problemleri görülebilmektedir. Uzun dönemde ise; sıklıkla jinekolojik kanserler, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve demans görülebilmektedir (Kurt, 2022). Menopoz döneminde görülen tüm bu semptomlar ve özellikle jinekolojik kanserler kadının yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Kurt ve Arslan, 2020; Ryu ve diğerleri, 2020).

2. JİNEKOLOJİK KANSERLER

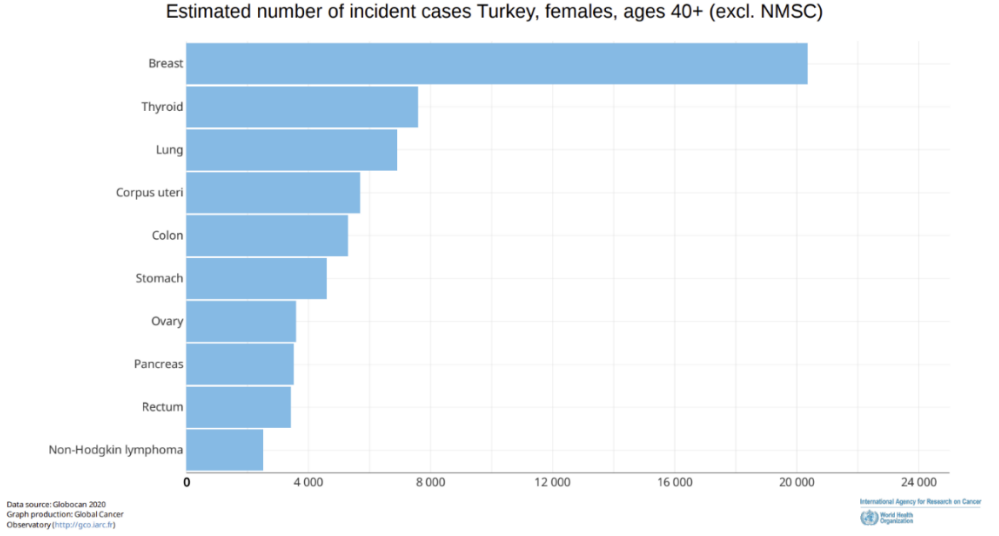
Kadın üreme organlarında meydana gelen patojenitesi yüksek hastalıklar şeklinde tanımlanmaktadır ve kadınlarda mortalite ve morbitidenin önemli nedenlerindedir (Atlas, 2020; Çelebi, 2021). Bu kanser tipleri; over kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri, vajinal kanser ve vulva kanseri olarak buldukları organa göre adlandırılmaktadırlar. Ayrıca kadına özgü kanserler; prolifer olmuş hücrenin türüne, histolojisine, evresine, derecesine ve tedaviye karşılık biçimine göre bireysel çeşitlilikler sergilemektedir. Literatürde kadının sosyo-ekonomik düzeyi, yaşı, herediter kanser öyküsü, genetik yatkınlığı, hormonları, beslenme şekli, sigara-alkol kullanımı,

sedanter yaşam biçimi, stres faktörleri, obezite öyküsü, jinekolojik kanser risk faktörleri arasında bulunmaktadır (Gözüyeşil ve diğerleri, 2020).

Küresel Kanser İnsidansı (GLOBOCAN) 2020 bulgularına göre dünyada 9.2 milyon kadına ilk kez kanser tanısı konmuş ve 4.4 milyon kadın kanser öyküsü nedeniyle yaşamını yitirmiştir (GLOBOCAN, 2020). Aynı verilere göre, kadınlarda görülen ilk beş kanser içinde %29.8'inin jinekolojik kanserler olduğu bildirilmektedir. GLOBOCAN 2020 verileri dünyada 40 yaş üstü kadınlarda sırasıyla jinekolojik kanserlerden en çok serviks, uterus ve over kanseri görüldüğünü bildirmektedir (Şekil 1) (GLOBOCAN, 2020). Türkiye'de ise jinekolojik kanserlerden sırasıyla en sık korpus uteri, over ve serviks kanseri görülmekte olup, ölüm hızı en yüksek olan jinekolojik kanser türü ise over kanseridir (Şekil 2). (Özen Çınar, 2022). Genel olarak jinekolojik kanserlerin ileri yaş nedeniyle menopozal dönemde görülme sıklığı artmaktadır. Menopoz döneminden sonra invaziv kanser görülme riski, 50-59 yaş aralığında 1/17, 60-69 yaş aralığında 1/10, 70 yaş ve üzerindeki kadınlar için 1/4'e kadar artmaktadır (Bray ve diğerleri, 2020).



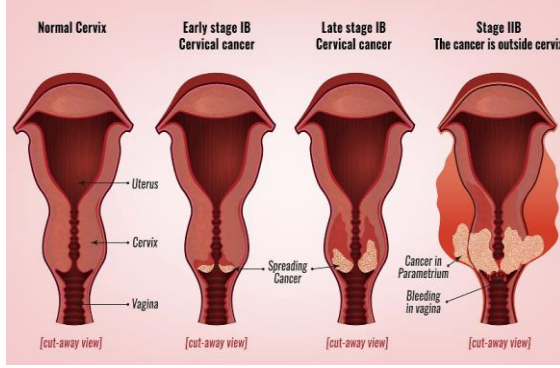
Şekil 1. Dünyada 40 yaş ve üstü kadınlarda jinekolojik kanser insidansı



Şekil 2. Türkiyede 40 yaş ve üstü kadınlarda jinekolojik kanser insidansı

2.1. Serviks Kanseri

Tüm dünyada ve Türkiyede en sık rastlanan dördüncü jinekolojik kanser olan serviks kanserinin yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır (Sung ve diğerleri, 2021). Serviks kanseri gelişiminde ortalama yaş 50'dir. Serviks kanserinin risk faktörleri HPV (İnsan papilloma virüsü) virüsü, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (HIV, genital herpes, klamidyaya gibi), erken yaş başlangıçlı cinsel aktivite, yüksek riskli cinsel partner, sigara kullanımı, fazla doğum sayısı ve düşük sosyo-ekonomik durum sıralanabilmektedir. Serviks kanserinin en tipik bulgusunun düzensiz menstrüel kanama ve postkoidal kanama olduğu bilinmektedir. İnvaze olmuş serviks kanseri, klinik evreleme ile belirlenmekte olup tedavisi cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi ile yapılmaktadır. Serviks kanseri düzenli tarama ile önlenilebilir tek jinekolojik kanserdir. Serviks kanserinden korunmada en etkili yol tarama programlarına katılma, Pap smear testi yaptırma ve HPV aşılmasıdır. DSÖ serviks kanserinden korunmada 9-13 yaş arası kız çocuklarının 2 doz HPV aşısı yaptırmasını ve prekanseröz lezyonların tedavisi için 30-49 yaş aralığındaki kadınların 3 yılda bir kolposkopi yöntemiyle taranarak pap smear testi yaptırmasını veya 5 yıl aralıklarla HPV testi ile taranmasını önermektedir (WHO, 2013).



Resim 1. Serviks Kanseri Evreleri

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği (ACOG) 21 yaş ve üzeri cinsel açıdan aktif olan bütün kadınların her yıl Pap smear testi ve pelvik muayene yaptırmasını tavsiye etmektedir (Lees ve diğerleri, 2016). Ayrıca ACOG, 30 yaş ve üzeri kadınlarda 3 kez normal sonuçlanmış Pap smear sonucu olması, 65 yaş ve üzerinde 3 normal pap smear sonucu bulunması, serviksin kanser dışı gerekçe ile cerrahi eşliğinde alınması durumlarında taramanın sonlandırılmasını önermektedir (Smith ve diğerleri, 2018). Amerikan Kanser Derneği'nin (American Cancer Society-ACS) 2020 yılı kılavuz güncellemesi, kadınların 25 yaşından itibaren serviks kanseri taramasına başlamalarını ve tercih edilen bir seçenek olarak her 5 yılda bir 65 yaşına kadar HPV testi yaptırmalarını önermektedir. Aynı zamanda, ACS 70 yaş ve üzeri kadınlarda 3 veya daha çok normal pap smear sonucu var ise ve son 10 yılda patolojik test sonuçları (CIN, displazi) yok ise taramanın sonlandırılmasını önermektedir (Fontham ve diğerleri, 2020). Türkiyede ise; ulusal kanser tarama programında serviks kanseri tarama yöntemi olarak 30-65 yaş arası kadınların beş yıl aralıklarla HPV-DNA testi ve pap smear yaptırması tavsiye edilmektedir. Aynı tarama programında 30 yaş ve üzeri kadınlarda 3 kez ardı ardına normal Pap smear sonucu olması, kanserle ilişkisiz bir sebeple serviksin cerrahi olarak alınmış olması, 70 yaş ve üstünde son 10 yılda 3 normal pap smear testi sonucu durumlarında taramanın sonlandırılması önerilmektedir (Avcı ve Döventaş, 2018; HSGM, 2017). Çevik ve Coşkun'un yaptığı araştırmaya göre, sigara kullanan kadınlarda, servikal mukus değişikliğine ve DNA hasarına bağlı olarak HPV enfeksiyon riski yükselmektedir. Aynı çalışmada sigara kullanan kadınlarda immün sistemin baskılanması sonucu HPV enfeksiyonu riski yükselmekte olup, HPV enfeksiyonu ile sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde kadınların

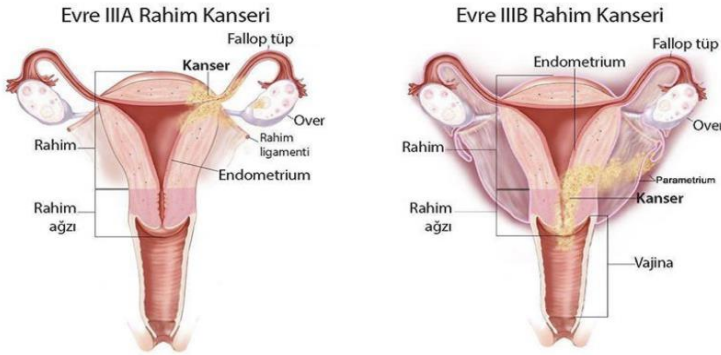
%73,2'inde HPV enfeksiyonu saptandığı ve HPV enfeksiyonu bulunan kadınların %37'sinin sigara kullanmadığı, %53'ünün sigara kullandığı tespit edilmiştir. Sigara kullananların kullanmayanlara göre HPV enfeksiyonuna 1,90 kat daha yatkın olduğu saptanmıştır (Çevik ve Coşkun, 2021). Tuncer ve Karakurt'un yaptığı çalışmada kadınların %69,2'nin HPV aşısı hakkında bilgisi olmadığı ve %88,7'nin pap smear yaptırmadığı, kadınların pap smear ve HPV testi ile ilgili eksik bilgiye sahip oldukları saptanmıştır (Tuncer Köse ve Karakurt, 2023). Atlas (2020)'in araştırmasında kadınların %70,8'inin, Uysal ve Toprak (2022)'in araştırmasında kadınların %37,9'unun, Gözüyeşil ve diğerlerinin (2020) araştırmasında kadınların %58'inin yaşamlarında bir kez pap smear testi yaptırdıkları görülmektedir (Uysal ve Toprak, 2022; Atlas, 2020; Gözüyeşil ve diğerleri, 2020). Erkan'ın (2020) araştırmasında kadınların %44,7'nin jinekolojik kanser taramasına yönelik bilgileri olmadığı için pap smear testi yaptırmadıkları belirlenmiştir (Erkan, 2020). Türkiye Halk Sağlığı Araştırması 2017 yılı sonuçlarına göre, kadınların %54,2'nin yaşamlarında birkez pap smear testi yaptırdığı bildirilmiştir (HSGM, 2017). Büyükkayacı Duman ve arkadaşlarının (2015) araştırmasında kadınların %33,9'unun, Pehlivanoglu ve arkadaşlarının (2019) araştırmasında kadınların %38,6'nın, Uğur ve arkadaşlarının (2019) araştırmasında kadınların %42,3'ünün pap smear testi yaptırdıklarını bildirmişlerdir (Pehlivanoglu ve diğerleri, 2019; Büyükkayacı Duman ve diğerleri, 2015; Uğur ve diğerleri, 2019). Gül ve Işık Andsoy'un araştırmasında hemşirelerin pap smear testi oranının %12,8 olduğu belirtilmiştir (Gül ve Işıl Andsoy, 2014). Kızılırmak ve Kocaöz'ün kadın akademisyenlerle yaptıkları araştırmalarında serviks kanseri taramasına katılma oranlarının %15,9 olduğu görülmektedir (Kızılırmak ve Kocaöz, 2018). İran'da yapılan bir araştırmada pap smear testi yapılma oranının %52,2, Kamerun'da yapılan bir çalışmada pap smear testi yaptırma oranının %43,48 olduğu saptanmıştır (Mehraban ve diğerleri, 2018; Donatus ve diğerleri 2019). Görüldüğü üzere yapılan çalışmalarda kadınların aşılama, HPV, pap smear konularında bilgilerinin eksik olduğu ve tarama oranlarının düşük olmasının sebebinin de yine bilgi eksikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Serviks kanseri erken tarama ile engellenebilen bir kadın kanseri türüdür. Literatürdeki çalışmalar, kadınlara sunulan kapsamlı eğitim ile tarama programlarına katılımı ve serviks kanserinin önlenmesinde olumlu yönde sonuçlara ulaşıldığını belirtmektedir (Dal, 2022; Özcan ve Demir Doğan, 2021; Çelebi, 2021; Öz, 2021). Bu sebeple, DSÖ kadınlara sağlık

profesyonellerinin danışmanlık hizmeti ve eğitim vermeleri gerektiğini bildirmiştir (ACOG 2020, Practice Bulletin Number 140).

2.2. Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri, kadın kanserlerinden patojenitesi yüksek olan ve meme, akciğer, kalın bağırsak kanserlerinden sonra dünyada 4. sırada görülen kanser çeşididir (Onstad ve diğerleri, 2016). Sıklıkla menopozal dönemde görülmekte olup insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Tanının en fazla konulduğu yaş ortalaması 61 civarındadır (Williams, 2018). Endometriyum kanseri Tip I, II, III olarak gruplandırılmakta ve risk faktörleri çeşitlilik göstermektedir (Tablo 1) (Tangjitgamol ve diğerleri, 2013). ACOG, endometrium kanseri için 45 yaş ve üzerini sınır belirlemiştir (ACOG, 2019). Endometrium kanseri olgularının %2-5'inin 40 yaş altında olduğu ve 40 yaş altı kadınlarda görülmesinin ise anovulasyon ve obeziteden kaynaklandığı belirtilmektedir (Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium, 2021). Polikistik Over Sendromu (PCOS), östrojen seviyesini etkileyen faktörler, ovulasyon dengesizliği, menopozal dönem bu kanser riskini yükseltmektedir. Fazla östrojen ile endometrium tabakasında proliferasyon eşliğinde hiperplazi gelişerek endometrium kanseri oluşumuna sebep olmaktadır (Overholser ve Callaway, 2019; Moore ve Brewer, 2017). Birinci derece aile üyelerinde kanser tanısı bulunanlarda ve kadında Lynch sendromu tanısı bulunduğu endometrium kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (Reid ve diğerleri, 2017; Eroğlu ve Koç, 2014). Aile üyelerinde erken yaş endometrium kanseri tanısı ve cowden sendromu bulunan kadınların sıkı takibi önem arz etmektedir (Barakat ve Sonoda, 2006). Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifenin, östrojenin reseptörlere bağlanmasını engellemesi nedeniyle endometrium kanserine yol açtığı belirtilmektedir. ACOG, tamoksifen kullanan kadınlara endometrium kanserine yönelik risklerin aktarılmasını tavsiye etmektedir (Mutlu, 2019; Küçük, 2020; Callaway ve Overholser, 2019).



Resim 2. Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri en yaygın bulgusu anormal vajinal kanama olup pelvik ağrı, nedeni bilinmeyen kilo kaybı ve pelvik bölgede şişlik veya kitle görülebilmektedir. Anormal vajinal kanaması olan 50 yaş altı menopozal kadınlarda endometrium kanseri riski düşüktür. Endometrium kanseri hastalarının yaklaşık %75'i menopozdan sonra teşhis edilmektedir (Manley ve diğerleri, 2012). Menopozdaki kadınlarda endometrium kanseri risk faktörleri; iler yaş, obezite, diyabet, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, hipertansiyon, Tamoksifen kullanımı, PCOS varlığı ve hormon replasman tedavisi (östrojen içeren) ile sıralanabilmektedir. Wu ve ark'nın yaptığı çalışma, menopoz yaşı ile endometrial kanser arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu durum geç menopozun endometrial kanser gelişme riskini artırdığını düşündürmektedir (Wu ve diğerleri, 2019). Literatürde tekrarlayan postmenopozal kanaması olan kadınların her 6 ayda bir takip edilmesinin endometrium kanserinin erken tanılanmasında yol gösterici olacağını belirtilmektedir. (Rronghe ve Gaudoin, 2010).

Tablo 1. Endometriyum kanseri türleri

	Tip I	Tip II	Tip III
Başlangıç yaşı	Perimenopoz	Postmenopoz	Tip I'den 10 yıl erken
Risk faktörleri	Yüksek östrojen	-	Hereditör risk (Lynch Sendromu)
Endometrium şekli	Hiperplazi	Atrofi	-
Diyabet,obezite	Sıklıkla bağlantılı	Bağlantı yok	Bağlantı yok
Evre	Başlangıç	İleri	-
Miyometriyal invazyon	Küçük	Büyük	-
Prognoz	Sağkalım (5yıllık %85)	Sağkalım (5yıllık %55)	-

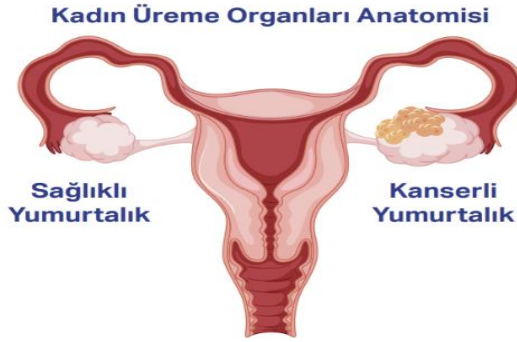
Kaynak Tangjitgamol ve diğerleri, 2013

2.3. Over Kanseri

Over kanseri, dünyada kadınlarda sıklıkla görülen 8. kanser olmakla birlikte sağ kalım oranı en düşük jinekolojik kanser olduğu belirtilmektedir (Zhang ve diğerleri, 2018; Erdem ve diğerleri, 2017).

GLOBOCAN 2020 sonuçlarına göre dünyada 313.959 over kanseri olgusu var iken; Türkiyede over kanseri 4.059 olgusu ve 2.730 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (GLOBOCAN, 2020). Over kanserlerinin yaklaşık %75'inin ileri evrelerde tanısı konulduğundan jinekolojik kanserler arasında en yüksek ölüm oranına sahip kanser çeşididir. Over kanseri sıklıkla postmenopozal dönemde görülmektedir. Menopoz, endometriozis, nulliparite, yakın aile üyelerinde hereditör over-meme kanseri öyküsü bulunması, BRCA genlerinde mutasyon saptanması over kanseri risk faktörleri olarak sıralanabilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda Pelvik İnflamatuar Hastalık (PIH)'ın, erken ve ileri doğum yaşının, erken menarşın, geç menopozun ve kistlerin over kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir (Momenimovahed ve diğerleri, 2019; Glud ve diğerleri, 2004; Reid ve diğerleri, 2017; La Vecchia, 2017; Sung ve diğerleri, 2016). Over kanseri, erken dönemde bulgu

vermemesi ve genellikle menopoz dönemindeki kadınlarda prevelansının yüksek olması nedeniyle özellikle menopozdaki kadınlarda sıkı takip yapılması büyük önem taşımaktadır. Over kanseri obezite, kafein alımı, sigara ve alkol kullanımı, yağlı beslenme şekli, sedanter yaşam gibi yaşam tarzı faktörlerinden etkilenmektedir (Momenimovahed ve diğerleri, 2019; Glud ve diğerleri, 2004; La Vecchia, 2017; Sung ve diğerleri, 2016; Reid ve diğerleri, 2017). Whitcomb ve arkadaşlarının (2018) araştırmasına göre, overlerin yaşlanmasını sigara tüketiminin hızlandırdığı ve erken menopoza yol açarak overleri jinekolojik kanserlere karşı yatkınlaştırarak, over kanseri riskini yükselttiği saptanmıştır (Whitcomb ve diğerleri, 2018) Bu nedenle, postmenopozal dönemdeki kadınlara batında şişlik, konstipasyon, yorgunluk, pelvik bölgede ağrı, idrar yapmada güçlük, kilo alma hissi gibi belirtiler varlığında jinekolojik muayeneye yönlendirilerek danışmanlık sunulması önem arz etmektedir. Over kanserinde tüm popülasyona tavsiye edilen standart bir tarama testi bulunmamaktadır (ESMO, 2017).



Resim 3. Over Kanseri

2.4. Vulva Kanseri

Jinekolojik kanserler arasında görülme sıklığı en az olan kanser tipi vulva kanseri olmakla birlikte menopozal dönemde görülme sıklığı artmaktadır. GLOBOCAN 2020 sonuçlarına göre vulva kanserinin dünyada yeni olgu sayısının 44.240, ölüm sayısının ise 15.222 olduğu bildirilmektedir. Aynı rapora göre Türkiyede 2020 yılında 286 kadın yeni vaka sayısı olarak tanılanmış ve 93 kadının vulva kanseri nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmiştir (Globocan, 2020).

Vulva kanserinin jinekolojik kanserlerin % 4'ünü oluşturduğu belirtilmektedir. (Olawaiye ve diğerleri, 2021) Vulva kanseri vestibül, üretra,

labia minor, labia major ve klitorisi kapsayan ve dış üreme organlarının tutulması ile oluşan jinekolojik kanser tipidir (American Cancer Society, 2021). Bu kanser tipinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Serviks, vulva ve vajen aynı hücre yapısını barındırdığından etyolojilerinin aynı olduğu kabul edilmektedir (Karaman, 2020; Berkman ve Topuz, 2004). Görülme sıklığı yaş ile birlikte arttığından vulva kanseri menopoza döneminde daha sık görülmektedir. Genellikle olguların %20' inin 50 yaş altı kadınlarda ve %50' inin 70 yaş üzeri kadınlarda menopoza sonrası dönemde görüldüğü belirtilmektedir (Siegel ve diğerleri, 2019; Karaman, 2020). Vulva kanserlerinde sıklıkla HPV (16-18) tipine rastlanılmaktadır. Özellikle kadınlarda genital bölgede siğillere sebep olan HPV 11 ve HPV 6 cinsel açıdan aktif bireylerde cinsel ilişki, oral seks ve tensel temas ile vulva kanseri gelişebilmektedir (Alshehri ve diğerleri, 2021). Risk faktörleri arasında serviks ve vajen kanseri öyküsü, ailede vulva kanseri öyküsü olması, CYBE varlığı, HPV enfeksiyonu varlığı, sigara kullanımı, immün yetmezlik, Liken Sklerozus et Atrofikus hastalığı yer almaktadır (ACS, 2021; Demirtaş, 2006). Vulva kanseri belirtileri arasında inatçı kaşıntı, ağrı ve hassasiyet, ara kanama, ciltte renk değişikliği, cilt kalınlaşması, koyu lekeler, şişlik, siğil benzeri yumrular yer almaktadır. Türkiyede vulva kanserine yönelik bir tarama programı bulunmamaktadır. Ancak menopozdaki *Kadınların Kendi Kendine Vulva Muayenesi* (KKVM) uygulaması erken dönemde tanı alınması açısından büyük önem taşımaktadır (Keskin ve Tahta, 2021). Menopoz dönemindeki kadınların kendi kendine vulva muayenesi (KKVM) uygulaması ve 6 ay aralıklarla vulva kanseri bakımından değerlendirilmeleri büyük önem taşımaktadır. Karaman (2020)'ın yaptığı çalışmada kadınların %93,3 KKVM'yi hiç uygulamadığı ve %71,1'inin vulva kanserine yönelik bilgi eksikliği olduğu saptanmıştır (Karaman, 2020). Bu nedenle menopoz dönemindeki kadınlara KKVM konusunda danışmanlık sunulması ve konuya ilişkin farkındalık oluşturmasının vulva kanserini önlemede rehberlik edeceği düşünülmektedir.

2.5. Vajen Kanseri

GLOBOCAN 2020 sonuçlarına göre dünyada vajen kanseri yeni vaka sayısının 17.908, vajen kanseri ölüm sayısının 7.995 olduğu bildirilmektedir. Aynı rapora göre Türkiyede 2020 yılında 111 kadın yeni vaka sayısı olarak tanılanmıştır ve 36 kadının vajen kanseri nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmiştir. Ayrıca tüm yaşlarda 5 yıllık görülme prevalansının 360 olduğu bildirilmiştir (Globocan, 2020). Serviks kanserine yol açan unsurlar

vajen kanserine de yol açmaktadır (Adams ve Cuello, 2018). Bu kanser türünün %85'i metastaz yaparak serviks ve endometrium kanseri ile birlikte seyretmektedir (Yang ve diğerleri, 2020; Adams ve diğerleri, 2021). Bu jinekolojik kanser çeşidinin yaklaşık %80'inin 50 yaş üzeri postmenopozal kadınlarda görüldüğü belirtilmektedir. (Mihmanlı ve Yüksel, 2013; Ciavattini ve diğerleri, 2020). Endometrium ya da serviks kanseri öyküsü olma durumu, pap smear sonucu pozitifliği, genital siğil bulunması, erken yaş cinsel deneyim, vajinal adenoz, poligami, radyasyon ve HIV enfeksiyonu vajen kanseri olasılığını yükseltmektedir (ACS, 2021; Atlas, 2020). Vajen kanseri riskini sigarakullanımı iki kat arttırmaktadır (ACS, 2021). Vajen kanseri koruma ve önleme stratejisi olarak HPV aşısının uygulanması önem arz etmektedir (Hansen ve diğerleri, 2018). Garland ve arkadaşları (2016) çalışmalarında HPV aşısının serviks ve vajen kanserlerine karşı koruduğunu saptamışlardır (Garland, 2016). Vajinal İntraepitelyal Neoplazi ve İnvaziv Vajen Kanseri belirti vermeden yayılım gösterdiğinden jinekolojik muayene ve serviks kanseri taramasıyla erken evrede saptanabilmektedir (Hansen ve diğerleri, 2018).

3. MENOPOZ DÖNEMİNDE JİNEKOLOJİK KANSERLERDE KADIN SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLÜ

Menopoz dönemi, kadının üreme sistemindeki birtakım değişikliklerle ve bu değişiklikler sonucu ortaya çıkan semptomlarla seyreden doğal bir süreçtir. Kadın sağlığı alanında bakım sunan sağlık profesyoneli olan hemşirelerin; menopoz sürecindeki kadınlarla iyi iletişim kurabilmesi, içinde buldukları menopoz dönemine yönelik problemlerin dinlenilmesi, bu problemlere özgü etkili baş etme tekniklerinin öğretilmesi, stres yönetimi, menopoza ilişkin oryantasyonlarının sağlanması, menopoz döneminde görülme sıklığı artan jinekolojik kanserlere ilişkin gerekli bilgilendirmelerin yapılması, erken tarama, tanı ve tedavi olanakları ve kanıta dayalı bilgiler eşliğinde bilgilendirilme yapmaları önem arz etmektedir. Ayrıca literatür incelendiğinde menopozdaki kadınların jinekolojik kanser ve taramalarına yönelik farkındalıklarının yetersiz olduğu görülmektedir. (Cooper ve diğerleri, 2013; Çelebi, 2021; Likis ve Schuiling, 2016; Wingfield ve Heflin, 2016; Balducci, 2016). Bu nedenle kadın sağlığı hemşirelerinin öncelikli olarak menopoz dönemindeki kadınlara içinde buldukları durum, riskler, sağlıklı yaşam tarzının benimsetilmesi, jinekolojik kanserlerden korunma ve erken

tarama-teşhis uygulamaları konusunda eğitim ve danışmanlık hizmeti sunmalarının menopoz dönemindeki kadınların yaşam kalitelerini yükseltmelerine katkı sağlayacaktır.

SONUÇ

Jinekolojik kanserler özellikle menopoz döneminde ortaya çıkan, kadın sağlığını olumsuz etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren malignitelerdir. İleri yaş jinekolojik kanserlerde etkin risk faktörü olduğundan menopoz dönemindeki kadınlara yönelik erken tarama ve tanı programları içinde jinekolojik kanserler vurgulanması gereken önemli bir konu olma niteliği taşımaktadır. Literatürde menopozdaki kadınların jinekolojik kanser ve taramalarına yönelik farkındalıklarının yetersiz olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, yaşam boyu üreme sağlığı yaklaşımı gereğince menopoz dönemindeki kadınlara yönelik koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirilirken jinekolojik kanserlere farkındalığı artırıcı ve taramalara teşvik edici sağlık uygulamalarına yer verilmesinin önemli olacağı ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) 2020. Practice Bulletin Number 140: Updated guidelines for management of cervical cancer screening abnormalities. Practice Advisory. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2020. Available at: 10.01.2023. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>
- Adams, T. S., Cuello, M. A. (2018). Cancer of the vagina. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 143, 14-21. DOI: 10.1002/ijgo.12610.
- Adams, T. S., Rogers, L. J., Cuello, M. A. (2021). Cancer of the vagina: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 155, 19-27. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13867>
- American Cancer Society. (2021). Vulvar cancer. <https://www.cancer.org/cancer/vulvarcancer.html> adresinden erişildi.
- Alshehri, A. M., Ahmed Alamri, M. M., Mahdi Alharazi, A. A., Essa Alhazmi, A. M., Hassan Alfaqih, R. M., Alzaylaee, A. A. I., ... Alslami, A. (2021). The awareness of the human papillomavirus infection and oropharyngeal cancer in people to improve the health care system at al qunfudhah region, kingdom of saudi arabia. Journal of Healthcare Engineering, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5185075>
- Atlas, B. (2020). Çiğli Bölge Eğitim Hastanesine başvuran kadınların jinekolojik kanserlerle ilgili farkındalığı. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Avcı S, Döventaş A. Yaşlıda Kanser Taramasında Son Kılavuz Bilgileri. Saka B, editör. Geriatrik Onkoloji. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.104-8)
- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG). Women's Health Stats & Facts.2011:33.[Erişim:01.04.2023]. https://ww1.prweb.com/prfiles/2018/05/01/15456577/MediaKit_Womens%20Health%20Source.pdf
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG (2019). Endometrial-Cancer. <https://www.acog.org/womens-health/faqs/endometrialcancer> adresinden erişildi.

- Balducci L. Cancer prevention in the older individual. *Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 32, No. 3). WB Saunders; 2016. p.314-24.)
- Berkman S., Topuz S. (2004). Vulva kanserinde prognoz ve yönetim. *TJOD-Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi*, 1(4), 58-64.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GloBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):313.
- Büyükçaycı Duman, N., Yüksel Koçak, D., Albayrak, S.A. Topuz, Ş., Yılmazel, G.(2015). Kırk yaş üstü kadınların meme ve serviks kanseri taramalarına yönelik bilgi ve uygulamaları. *Journal of Academic Research in Nursing*, 1(1):30- 38 doi: 10.5222/jaren.2015.030.
- Cabrera G, March P. Evidence-Based care Sheet: Menopause: Age-related factors. glendale, CA: cinahl information Systems; 2018.
- Chan S, Gomes A, Singh RS. Is menopause still evolving? Evidence from a longitudinal study of multiethnic populations and its relevance to women's health. *BMC Women's Health*. 2020;20:1-15. doi: 10.1186/s12905-020-00932-8.
- Ciavattini, A., Giannella, L., De Vincenzo, R., Di Giuseppe, J., Papiccio, M., Lukic, A., ... Gultekin, M. (2020). HPV vaccination: the position paper of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Vaccines*, 8(3), 354. DOI: 10.3390/vaccines8030354.
- Cooper CP, Polonec L, Stewart SL, Gelb CA. Gynaecologic cancer symptom awareness, concern and care seeking among us women: A Multi-site qualitative study. *Family Practice*, 2013, 30: 96-104.
- Çelebi, N. (2021). Kadınların jinekolojik kanserlere yönelik farkındalıkları ve erken tanı yöntemlerine yönelik davranışlarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Erzurum.
- Davidson Mc, London ML, Ladewig PW. *Olds' Maternal Newborn Nursing & Women's Health Across the Lifespan (Health Promotion of Women Across the Lifespan)*. 9th ed. Edinburg: Pearson Education inc.; 2014. p. 71-82.
- Demirtaş, B. (2006). Hemşirelik öğrencilerinin vulva sağlığına ilişkin bilgilerinin saptanması. *Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 13(1), 14-25

- Devesa SS. The burden of cancer in the elderly. In Treatment and Management of Cancer in the Elderly CRC Press; 2016. p.31-52
- Doll KM, Meng K, Basch EM, Gehrig PA, Brewster WR, Meyer AM. Gynecologic cancer outcomes in the elderly poor: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(20): 3591-9.
- Donatus, L., Nina, F. K., Sama, D. J., Nkfusai, C. N., Bede, F., Shirinde, J., Cumber, S. N. (2019). Assessing the uptake of cervical cancer screening among women aged 25-65 years in Kumbo West Health District, Cameroon. *The Pan African Medical Journal*, 33. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.106.16975.
- Emine Çevik E, Çoşkun AM. HPV enfeksiyonuna güncel yaklaşım ve ebinin rolü. *KASHED Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi* 2021;7(3);215-229
- Erdem, S. S., Yılmaz, M., Yıldırım, H., Mayda, A. S., Bolu F., Durak, A. A., Şener, Ö. (2017). Düzce’de yaşayanların kanser ve kanser risk faktörleri hakkında bilgi düzeyi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(1), 1-10.
- Erkan, N. (2020). 30-65 yaş arası kadınların human papilloma virüs ve serviks kanseri taraması hakkındaki davranışlarına konu hakkında verilen eğitimin etkisi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Eroğlu, K., Koç, G. (2014). Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 1(2):77-90.
- Fontham ETH, Wolf AMD, church Tr, Etzioni r, Flowers cr, Herzig A, et al. cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American cancer Society. *ca cancer J clin*. 2020;70(5):321-6. doi: 10.3322/caac.21628.
- Garland, S. M., Paavonen, J., Jaisamrarn, U., Naud, P., Salmerón, J., Chow, S. N., ... HPV PATRICIA Study Group. (2016). Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled 83 trial. *International Journal Of Cancer*, 139(12), 2812-2826. <https://doi.org/10.1002/ijc.30391>.
- Global Cancer Observatory. (2020). <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> Erişim T: 03.05.2023

- Globocan, Global Cancer Statistics: Turkey (2020). [Http://Gco.Iarc.Fr/Today/Data/Factsheets/Populations/792-Turkey-Factsheets.Pdf](http://Gco.Iarc.Fr/Today/Data/Factsheets/Populations/792-Turkey-Factsheets.Pdf).
- Glud, E., Kjaer, S. K., Thomsen, B. L., Høgdall, C., Christensen, L., Høgdall, E., ... Blaakaer, J. (2004). Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Archives of internal medicine*, 164(20), 2253-2259. doi:10.1001/archinte.164.20.2253.
- Gözüyeşil E., Düzgün A. A., Taş F. (2020). Bir aile sağlığı merkezine başvuran kadınların jinekolojik kanser farkındalıklarının değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care (TJFMPC)*, 14(2), 177- 185. DOI: 10.21763/tjfmpe.730022.
- Hansen, B. T., Campbell, S., Nygard, M. (2018). Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ open*, 8(2). DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019005.
- İşıl Andsoy, I., Gül, A. (2014). Breast, cervix and colorectal cancer knowledge among nurses in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2267-2272. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.5.2267
- Karaman, R. (2020). Vulva kanseri ve kendi kendine vulva muayenesine yönelik planlı eğitimin kadınların bilgi ve tutumlarına etkisi. Yüksek lisans Tezi, Te Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep.
- Keskin, H. G., Tahta, T. (2021). Vulva kanseri ve vulvektomi sonrası hemşirelik yaklaşımları. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1), 115-121. doi: 10.46237/amusbfd.725542.
- Kızılırmak, A., Kocagöz S. (2018). Bir üniversitedeki kadınların serviks kanseri ve pap smear testine ilişkin sağlık inançlarını etkileyen faktörler. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 27(3), 165-17
- Kurt G. Menopoz ve semptom yönetimi. Yavan T, Uğurlu M, editörler. *Menopoz ve Kadın Sağlığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.15-22.
- Kurt G, Arslan H. Kadınların menopoz döneminde yaşadıkları sağlık sorunları ve baş etme yöntemleri. *Cukurova Medical journal*. 2020;45(3):910-20. <https://doi.org/10.17826/cumj.694473>
- Küçük, A. (2020). Endometrium kanserli olgularda Mı(Mikrosatellit İnstabilite) sıklığı, klinikopatolojik özellikleri ve inflamasyon

- parametreleri ile ilişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon.
- La Vecchia, C. (2017). Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European journal of cancer prevention*, 26(1), 55-62. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217.
- Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(4):438-43.
- Likis F.E., Schuiling K.D. (2016). Women's gynecologic health. Jones & Bartlett Publishers, 2016. https://www.academia.edu/42888634/WOMENS_GYNECOLOGIC_HEALTH_THIRD_EDITION
- Manley K, Edey K, Braybrooke J, Murdoch J. Hormone replacement therapy after endometrial cancer. *Menopause Int*. 2012;18(4):134-8. doi: 10.1258/mi.2012.012024.
- March P, Pilgrim J. Evidence-Based care Sheet: Menopause: Decision process regarding treatment options. glendale, CA: Cinahl information Systems; 2018.
- Mehraban, S. S. Z., Namdar, A., Naghizadeh, M. M. (2018). Assessment of preventive behavior for cervical cancer with the health belief model. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(8), 2155. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2155.
- Mihmanlı, V., Yüksel, İ. T. (2013). Geriatrik hastalarda jinekolojik sorunlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 29(2), 127-131. doi:10.5222/otd.sup2.2013.127.
- Mishra gD. Menopause, a stage in the life. in: cano A, ed. *Menopause: A comprehensive Approach*. E-book. Springer international Publishing Ag; 2017. p. 3-7.
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal Of Women's Health*, 11, 287. doi:<https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
- Moore, K., Brewer, M. A. (2017). Endometrial cancer: is this a new disease? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, 435-442. DOI: 10.1200/EDBK_175666
- Mutlu, Z. N. (2019). Kan serum parametrelerinin endometrium kanseri evrelemesi ile ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul.

- Onstad, M. A., Schmandt, R. E., Lu, K. H. (2016). Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4225. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638
- Olawaiye, A. B., Cotler, J., Cuello, M. A., Bhatla, N., Okamoto, A., Wilailak, S., ... Cain, J. (2021). FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155(1), 43-47. 1 <https://doi.org/10.1002/ijgo.13880>
- Ovarian Cancer-An ESMO Patient Guide Series. Based on the ESMO Clinical Practice Guidelines. (2017). [Cited: April 5, 2023]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/10097/201883/1/EN>
- Overholser, L., Callaway, C. (2019). Improving care coordination to optimize health outcomes in cancer survivors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5.5), 607-610. doi: 10.6004/jnccn.2019.5009
- Özen Çınar, İ. (2022). Dünyada ve Türkiye’de jinekolojik kanserlerde durum ve epidemiyoloji. *Jinekolojik Onkolojide Bakım*. Editörler; Özkan, S., Serçekuş, P., Alataş, E. <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/view/1135/1249/26842>. Erişim Tarihi: 16.01.2023
- Pehlivanoglu, E. F. Ö., Sarı, H. B., Balcıoğlu, H., Ünlüoğlu, İ. (2019). Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşılması ve serviks kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(4), 456-460. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.529515>.
- Reid, B. M., Permuth, J. B., & Sellers, T. A. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine*, 14(1), 9. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.008.
- Roush K. *What Nurses Know-Menopause*. Newyork: Demos Medical Publishing; 2011. p.1-24.
- Rronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int*. 2010;16(1):9-11. doi: 10.1258/mi.2010.010008
- Ryu KJ, Park H, Kim Yj, Yi KW, Shin jH, Hur jY, et al. comparison of various menopausal symptoms and risk factor analysis in Korean women according to stage of menopause. *Maturitas*. 2020;140:41-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.023.

- Scott Ricci S. Essentials of Maternity, Newborn, and Women's Health Nursing. 4th ed. china: Wolters Kluwer; 2017. p. 402-21.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal For Clinicians, 69(1), 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(4):297-316.
- Sonoda, Y., Barakat, R. R. (2006). Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 20(2), 363-377. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.10.015.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sung, H. K., Ma, S. H., Choi, J. Y., Hwang, Y., Ahn, C., Kim, B. G., ... Park, S. (2016). The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal Of Preventive Medicine And Public Health, 49(6), 349. DOI: 10.3961/jpmph.16.066.
- Tangjitgamol, S., Kavanagh, J., & Shetty, M. K. (2013). Endometrial Cancer: Risk Factors and Early Diagnosis in Low-Resource Countries. İçinde M. K. Shetty (Ed.), Breast and Gynecological Cancers: An Integrated Approach for Screening and Early Diagnosis in Developing Countries. Newyork: Springer, ss. 14-167.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri Dairesi Başkanlığı 2017 Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri taramaları. [Erişim tarihi: 5 Nisan 2023]. Erişim linki: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalar>
- Tuncer Köse, S., Karakurt, P. (2023). Jinekolojik Kanseriilerin Farkındalığında Sağlık Okuryazarlığı–Köse Tuncer ve Karakurt Lokman Hekim Dergisi - Lokman Hekim Journal 2023; 13 (1):196-206
- Uğur, H. G., Derya, Y. A., Yavuz, A. Y., Şılbr, M. F., Öner, A. (2019). Aile sağlığı merkezlerine başvuran 30-70 yaş grubu kadınların ulusal

- kanser taramalarına yönelik bilgi tutum ve davranışları: Karadeniz Bölgesi'nde bir il örneği. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 28(5), 340-348. <https://doi.org/10.17942/sted.529150>.
- Uysal, N., Toprak, F. Ü. (2022). Kadınların sağlık algıları, kanser taramalarına yönelik tutumları ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 65-76. Doi: 10.46237/Amusbfd.926839.
- Whitcomb, B. W., Purdue-Smithe, A. C., Szegda, K. L., Boutot, M. E., Hankinson, S. E., Manson, J. E., ... Bertone-Johnson, E. R. (2018). Cigarette smoking and risk of early natural menopause. *American Journal Of Epidemiology*, 187(4), 696-704. DOI: 10.1093/aje/kwx292.
- Wingfield SA, Heflin MT. Cancer screening in older adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2016;32(1):17-33.)
- World Health Organisation. (WHO). (2020). Incidence, mortality and prevalence by cancer site [homepage on the internet]. [Accessed: 11.01.2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
- World Health organization (WHO). (2013). 'Best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases: updated Appendix 3 of the Global Action Plan for the Prevention and control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. ISBN: 978 92 4 150623 6 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
- Wu Y, Sun W, liu H, Zhang D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed res Int*. 2019;2019:8584130. doi: 10.1155/2019/8584130
- Yang, J., Delara, R., Magrina, J., Magtibay, P., Langstraat, C., Dinh, T., ...Butler, K. (2020). Management and outcomes of primary vaginal cancer. *Gynecologic Oncology*, 159(2), 456-463. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.036.
- Yavan T, Köprülü Ç. Menopoz. Yavan T, Uğurlu M, editörler. *Menopoz ve Kadın Sağlığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-14
- Zhang, W., Yu, F., Wang, Y., Zhang, Y., Meng, L., Chi, Y. (2018). Rab23 promotes the cisplatin resistance of ovarian cancer via the Shh-Gli-ABCG2 signaling pathway. *Oncology Letters*, 15(4), 5155-5160. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7949>.

BÖLÜM 4

OKSİDATİF STRES VE DİŞİ ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ OLUMLU ETKİLERİ

Doç. Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY¹

Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY²

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye. ozlemyvet@hotmail.com, Orcid ID:0000-0001-6218-3568.

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye. gulayms@gmail.com, Orcid ID:0000-0002-4960-1152.

GİRİŞ

Oksidan-antioksidan dengesi, üreme sistemi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabileceğinden (Agarwal ve ark., 2005; Celi 2011), özellikle son 50 yıl içerisinde memeli fizyolojisinde yüksek düzeyde ilgi görmeye başlamıştır. Klinik olarak, testis fonksiyonunun düzenlenmesinde E vitamininin öneminin ilk kez fark edildiği 1920'lerden bu yana erkek üreme sistemi üzerinde oksidatif stresin (OS) negatif rolü ortaya konmuş (Mason, 1926), son yıllardaki çalışmaların ışığında reaktif oksijen türlerinin (ROT) hem sperm kapasitesini kontrol eden sinyal iletim yollarındaki hem de erkek infertilitesinin etiolojisindeki rolleri giderek daha belirgin hale gelmiştir (Aitken, 2017, Baskaran ve ark. 2021, Mannucci ve ark. 2021). Giderek artan literatür bilgisi, OS'nin kadın üremesinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar OS ile dişi üreme sistemi arasındaki ilişkinin sadece negatif değil, bazı durumlarda tam tersine pozitif etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. OS sadece dişi infertilitesinin patogenezinde değil aynı zamanda çeşitli fizyolojik işlevlerde de rol oynadığını göstermektedir (Agarwal ve ark., 2005). ROT dişilerde endometriozis (Cacciottola ve ark., 2021), polikistik over hastalığı (Mohammadi 2019), oosit yaşlanması (Wang ve ark., 2021), preimplantasyon gelişiminin durması (Hardy ve ark., 2021) ve preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması, gestasyonel diabetes mellitus, erken doğum ve nihayetinde fetal ölüm dahil olmak üzere çeşitli gebelik bozukluklarına ve birçok önemli üreme sistemi problemlerine yol açsa da (Cindrova Davies ve ark., 2018; Joo ve ark., 2021; Maiti ve ark., 2017), ovulasyon (Shkolnik ve ark., 2011), menstrüasyon (Evans ve Salamonsen, 2012) ve lutealiz (Minegishi ve ark., 2002) gibi süreçlerde ise olumlu bir rol oynamaktadır. Bu bölümde serbest radikaller, OS ve dişi üremesi üzerindeki bazı olumlu etkilerinden bahsedilecektir.

SERBEST RADİKALLER

Genel bir tanım olarak serbest radikal, yörüngesinin en dış bölgesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu olan bir moleküldür. Serbest radikaller eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları için kararsızdırlar. Bu yüzden çevrelerinde bulunan diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı hale gelme eğilimi gösterirler. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir: peroksil (ROO[•]), lipid peroksil (LOO[•]), süperoksit (O₂^{•-}), hidroksil (OH[•]) ve alkoksil (RO[•]) radikalleri gibi ROT'lerden kaynaklanabileceği gibi,

nitrojen dioksit (NO₂) ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif nitrojen türlerinden de (RNT) kaynaklanabilir. Hem endojen hem de eksojen kaynaklar memeli vücudunda serbest radikal oluşumuna katkıda bulunabilir. Hücre içi organellerinden mitokondrinin yanı sıra vücudumuzun savunma hücrelerinden nötrofiller ve makrofajlar endojen olarak serbest radikallerin üretimine katkıda bulunan en önemli yapılar arasındadır. Canlının maruz kaldığı UV ve X-ray ışınları ile kloroform, alkol, sigara ve formaldehit gibi bazı kimyasallar eksojen kaynaklı serbest radikal oluşumuna yol açan önemli mekanizmalar arasında yer alır (Karabulut ve Gülay, 2016).

ROT'ler ve onları süpüren enzimler (süperoksit dismutazlar-SOD'ler) farklı dokular içerisinde dinamik bir ilişkiye katılırlar. Bu ilişkinin dikkatli bir şekilde dengelenmesi dokuların düzgün bir şekilde fonksiyon göstermesi için önemlidir. Süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksiti içeren toksik ROT'lar normal metabolizmanın yan ürünleri olarak üretilir. Engellenemeyen ROT üretimi, protein hasarı ve lipid peroksidasyonu dahil olmak üzere hücreler üzerinde sitotoksik etkilere sahiptir (Bartz ve Piantadosi, 2010). Hücrel hasarın önlenmesi için hücrelerin SOD enzimleri şeklinde savunma mekanizmalarını aktive etmesi gerekir. Bu enzimler toksik ROT'yi hidrojen peroksit'e metabolize eder ve daha sonra katalaz veya glutatyon peroksidaz tarafından su ve oksijene katalize edilir (Sugino, 2007). Bu nedenle SOD enzimleri ROT aracılı sitotoksisiteye karşı ilk hücrel savunmadır.

SERBEST RADİKALLERİN BAZI FİZYOLOJİK ETKİLERİ

ROT ve RNT iki ucu keskin bir kılıça benzetilebilir: kadın üreme sistemini de içeren birçok patolojik süreçte rol oynarlar ancak aynı zamanda fizyolojik süreçlerde de anahtar sinyal molekülleri olarak görev yaparlar. Bazı fizyolojik olaylarda, düşük konsantrasyonlardaki ROT ve RNT üretiminin olumlu etkilerinden söz edilebilir. Hücrelerde mitojenik uyarıya sebep olma ve hücre büyümesini uyarma, mitokondride ATP üretimini destekleme, kanser hücrelerinin yok edilmesi, enfeksiyonlara karşı fagositoz yoluyla savunma ve ksenobiyotiklerin sitokrom p450 tarafından detoksifikasyonu ROT ve RNT'nin faydalı aktivitelerinden bazıları arasında sayılabilir (Karabulut ve Gülay, 2016). Ayrıca ROT tiroksin ve prostaglandin gibi hormonların bitosentezinde rol oynar. Bunların dışında, fizyolojik olarak düşük konsantrasyonlardaki ROT ve RNT'nin sinyal iletiminde, özellikle de tirozin kinazlar, mitojenle aktive olan protein kinazlar veya Ras proteinleri gibi önemli biyomoleküllerin aktivasyonu yoluyla büyüme faktörlerinin hücre

metabolizması üzerindeki etkisine aracılık etmede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Süperoksit ve hidrojen peroksit hücre içi ikincil haberci olarak hareket edebilir. Hücre içerisinde çözülmüş olarak bulunuan ROT, guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi ve gen transkripsiyonu gibi yaşamsal faaliyetler için gereklidir. Nitrik oksit (NO) makrofajların bağışıklık yanıtı, trombosit agregasyonu ve trombozis, anjiyogenez, vazodilatasyon ve lökosit adezyonu gibi süreçlerde görev alırken, nöronlar tarafından üretilen NO ise merkezi sinir sistemi için önemli bir transmitter maddedir ve ayrıca nöral plastisite için anahtar bir role sahiptir (Karabulut ve Gülay, 2016).

ROT'inn dişi üreme sistemindeki varlığı hem insan hem de hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur. ROT dişi üreme sisteminde hem fizyolojik hem de patolojik etkiler oluşturabilir. ROT'nin folikülogenez, ovülasyon, korpus luteum (CL) fonksiyonu ve menstruasyonun oluşumu olmak üzere dişi üremesinin fizyolojik süreçlerinde önemli katkıları bulunmaktadır (Agarwal ve ark., 2005; Sridhar ve ark., 2007).

OKSİDATİF STRES VE FOLİKÜLOGENEZİS

Folikülogenez sırasında, normal hücrel metabolizma ve steroidogenez yoluyla süperoksit radikalleri üretilir (Sugino, 2005). Granüloz hücrelerinin metabolik aktivitesi, gelişen foliküllerin antral aşamaya dönüşümü sırasında, özellikle sitokrom P450 enzimlerinin artan aktivitesi yoluyla steroidogenezde belirgin şekilde artar (Sugino, 2005). ROT ve ilgili bileşikler, CL'de steroid ve progesteron (P₄) sentezinin hücre içi düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Buna ek olarak, foliküler gelişim sırasında, P₄ sentezi de bunun bir sonucu olarak artan ROT üretimi ile ilişkilidir (Rizzo ve ark., 2012).

SOD'nin etki mekanizması temel olarak süperoksit anyonunun H₂O₂'ye dönüştürülmesini içerir. Memeliler tarafından üç farklı izoenzimi üretilen SOD, antioksidatif reaksiyonlarda merkezi bir rol oynar (Fujii ve ark., 2005). Esas olarak sitozolik olan SOD1, Cu, Zn-SOD'yi kodlar. SOD2 ise Mn-SOD'u kodlar ve ovaryumlarda bulunan foliküler hücrelerinin mitokondrisinde bulunur (Sugino, 2005). Ekstraselüler formu kodlayan SOD3, yapı olarak Cu, Zn-SOD'ye benzer (Fujii ve ark., 2005). SOD1'in H₂O₂ üretimi yoluyla teka interna hücreleri tarafından P₄ sentezini düzenleyebileceği bildirilmektedir (Sugino, 2005). ROT ve antioksidan enzimler (SOD1 ve SOD2) arasındaki karmaşık denge, tüm foliküler aşamalardaki oositlerin çevresindeki kümülüs hücrelerinde SOD ekspresyonu

için incelenmiştir (Rizzo ve ark., 2012; Sugino, 2005). Hem SOD1 hem de SOD2'nin muhtemelen foliküler ve luteal hücrelerdeki apoptozu kontrol ederek foliküler atrezi ve luteal gerilemeyi düzenleyebildiği görülmektedir (Sugino, 2005; Suzuki ve ark., 1999).

OKSİDATİF STRES VE OVULASYON

Ovaryumdaki stromal hücrelerinin ve germ hücre fonksiyonunun kontrolü çok kapsamlı bir paradigmadır. Bu paradigma içerisinde OS, ovaryal germ hücresi ve stromal hücre fizyolojisinin düzenleyicilerinden biri olabilir. Bir dizi otokrin ve parakrin faktör, çeşitli ovaryal fonksiyonları ve steroidogenezi kontrol eder. Sitokinler, lökositler tarafından ekstraselüler sıvıya salgılanan polipeptitler veya glikoproteinlerdir (Bedaiwy ve Falcone, 2003). Memeli ovulasyonu veya foliküler rüptürünün vasküler değişiklikler ve proteolitik kaskaddan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Tsafiri ve Reich, 1999). Bu iki kaskad arasındaki çapraz konuşmaya sitokinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve ROT (hem reaktif nitrojen hem de oksijen radikalleri) aracılık eder. Hem *in vivo* hem de *ex vivo* olarak yapılan bir çalışmada, preovulatar yumurtalık foliküllerinde bulunan ROT'lerin ovulatar yanıt için gerekli olduğuna dair önemli kanıtlar sunmuştur. Bu çalışmada, ovaryan ROT'lerin seviyelerindeki azalma ovulasyonun yanı sıra temel preovulatar yanıtların tamamını engellemektedir (Shkolnik ve ark., 2011).

Ovulasyona yol açan fizyolojik süreçlerin ROT seviyesinden etkilendiği görülmektedir. Ovulasyon olayı, kontrollü bir enflamatar reaksiyon ile birçok yönden benzerlik göstermektedir (Espey, 1980). İnflamasyona prostaglandin sentezinde artış, sitokin üretimi, matriks metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimlerin aktivitesi ve vasküler geçirgenlikte artış eşlik eder (Fujii ve ark., 2005). Bu enflamatar reaksiyonların ROT tarafından düzenlendiği ve sonuçta folikül duvarının bozulmasına yol açarak ovulasyona neden olduğu görülmektedir (Sugino, 2005). Kistik ovaryuma sahip ineklerin foliküler sıvısındaki ROT konsantrasyonunun, ovaryum kisti olmayan ineklerin foliküler sıvısında ölçülenden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Rizzo ve ark., 2012). Bu durum, foliküler sıvıdaki ROT konsantrasyonlarının foliküler duvar hücrelerinde apoptozisi tetiklemek için yetersiz olabileceğini, ovulasyonun gerçekleşmesinde sıkıntıya sokabileceğini ve sonuç olarak da kistik ovaryuma yol açabileceğini düşündürmektedir (Rizzo ve ark., 2012).

Ovaryum içinde, ovulasyon öncesi foliküllerin yakınında bulunan lökositler ve endotel hücreleri **ROT'un** ana kaynakları olarak kabul edilmektedir (Brännström ve ark., 1993; Sugino, 2005). Yüksek konsantrasyonlarda süperoksit, H₂O₂ ve NO içeren lökositlerin ovulasyon öncesi dönemde foliküllerin yakınında toplandığı ve granüloza hücre tabakasına göç edebildiği gözlemlenmiştir (Brännström ve ark., 1993). Lökositlerin hücre zarlarında luteinizan hormon (LH) reseptörleri bulunur ve ovulasyondan önce gözlenen preovulatuvar LH seviyelerindeki artışın, lökositler üzerine uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Shirai ve ark., 2002). Büyük bir olasılıkla geçici bir süre LH tarafından ovaryumlarda tetiklenen ROT üretimindeki artış, vazgeçilmez bir preovulatuvar sinyalizasyon olayıdır (Shkolnik ve ark., 2011).

Ovulasyon öncesi foliküllerdeki Mn-SOD aktivitesinin dinamik olarak değiştiği görülmektedir (Sato ve ark., 1992; Sasakiet ve ark., 1994). Bu dönemde Mn-SOD mRNA seviyelerinde gözlenen belirgin artışa rağmen, bu enzimin hala düşük seviyelerde kalması, Mn-SOD'nin hızla sentezlenmesine rağmen hemen harcandığını göstermektedir (Sasaki ve ark., 1994). Süperoksit radikal üretimindeki bu artış P₄ üretimindeki paralel artışa atfedilebilirken, Mn-SOD ekspresyonundaki artış artan steroidogenezden ziyade eş zamanlı lökosit kaynaklı sitokin salınımına bağlanabilir (Sasaki ve ark., 1994; Sugino ve ark., 1998). Gerçekten de, Cu/Zn-SOD ekspresyonunda kayda değer dalgalanmalar olmaksızın Mn-SOD ekspresyonunda artış sıklıkla enflamatuvar reaksiyonlarda gözlenir (Sugino ve ark. 1998), bu da ovulasyon öncesi foliküllerde enflamasyon benzeri olayların varlığına ve Mn-SOD'nin luteal hücreleri enflamasyon aracılı OS hasarından korumadaki önemli rolüne işaret eder (Sugino ve ark., 1998). Preovulatuvar folikül içinde belirli oksidanların varlığının optimum hücre sağlığının sürdürülmesi için gerekli olduğu görülmektedir.

OKSİDATİF STRES VE LUTEOLİZ

Birçok türde luteoliz, birbiriyle yakından ilişkili iki olayla karakterize edilir. Progesteron sentezleme ve salgılama kapasitesinin kaybını (fonksiyonel luteoliz) luteal hücrelerin kaybı (yapısal luteoliz) takip eder. Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit dahil olmak üzere ROT'lerin luteolitik süreçte rol oynadığı görülmektedir (Minegishi ve ark., 2002). Fizyolojik olarak, steroidogenez sırasında ROT üretilir (Sugino, 2005). Bunun yanında, mitokondriyal sitokrom P450a1'in monooksijenaz reaksiyonu yoluyla üretilen luteal **ROT'un** da P₄ sentezini etkilediği gösterilmiştir (Sugino, 2005; Rizzo

ve ark., 2012). Luteal gerilemeye yol açan olayların sırası net olmamakla birlikte, ROT'nin apoptozu uyararak ve CL'ye ait vasküler yapıyı bozarak P₄ salgılanmasını azalttığı görülmektedir (Al-Gubory ve ark., 2012; Noda ve ark., 2012; Sugino, 2006). Konsantrasyona bağlı olarak ROT'nin luteal hücre steroidogenezini pozitif veya negatif yönde düzenleyebilir. Düşük konsantrasyonlarda ROT'nin P₄ salgılanmasını uyardığı, ancak yüksek konsantrasyonlarda P₄ salgılanmasını azalttığı görülmüştür (Sawada ve Carlson 1996). Örneğin, prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) tarafından ROT üretiminin aniden uyarılması durumunda, ROT artışının CL üzerinde fonksiyonel ve yapısal luteolize neden olabileceği öne sürülmüştür (Rizzo ve ark., 2012). Tersine, CL içerisinde antioksidan enzimlerin artması steroidogenezin düzenlenmesinden sorumludur ve CL fonksiyonu üzerinde koruyucu rol oynar (Al-Gubory ve ark., 2010).

LH'nin P₄ sentezini (Yacobi ve ark., 2007) ve dolayısıyla luteal ROT üretimini uyardığı iyi bilinmektedir. P₄ luteal hücre ölümünü önlediğinden (Okuda ve ark., 2004), LH'nin luteal faz sırasında P₄ salgılanmasını artırarak CL'yi koruması mümkündür. Gerçekten de LH, SOD1, SOD2 ve CAT'nin mRNA ve protein ekspresyonunu ve sığır luteal hücrelerinde SOD aktivitesini artırır. Bununla birlikte, progesteron sadece SOD1 mRNA ve protein ekspresyonuna aracılık ederken, LH ise ikincil habercisi cAMP aracılığıyla SOD2'yi düzenler (Kawaguchi ve ark., 2013).

Ruminantlarda CL lizisinin uterus tarafından üretilen PGF_{2α} ile luteal oksitosin arasındaki pozitif geri bildirim döngüsü tarafından tetiklendiği bilinmektedir (Skarzynski ve ark., 2008). PGF_{2α}'nın luteolitik etkisine sitokinler, endotelin-1, NO gibi lokal olarak üretilen faktörlerin yanı sıra, ovaryum arterindeki kan akımının azalmasına bağlı değişiklikler de CL gelişiminin ve gerilemesinin düzenlenmesinde bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Skarzynski ve ark., 2008). Buna ek olarak, PGF_{2α} tek başına *in vitro* sığır luteal hücre canlılığını azaltamaz (Kawaguchi ve ark., 2013), bu da luteal regresyonu uyararak için başka mekanizmaların aktive edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Orta luteal fazdan elde edilen sığır luteal hücreleri *in vitro* olarak PGF_{2α} ile muamele edildiğinde, PGF_{2α} sentezinde rol oynayan COX-2 ekspresyonu artar. Bu gözlem, PGF_{2α} için bir luteal oto-amplifikasyon sisteminin varlığını gösterir. COX-2 ekspresyonuna ROT üretimindeki artış eşlik ettiğinden (Korbeckiet ve ark., 2013), bu sistemin geç luteal fazda ROT üretimindeki artışa ve dolayısı ile luteal gerilemeye katkıda bulunması mümkündür. Ayrıca, PGF_{2α}'nın *in vivo* olarak sıçan korpus

luteumundaki lökosit-endotel etkileşimleri üzerindeki uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Sonuç olarak, $PGF_{2\alpha}$ 'ya bağlı dokulara sızan nötrofiller fonksiyonel luteolize katkıda bulunmaktadır. Sıçanlarda $PGF_{2\alpha}$ ile indüklenen ROT üretimi, gerileyen CL içinde nötrofil birikiminin önemli bir aracısı olabilir (Minegishi ve ark., 2002).

Luteal immün hücreler de regrese olan CL'deki ROT artışına katkıda bulunabilir. Bağışıklık hücreleri ve sitokinler CL oluşumuna ve gerilemesine katılır (Walusimbi ve Pate, 2013). $PGF_{2\alpha}$, CL içinde nötrofillerin toplanmasından ve aktivasyonundan sorumlu bir sitokin olan IL-8'in ve monositler gibi diğer lökositleri toplayabilen diğer kemokinlerin (CCL8, CCL2, CXCL2) ekspresyonunu uyarır (Talbot ve ark., 2014). Monosit sayıları genellikle östrus siklusunun ortasında ve CL gerilemeye başlarken daha yüksektir (Walusimbi ve Pate, 2013). Bununla birlikte, hem aktive nötrofillerin hem de monositlerin luteal ROT artışına katkıda bulunması muhtemeldir, bu da belki de diğer luteal faktörlerle birlikte luteolize katkıda bulunabilir. Örneğin ineklerde, hipoksi ile sonuçlanan luteal kan akışındaki azalmanın, luteolizin ilk basamağı sırasında ROT artışına bağlı luteolitik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Skarzynski ve Okuda, 2010). Aktive monositler ve nötrofiller iyi bilinen enflamatuar sitokin, nitrik oksit ve ROT kaynaklarıdır (Wink ve ark., 2011). Sıçan nötrofillerinin luteal hücrelerle birlikte kültürü, muhtemelen artan OS'nin bir sonucu olarak P_4 üretiminde azalmaya yol açar (Behrman ve ark., 2001). Son olarak, sığır aktive nötrofilleri de önemli bir ROT kaynağıdır (Bordignon ve ark., 2014).

OKSİDATİF STRES VE MENSTRUASYON

Primatların endometriyumunda SOD ekspresyonunun, menstrual siklus döngüsüne paralel bir şekilde döngüsel bir değişim gösterdiği gözlenmiştir. Menstrual siklusun geç sekretuar fazında SOD aktivitesi azalırken ROT seviyelerinde bir artış gözlenir (Sugino ve ark., 1996). Bu değişikliklerin menstrüasyon ve endometriyal dökülmenin oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir. $PGF_{2\alpha}$ seviyeleri geç sekretuar faza doğru artar ve ROT *in vitro* $PGF_{2\alpha}$ salınımını tetikler (Sugino ve ark., 2001). Siklooksijenaz enziminin uyarılması, bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF)- $\kappa\beta$ 'nin aktivasyonu yoluyla ROT tarafından gerçekleştirilir ve menstrüasyonun oluşumu için bir mekanizma olduğunu düşündürür (Sugino ve ark., 2004).

Menstruasyon, enflamatuar bir sürecin birçok özelliğine sahiptir. Son doku parçalanması ve kanamaya yol açan iltihap tipi olayların karmaşıklığı ve sırası yavaş yavaş çözülmektedir. P₄ anti-enflamatuar özelliklere sahiptir ve gebelik oluşmadığı zaman menstrual döngünün son sekretuar fazında seviyeleri östrojen ile birlikte hızla düşer ve bu düşüş endometriyum içindeki hücreler arası etkileşimleri de içine alan enflamatuar nitelikteki bir dizi olayı başlatır. P₄ kaybına karşı desidualize stromal, vasküler ve epitelyal hücrelerdeki hücre içi tepkiler prostaglandin metabolizmasının azalmasına ve ROT seviyesinde artışa yol açar. Artan ROT, (NF)-κβ'nin salınmasına neden olur. Ayrıca ROT seviyesindeki artış, proinflamatuar prostaglandinlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve matris metaloproteinazların (MMP) sentezinin artmasına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan lökosit artışı, değişen fenotipler ve aktivasyonla birlikte, prostaglandin etkilerinin neden olduğu hipoksik ortamla birlikte menstrüasyonun karakteristik doku parçalanması ve kanamasına yol açan daha fazla yıkıcı enzim ve MMP aktivatörü sağlar. Buna paralel olarak, dökülmenin tamamlandığı bölgelerde, nötrofillerin ve makrofajların fenotiplerindeki mikro çevresel olarak uyarılan değişiklikler, büyüme faktörlerinin uyarılmasına ek olarak, çok hızlı yeniden epitelizeasyona ve doku bütünlüğünün restorasyonuna katkıda bulunur (Evans ve Salamonsen, 2012).

İnsan endometriyumunda iki tip SOD enzimi tanımlanmıştır; hücre sel sitozolde bulunan Cu, Zn-SOD ve mitokondride bulunan Mn-SOD. Bu SOD, menstrüel döngü boyunca endometriyal glandüler epitelde ve epitel doku ile kıyaslandığında daha az oranda ola da stromada bol miktarda eksprese edilir. Bununla birlikte, bu enzimlerin aktiviteleri döngü boyunca dramatik bir şekilde değişir, endometriyal döngünün orta salgı fazında gözlenen yüksek aktiviteyi menstrüasyonun başlamasından hemen önce önemli ölçüde azalmış aktivite takip eder (Sugino ve ark., 1996). ROT inflamasyon ve sitotoksitenin araçları olduğundan, endometrial duyarlılık sırasında süpürücü enzimlerin yüksek aktivitesinin dokunun embriyo implantasyonu için hazırlanmasını yansıtmaları muhtemeldir.

Premenstrüel fazda azalan SOD aktivitelerine paralel olarak, endometriyumda lipid peroksit seviyeleri önemli ölçüde artar (Sugino ve ark., 1996). Üretilen bu ROT'ler hücre fonksiyonunu düzenlemede, biyolojik aktiviteye sahip maddeleri aktive etmede ve aşağı akış sinyal yollarını aktive etmede önemli rollere sahiptir (Li ve Karin, 1996; Marshall ve ark., 2000). Endometriyumun redoks durumundaki değişiklik tarafından aktive edilen ana aşağı akış yollarından biri (NF)-κβ yoludur (Gloire ve ark., 2006). Bu yolun

aktivasyonu, doku yıkımına ve menstrüasyona yol açan bir dizi enflamatuar faktörün ve sinyal yolağının indüksiyonunu tetikler.

Sonuç olarak OS'nin hem insanların hem de hayvanların dişi üreme sistemini oosit olgunlaşmasından ovulasyon ve embriyonik gelişime kadar çeşitli düzeylerde önemli etkileri bulunmaktadır. OS'nin kadın üreme fizyolojisinin kontrolünde oynadığı roller, kistik yumurtalık hastalığı, endometriozis, düşükler ve embriyonik ölüm gibi birçok üreme işlev bozukluğunun etiyopatogenezinde yer aldığı gibi, fizyolojik süreçlerin düzgün çalışması için de etkin bir rol üstlenmektedir. OS'nin dişi üreme döngüsünün hem fizyolojisinde hem de patolojisinde oynadığı rollerin daha derin karakterizasyonu, evcil hayvanlarda üreme performanslarını artıracak spesifik antioksidan müdahale stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Agarwal A, Gupta S, Sharma R. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 3: 28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28
- Aitken RJ.(2017). Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Molecular Reproduction and Development*. 84: 1039-1052.
- Al-Gubory KH, Solari A, Mirman B. (1999). Effects of luteectomy on the maintenance of pregnancy, circulating progesterone concentrations and lambing performance in sheep. *Reproduction, Fertility and Development*. 11, 317-322.
- Bartz RR, Piantadosi CA. (2010). Clinical review: oxygen as a signaling molecule. *Critical Care*.14(5):234.doi.org/10.1186/cc9185
- Baskaran S, Finelli R, Agarwal A, Henkel R. (2021). Reactive oxygen species in male reproduction: a boon or a bane? *Andrologia*. 53:e13577. doi:10.1111/and.13577
- Bedaiwy MA, Falcone T. (2003). Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Gynecology*. 55: 333-345.
- Ben-Shlomo I, Kokia E, Jackson MJ, Adashi EY, Payne DW. (1994). Interleukin-1 beta stimulates nitrite production in the rat ovary: evidence for heterologous cell-cell interaction and for insulin-mediated regulation of the inducible isoform of nitric oxide synthase. *Biology of Reproduction*. 51: 310-318.
- Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. (2001). Oxidative stress and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 8(1): S40-S42.
- Bordignon M, Da Dalt L, Marinelli L, Gabai G. (2014). Advanced oxidation protein products are generated by bovine neutrophils and inhibit free radical production in vitro. *Veterinary Journal*. 199: 162-168.
- Brännström M, Mayrhofer G, Robertson SA (1993) Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biology of Reproduction* 48, 277–286.
- Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. (2021). Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *International Journal of Molecular Sciences*. 22:7138.

- Celi P. (2011). Oxidative stress in ruminants. In 'Studies on veterinary medicine. Vol. 5'. (Eds L Mandelker, P Vajdovich) pp. 191–231.(Humana Press: Totowa, NJ).
- Cindrova-Davies T, Fogarty NME, Jones CJP, Kingdom J, Burton GJ. (2018). Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. *Placenta*. 68:15-22.
- Espey L. (1980). Ovulation as an inflammatory reaction: a hypothesis. *Biology of Reproduction*. 22: 73-106.
- Evans J, Salamonsen LA. (2012). Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metabolic Disorders*. 13:277-288.
- Fujii J, Iuchi Y, Okada F. (2005). Fundamental roles of reactive oxygenspecies and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 3: 43. doi:10.1186/1477-7827-3-43
- Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J. (2006). NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochem Pharmacology*. 72(11):1493-1505.
- Hardy MLM, Day ML, Morris MB. (2021). Redox regulation and oxidative stress in mammalian oocytes and embryos developed in vivo and in vitro. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18: 11374.
- Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. (2021). Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *International Journal of Molecular Sciences*. 22: 10122.
- Karabulut H, Gülay MS. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*., 4 (1): 50-59.
- Kawaguchi S, Sakumoto R, Okuda K. (2013). Induction of the expression of antioxidant enzymes by luteinizing hormone in the bovine corpus luteum. *The Journal of Reproduction and Development*. 59: 219-224.
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. (2013). The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 64, 409-421.
- Li N, Karin M. (1999). Is NF-kappaB the sensor of oxidative stress? *FASEB Journal*. 13(10):1137-1143.

- Maiti K, Sultana Z, Aitken RJ, Morris J, Park F, Andrew B, Riley SC, Smith R. (2017). Evidence that fetal death is associated with placental aging. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 217:441.e1–441.e14.
- Mannucci A, Argento FR, Fini E, Coccia ME, Taddei N, Becatti M, Fiorillo C (2021). The impact of oxidative stress in male infertility. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 8:799294. doi:10.3389/fmolb.2021.799294
- Marshall HE, Merchant K, Stamler JS. (2000). Nitrosation and oxidation in the regulation of gene expression. *FASEB Journal*.14(13):1889-1900.
- Mason KE. (1926). Testicular degeneration in albino rats fed a purified food ration. *Journal of Experimental Zoology*. 45:159-229.
- Minegishi K, Tanaka M, Nishimura O, Tanigaki S, Miyakoshi K, Ishimoto H, Yoshimura Y. (2002). Reactive oxygen species mediate leukocyte-endothelium interactions in prostaglandin F₂ alpha-induced luteolysis in rats. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 283:E1308–E1315.
- Mohammadi M. (2019). Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *International Journal of Preventive Medicine*. 10:86.
- Noda Y, Ota K, Shirasawa T, Shimizu T. (2012). Copper/zinc superoxide dismutase insufficiency impairs progesterone secretion and fertility in female mice. *Biology of Reproduction*. 86:1–8.
- Okuda K, Korzekwa A, Shibaya M, Murakami S, Nishimura R, Tsubouchi M, Woclawek-Potocka I, Skarzynski DJ. (2004). Progesterone is a suppressor of apoptosis in bovine luteal cells. *Biology of Reproduction*. 71:2065-2071.
- Rizzo A, Roscino MT, Binetti F, Sciorsci RL. (2012). Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*. 47: 344-352.
- Sasaki J, Nomura T, Mori H, Watanabe S, Kanda S, Sato E, Inoue M, Watanabe H, Utsumi K. (1994). Detection of manganese superoxide dismutase mRNA in the theca interna cells of rat ovary during the ovulatory process by in situ hybridization. *Histochemistry*. 102: 173-176.
- Sato EF, Kobuchi H, Edashige K, Takahashi M, Yoshioka T, Utsumi K, Inoue M. (1992). Dynamic aspects of ovarian superoxide dismutase isozymes during the ovulatory process in the rat. *FEBS Letters*. 303:121-125.

- Sawada M, Carlson JC. (1996). Intracellular regulation of progesterone secretion by the superoxide radical in the rat corpus luteum. *Endocrinology*. 137:1580-1584.
- Shirai F, Kawaguchi M, Yutsudo M, Dohi Y. (2002). Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 196:21-28.
- Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, Nevo N, Galiani D, Dekel N. (2011). Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. *PNAS*. 108:1462-1467.
- Skarzynski DJ, Ferreira-Dias G, Okuda K. (2008). Regulation of luteal function and corpus luteum regression in cows: hormonal control, immune mechanisms and intercellular communication. *Reproduction in Domestic Animals*. 43:57-65.
- Skarzynski DJ, Okuda K. (2010). Inter- and intra-cellular mechanisms of prostaglandin F2alpha action during corpus luteum regression in cattle. *Society of Reproduction and Fertility*. 67:305-324.
- Sridhar MG, Setia S, John M, Bhat V, Nandeesh H, Sathiyapriya V. (2007). Oxidative stress varies with the mode of delivery in intrauterine growth retardation: association with Apgar score. *Clinical Biochemistry*. 40:688-691.
- Sugino N. (2007). The role of oxygen radical-mediated signaling pathways in endometrial function. *Placenta*. 28: Suppl A:S133-S136.
- Sugino N, Shimamura K, Takiguchi S, Tamura H, Ono M, Nakata M, Nakamura Y, Ogino K, Uda T, Kato H. (1996). Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Human Reproduction*. 11(5):1073-1078.
- Sugino N, Karube-Harada A, Sakata A, Takiguchi S, Kato H. (2002). Nuclear factor-kappa B is required for tumor necrosis factor-alpha-induced manganese superoxide dismutase expression in human endometrial stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinologic Metabolism*. 87: 3845-3850.
- Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. (2001). Reactive oxygen species stimulate prostaglandin F2 alpha production in human endometrial stromal cells in vitro. *Human Reproduction*. 16: 1797-1801.
- Sugino N. (2005). Reactive oxygen species in ovarian physiology. *Reproductive Medicine and Biology*. 4:31-44.

- Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, Sugiyama S, Uda T, Takaya R, Yajima Sasano H. (1999). Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertility and Sterility*. 72:720-726.
- Talbott H, Delaney A, Zhang P, Yu Y, Cushman RA, Cupp AS, Hou X, Davis JS. (2014). Effects of IL8 and immune cells on the regulation of luteal progesterone secretion. *Reproduction (Cambridge, England)* 148, 21–31.
- Tsafiriri A, Reich R. (1999). Molecular aspects of mammalian ovulation. *Experimental Clinical Endocrinologic Diabetes*. 107: 1-11.
- Van Voorhis BJ, Dunn MS, Snyder GD, Weiner CP. (1994). Nitric oxide: an autocrine regulator of human granulosa-luteal cell steroidogenesis. *Endocrinology*. 135:1799-1806.
- Walusimbi SS, Pate JL. (2013). Physiology and endocrinology symposium: role of immune cells in the corpus luteum. *Journal of Animal Science*. 91:1650-1659.
- Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, Li F. (2021). Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *Journal of Cellular Physiology*. 236:7966-7983.
- Wink DA, Hines HB, Cheng RY, Switzer CH, Flores-Santana W, Vitek MP, Ridnour LA, Colton CA. (2011). Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *Journal of Leukocyte Biology*. 89: 873-891.
- Yacobi K, Tsafiriri A, Gross A. (2007). Luteinizing hormone-induced caspase activation in rat preovulatory follicles is coupled to mitochondrial steroidogenesis. *Endocrinology*. 148:1717-1726.

BÖLÜM 5

MULTİPLE SKLEROZ'DA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Öğr. Gör. Nurcan CONTARLI¹

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR²

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. nurcancontarli@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3269-1056

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Karabük, Türkiye. mehmetozdemir@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9506-0131

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), genellikle 20-40 yaş aralığında bireylerde merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen otoimmün, kronik ve demiyelinizan özellikte bir hastalıktır (Hafler ve ark., 2005). Hastalık, Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında yeni bir sinir sistemi hastalığı olarak bildirilmiştir (Zalc, 2018). 20. Yüzyıl öncesinde sadece olgular şeklinde tanımlanırken, 20. yüzyılın başlarından itibaren sık rastlanılan hastalıklar arasında yer almıştır. Hastalığın başlangıç yaşına bakıldığında hastaların %1'den azının çocuklukta ve yaklaşık %2-10'unun 50 yaş sonrasında ortaya çıktığı gözlenmektedir (Börü ve ark., 2018). Hastalığın prevalansı coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte dünyada yaklaşık 1 milyon MS tanılı hasta olduğu bilinmektedir (Lucchinetti ve ark., 2000). MS fiziksel, emosyonel, sosyal ve kognitif işlevleri etkileyen engelliliğe yol açan en önemli hastalıklardan birisidir. Ataklarla seyreden hastalık kişiden kişiye klinik farklılıklar göstermekte, zaman içerisinde ani kötüleşme, iyileşme veya spontan şekilde düzelmeye görülebilmektedir. Hastalık genellikle 10-30 yıllık sürede ciddi geri dönüşü olmayan nörolojik sakatlığa yol açmaktadır (Compston ve Coles, 2008; Lucchinetti ve ark., 2000). Genç erişkinlerde daha sık görülürken; ilerlemiş yaş, ölüm oranını arttırmaktadır (Compston ve ark., 2006).

1.1. Multiple Skleroz Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Etiyolojisi net olmayan MS hastalığının oluşumunda hem genetik hem de çevresel etmenlerin katkısı olduğu bildirilmektedir (Katsara ve Apostolopoulos, 2018). MS; genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler, viral/bakteriyel etmenler, inflamatuvar ve otoimmün cevapla salınan sitokinler ve birtakım etyolojik faktörlerin bileşiminden meydana gelen bir hastalıktır. MS kalıtsal bir hastalık değilken, hastalığın kan bağı olan kişilerde sık görülmesi genetik faktörlerin etyolojide önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (Ghasemi ve ark., 2017). MS hastalarının birinci dereceden akrabalar arasında görülme olasılığı genel popülasyona oranla 10-50 kat daha fazladır (Garg ve Smith, 2015). MS hastalarının monozigot ikizlerinde ise bu oran 300 kata kadar çıkabilmektedir. İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalar MS etyolojisinde genetik faktörlerin önemini dikkat çekse de hastalığın genetik faktörlerden mi yoksa yetiştirme ortamında ortak çevresel faktörlerden mi kaynaklandığı net anlaşılamamıştır (Howard ve ark., 2016; Mumford ve ark., 1994).

MS'in etyolojisinde rol oynayan çevresel faktörlerden biri de sigara kullanma ve düşük D vitamini düzeyidir. Sigara içmeyen bireyler, içenlere kıyasla %50 daha az hastalık riskiyle karşı karşıyadır (Palacios ve ark., 2011). Ayrıca sigaranın relapsing remitting MS'den sekonder progresif MS'e geçişi hızlandırdığı belirtilmiştir (Hernán ve ark., 2005). Sigaranın MS oluşma riskini artırması bileşenlerinin immünomodülatör ve nörotoksik etki mekanizmalarıyla açıklanırken, net etkisi hala bilinmemektedir. Ayrıca sigara, MS ile tetiklenen solunum yolu enfeksiyonlarının süresini ve görülme sıklığını artırır (Ascherio ve Munger, 2007; Sopori ve Kozak, 1998; Graham, 1990).

MS hastalığının ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülen bir diğer faktör de bağırsak florasıdır. Bağırsak florasının geçirgenliği bazı mikrobiyolojik ve immünolojik tehditler karşısında bozulur ve bazı kommensal bakteriler ve büyük moleküller mukoza zarına geçer. Bu da bağırsak florasını bozarak MS oluşumunu tetikleyebilmektedir (Odenwald ve Turner, 2017).

Hastalığın Avrupa ve Amerika'daki genç yetişkinlerde görülme insidansı 1/1000'dir (Lucchinetti ve ark., 2000). Türkiye'de ise bu oranın 1000 genç yetişkinde 0,4-1 arasında olduğu tespit edilirken, 30'lu yaşlarda başlangıç gösterdiği ve genetikle ilişkili görülme oranının %11,5 olduğu bildirilmiştir (Bulut ve ark., 2011). Prevelans çalışmaları hastalığın beyaz ırkta ve Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, İsrail, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'da görülme oranı artarken, tropikal bölgelerde ve Asya ülkelerinde daha az görüldüğü bildirmektedir (Nielsen ve ark., 2005). MS'e Amerikan Kızılderilileri'nde rastlanmamıştır (Rosati, 2001).

Ekvator'dan uzak bölgelerde yaşamak daha yüksek MS görülme oranlarıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca bu bölgelerde yaşayanlar daha az Güneş ışığına maruz kaldıkları için azalan D vitamini üretimi MS riskini tetikleyebilmektedir (Hayes, 2000). Yapılan çalışmalarda bol D vitamini içerikli balık ve omega 3'ten zengin beslenmenin MS riskini azalttığı ve hastalığın hafif seyretmesini sağladığı bildirilmektedir (Hayes, 2000).

MS gibi otoimmün hastalıklar için bazı araştırmacılar endüstrileşmiş ülkelerde temizlik şartlarının daha iyi olduğu göz önüne alarak, Hijyen Teorisi'ni öne sürmüşlerdir. Bu teoriye göre erken yaşlarda parazitler ve çeşitli mikroorganizma gibi hastalık etmenlerine maruziyet yaşamayanların

bağışıklık sistemleri normal şekilde gelişmemektedir. Bu da ilerleyen zamanlarda MS gelişimine zemin hazırlamaktadır (Sheikh ve Strachan, 2004).

1.2. Multiple Skleroz Patofizyolojisi

MSS'deki demiyelinize plaklar, MS'de ayırt edicidir (Compston ve ark., 2006; Frohman ve ark., 2006). Akut plaklarda inflamatuvar bulgularla birlikte lezyon boyunca yayılmış demiyelinizasyon da gözlenir (Frohman ve ark., 2006). Akut plaklarda genellikle düzensiz kenarlar, parankimal ödem ile hücre infiltrasyonu görülür (Frohman ve ark., 2006). Plakların sınırındaki lenfosit infiltrasyonunun, antijene spesifik olduğunu düşündürmektedir. Adaptif immün yanıtın MSS'deki miyelin ve sinir hücrelerinin harabiyetine sebep olduğu düşünülmektedir (Wu ve Alvarez, 2011).

Özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı bakteriyel ve viral ajanların etyolojide yer aldığı düşünülmeyle birlikte Epstein-Barr virüsünün MS ile güçlü birliktelik gösterdiği bilinmektedir (Ruprecht, 2020). Özellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde Epstein-Barr enfeksiyonu ortaya çıkan bireylerde MS gelişme riskini 2-3 kat arttırabilmektedir. Enfekte olmayan ya da negatif Epstein-Barr serolojisine sahip olan bireylerde MS gelişme riski düşüktür (Marrodan ve ark., 2019).

MS hastalığında Th17 hücreleri ve CD4⁺ T helper (Th) 1 miyelin kılıf içeriğini antijen olarak algılayarak otoreaksiyon geliştirirler (Hafler ve ark., 2005; Sospedra ve Martin, 2005). Yani MS, T ve B hücrelerinin nedeni henüz anlaşılamayan bir şekilde, miyelin kılıfı antijen bir madde olarak algılaması ve yok etmeye çalışması sonucunda oluşan plak oluşumu ile karakterizedir (Steinman, 1996).

Aslında MS hastalığının patofizyolojik mekanizmasının başlamasına vücuda giren antijenlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Vücuttaki antijen sunan hücreler, dolaşıma giren antijenleri yakalar. T lenfositler ile antijen sunan hücreler arasındaki etkileşim sonucunda adaptif otoimmün yanıt başlar (Gandhi ve ark., 2010). Dolaşımdaki T lenfositleri, kan-beyin bariyeri duvarına bağlanır. Deforme olmuş kan-beyin bariyerini geçerek MSS ulaşan T lenfositler burada miyelin kılıfını hedef alan inflamatuvar sitokinleri üretirler. T lenfositler ve makrofaj infiltrasyonlarına bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt; oligodentrosit ölümü, nöronal demiyelinizasyon ve gliotik skarlaşma durumlarına neden olur (Namaka ve ark., 2008; Trapp ve Nave, 2008). Plaklar MSS'de çoğunlukla periventriküler beyaz cevher, korpus kallosum, optik sinir, medulla spinalis, serebellar pedinkül ve beyin sapını etkiler (Compston

ve Coles, 2008). Aksonlar hastalığın erken evrelerinde nispeten korunabilse bile hastalık ilerledikçe geri dönüşsüz şekilde hasara maruz kalırlar (Trapp ve ark., 1998). Akson hasarının derecesi, aktif lezyon alanlarında gelişen inflamasyon şiddeti ile ilişkilidir. Şiddetli bir alevlenmede miyelin kılıftaki inflamatuvar hasar, aksonlara da etki edebilir. İlerleyen zamanlarda klinik olarak sessiz olan lezyonlar da aksonal hasara dahil olabilir. MS'nin aslında miyelin kaybı ile ilişkili bir hastalık olduğu bilinse de; lezyonlarının erken evresinde aksonal hasar da rapor edilmiştir (Ferguson ve ark. 1997). Aksonal kaybın MS hastalarının ilerleyici ve geri dönüşü olmayan semptomlarının en büyük sebebi olduğu düşünülmektedir (Hernandez ve ark., 2014).

1.3. Multiple Skleroz Tanısı

MS hastalığının erken döneminde tanı koyabilmek, tedavi seçimi ve hasta takibi için oldukça önemlidir. Kesin tanı koyabilmek için kullanılan bir laboratuvar yöntemi yoktur. Fakat klinik belirtileri, seyri ve yardımcı laboratuvar yöntemleri göz önünde bulundurulabilir (Öztürk ve ark., 2017).

MS tanısı için kan/ıdrar tahlillerinde tespit edilebilen hastalığa özgü bir biyobelirteç yoktur. Bu yüzden tanıda hasta hikayesi ve nörolojik muayene temel alınır (Ulucan Karnak, 2020). Klinik patolojik çalışmalarda ataklar, ateş veya enfeksiyon olmaksızın anatomik bir lokalizasyonla ilişkilendirilebilen inflamatuvar ve demiyelinizan lezyonların neden olduğu nörolojik bozuklukların ortaya çıktığı dönemler olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın progresyonunun kesin olarak atak tanımı yapılabilmesi için hastalığa ait nörolojik belirtilerin en az 24 saat devamlılığı gereklidir (Lublin ve ark., 2014). Kliniğe atak şikayeti ile başvuran hastalarda, tanıyı doğrulamada gadolinyum içerikli intravenöz madde verilerek yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır (Thompson ve ark., 2000).

1.4. Multiple Skleroz Klinik Tipleri

MS klinik seyir açısından bireyler arasında farklılık gösteren atak, remisyon ve progresyon denilen klinik süreçlerle karakterize nörolojik bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ataklar eşliğinde seyretmekle beraber, ataksız seyreden progresif tipleri de vardır. MS hastalarında iyi prognozun göstergeleri; kadın cinsiyet, erken yaşlarda başlaması ve başlangıçtan sonraki ilk 5 sene boyunca çok hafif özür durumu sergilemesidir. Kötü prognozun göstergeleri ise; erkek cinsiyeti, geç yaşta başlaması, sık atak geçirme, ilk 2 atak arası sürenin az olması, ilk ataktan sonra tam iyileşme olmaması, hızlı gelişen özür durumu ve serebellar etkilenimdir (Kamm ve ark., 2014).

MS, santral sinir sistemini etkilediği bölgeye göre otonom, motor, duyu ve bilişsel bozuklukları içeren oldukça heterojen bir hastalıktır (Noseworthy ve ark., 2000). Farklı belirti ve bulgulara yol açan MSS hasarı ile karakterize olan MS, klinik olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Hastalığa ait özellikler dikkate alınarak 1996 yılında Relapsing Remitting MS (RRMS), Primer Progresif MS (PPMS), Sekonder Progresif MS (SPMS) ve Relapsing Progresif MS (RPMS) başlıkları altında 4 farklı MS klinik tipi tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda hastalık hakkında edinilen bilgilerin artışıyla 2013 yılında bu başlıklara Radyolojik İzole Sendrom (RİS) ve Klinik İzole Sendrom (KİS) tipleri de eklenerek son halini almıştır (Lublin ve ark., 2014).

1.4.1. Relapsing Remitting MS (RRMS)

MS tanılı olguların %85'ini içeren en sık görülen tipidir. RRMS'de, alevlenme döneminin ardından remisyon süreci gözlenir. Atak sıklığı hastadan hastaya değişse de 1,5 yılı aşmamaktadır. Genellikle hastalar 30'lu yaşlarda RRMS tanısı almaktadır (Steinman, 2009). Az da olsa beyin atrofisi ve akson kaybı gözlenen RRMS diğer MS tiplere göre daha yavaş ilerler. Bu tip zamanla sekonder progresif MS tipine dönüşebilir (Confavreux ve Vukusic, 2006; Thompson ve ark., 2000; McDonald ve ark., 2001; Glad ve ark., 2006).

1.4.2. Primer Progresif MS (PPMS)

Tanı alan hastaların %10-15'ini oluşturur. Omurilikte myelopati ve atrofi gibi ciddi etkilenmeler söz konusuysen, az miktarda da olsa beyin lezyonları da görülebilir. Nörolojik semptomları remisyon dönemleri olmadan ciddi şekilde progresyon gösterir. PPMS hastalarda hastalığın başından itibaren sürekli nörolojik engeller gözlemlendiğinden MS'nin en zayıflatıcı tipidir (Ghasemi ve ark., 2017). Hızlı progresyonla beraber düzelmenin hiç olmadığı veya hafif geçici olduğu bir hastalık seyri görülür (Confavreux ve Vukusic, 2006; Thompson ve ark., 2000; McDonald ve ark., 2001; Glad ve ark., 2006).

1.4.3. Sekonder Progresif MS (SPMS)

RRMS'deki kadar sık sık atak gözlenmemekle birlikte birçok hastada atak görülmeden progresyonu da söz konusudur. Genellikle atakların şiddeti zamanla artar ve yoğunlaşır. Ayrıca hastalığın semptomları ataklar olsun veya olmasın geri dönüşsüz şekilde kötüleşerek progresif form gösterir. RRMS tanılı hastaların neredeyse yarısının 10-15 yıl içinde hastalığın bu formunu geliştirdiği tespit edilmiştir (Bishop ve Rumrill, 2015).

1.4.4. Relapsing Progresif MS (RPMS)

Hastaların %5'inde ortaya çıkar. RPMS, PPMS ile benzerlik gösterir fakat bu hastalarda, progresyonların yanı sıra tam düzelmenin olmadığı remisyon dönemleri de eşlik eder. Bu sebeple geçirilen ilk atağa kadar PPMS'den ayırt edilmesi çok zordur (Lublin ve ark., 2014).

1.4.5. Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

RİS terimi ilk olarak 2009 yılında tanımlanmıştır. RİS, daha önce bir klinik semptom olmadan tesadüfen MRG'de demiyelinizasyon şüphesi uyandıran anormallikleri tanımlamaktadır (Okuda ve ark., 2009). RİS, hem faydalanılan MRG bulguları tek başına MS tanısı koymada yetersiz olduğu için hem de klinik açıdan hastalar semptom göstermediğinden aslında ayrı bir MS tipi olarak kabul edilmemektedir. Fakat RİS tipine sahip bireylerin neredeyse %35'inin beş yıllık takiplerinde MS ile uyumlu klinik semptom geliştirdikleri gözlenmiştir (Okuda ve ark., 2014). Bu sebeple RİS tanısı alan hastalar MS gelişme riski altında olup ve takip edilmelidir.

1.4.6. Klinik İzole Sendrom (KİS)

Nörolojik semptomlarla karşılaşılan ve demiyelinizan bir hastalığı düşündürecek klinik bir olayı ifade eden KİS semptomlarının MS atakları gibi enfeksiyon veya ateş bulgusu olmaksızın en az 24 saat boyunca sürmesiyle karakterizedir. KİS tanısı alan bireylerin çoğuna ait MRG bulgularında asemptomatik demiyelinizan beyaz cevher lezyonları görülmektedir. Fakat beyaz cevherde rastlanılan bu lezyonlar MS tanı kriterlerine tam karşılık gelmemektedir (Miller ve ark., 2012). KİS, MS tiplerinden biri olarak kabul edilmekte olup hastalığın seyrini belirlemek için takip edilmesi gerekir. Bireylerin ilerleyen süreçte hastalığa ait kriterleri karşılayarak hastalık tanısı alma ihtimalleri yüksektir. Hastaların %60-70'lik kısmının 20 yıl içinde klinik olarak ikinci bir demiyelinizan olay açığa çıkardığı tespit edilmiştir (Fisniku ve ark., 2008).

1.4.7. Benign ve Malign MS

Hastalığın ilerleyişini ve şiddetini tanımlamak için kullanılan bu terimler MS tipi olarak sınıflandırılmaz. MS'in seyri 10-20 yıl uzun bir klinik stabiliteden sonra bile kötüleşebilir. Bu yüzden benign ve malign MS terimleri kesin bir tanıdan ziyade hastalığın içinde bulunulan sürecini ifade etmede kullanılır (Lublin ve ark., 2014).

1.5. Multiple Skleroz Klinik Özellikleri

Günler ve haftalar içinde başlayan MS bulgularında platoya geldikten sonra kademeli bir iyileşme görülür. Bazı hastalarda ise yıllarca sessiz kaldıktan sonra sinsi bir ilerleme olabilir (Dobson ve Giovannoni, 2019). MS ile ilişkili gözlenen inflamatuvar lezyonlar MSS yapıları boyunca yayılır. Dolayısıyla bir travma olmaksızın lezyonların yer, şiddet ve ebatına bağlı farklı nörolojik sistemler tarafından yürütülen fonksiyonlarda bozukluklar ortaya çıktığı için MS hastalığı, travmaya bağlı olmayan nörolojik engelliliğin primer sebebi olarak kabul edilmektedir (Huang ve ark., 2017).

MSS'de demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon olaylarının sonunda göz hareketlerinde ağrı, bulanık görme, diplopi gibi görme ile ilgili problemler; yanma, uyuşma, karıncalanma, yüzeysel ve derin duyu kaybı gibi duysal bozukluklarla beraber halsizlik, yorgunluk, kas kuvvetsizliği, spastisite, tremor, denge bozukluğu ve ataksi nedeniyle gözlenen yürüme bozuklukları, duygu-durum bozuklukları ve bilişsel bozukluklar ile mesane-bağırsak problemleri en yaygın olarak görülen semptomlar olarak sıralanabilir. Bu semptomların yanı sıra daha az görülen dizartri, disfaji, solunum problemleri, işitme kayıpları, nöbet ve baş ağrısı gibi bulgular da ortaya çıkabilir. Bu bulguların sonucunda MS hastalarında sekonder semptomlar da ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1). Sedanterlik, kas atrofisi, osteoporoz, idrar yolu enfeksiyonları, uyku bozuklukları, mesleki, psikososyal komplikasyonlar hastalığın uzun dönemde gelişebilen sekonder semptomlarına örnek verilebilir (Ghasemi ve ark., 2017; Vidal-Jordana ve Montalban, 2017).

MSS'de gözlenen bu disfonksiyonlar, sağlıklı kişilerle MS'li bireyler kıyaslandığında hareket açığa çıkarmadaki reaksiyon zamanı bozukluklarına ve hareketin kalitesinin etkilenmesine sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; bilginin işlenme hızında azalmanın serebellar, beyin sapı, piramidal bulgular gibi disfonksiyonlarla ilişkisi bulunamamıştır. Fakat MSS'deki disfonksiyonların artışıyla, hastalığın progresyonunun reaksiyon zamanı üzerine çeşitli etkilerinin açığa çıktığı düşünülmektedir (Reicker ve ark., 2007).

Tablo 1: MS'nin klinik semptomları (Karabudak, 2013).

Motor semptomları	Duyusal semptomlar	Bilişsel ve psikiyatrik semptomlar	Diğer semptomlar
Kortikospinal yol tutulumu	Uyuşukluk	Depresyon	Optik nörit
Başlangıçta unilaterale, zamanla bilateral tutulum	Gerilme ve karıncalanma	Bipolar bozukluk	Bulanık görme
Spastisite artışı	Yanma	Bellek sorunları	Dizartrik konuşma
Spastisite ile görülen ağrı, kramp ve spazm	Gövde ve ekstremitelerde gözlenen duyu kayıpları	Görsel ve işitsel dikkat eksikliği	Yorgunluk
Derin tendon refleksi artışı	Lhermitte belirtisi		Akut hastalarda yürüme ataksisi, kronik hastalarda ise gövde ataksisi
			Boşaltım sorunları

MS'de hastalık evresi ve nörolojik özürlük takibi için kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) 1983 yılında John F. Kurtzke tarafından geliştirilmiştir. EDSS; hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirildiği 8 başlıktan oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Kurtzke, 1983).

Skor	Klinik Bulgular
0	Normal nörolojik durum
1-4,5	Tam bağımsız yürüyebilir.
5-5,5	Yürüme yardımcısı kullanmadan yürüyebilir fakat aralıksız yürüme mesafesi azalmıştır.
6	Yürürken tek taraflı desteğe ihtiyacı vardır.
6,5	Yürümek için iki taraflı desteğe ihtiyacı vardır.
5-9,5	İleri derecede yürüme gücü mevcut.
7-9,5	Tekerlekli sandalyeye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur
10	Ölüm

1.6. Multiple Skleroz Tedavisi

Tüm kronik hastalıklar gibi MS de semptomlarıyla hastaların yaşam kalitelerini ciddi derecede etkilemektedir. Son verilere göre dünyada yaklaşık 2,3 milyon kişinin MS tanılı olduğu bilinmektedir (Schiess ve Calabresi, 2016) ve bu hastaların tedavileri çok yüksek maliyet oluşturmaktadır (Compston ve ark., 2006). MS hastalarının tedavisinde yaşam kalitesini yükseltmek için farmakolojik yöntemlerin yanı sıra fizyoterapi, tamamlayıcı ve alternatif tıp adı verilen birtakım yöntemler ve kök hücre tedavisi gibi farmakolojik olmayan yöntemler kullanılabilir. Bu tedavilerin kullanımı ile hastaların fonksiyonelliği artmakta ve sonuç olarak maliyetler azalmaktadır (Alghwiri ve ark., 2020).

MS'de görülen semptomlardan biri olan spastisite yönetimi için uygun germe egzersizleri, baklofen, botulinium toksin, tizanidin, benzodiazepinler ve kas gevşetici yöntemler de kullanılabilir. Yorgunluk tedavisinde potasyum kanal blokörleri, modafinil, amantadin önerilebilir. Depresyon yönetimi için SSRI'lar kullanılabilir. Ağrılı durumlar, kas spazmları ve trigeminal nevralji tutulumlarında ise antikonvülzan ilaçlar verilir. Hastaların seksüel disfonksiyon ve üriner problemlerinde ise üroloji desteği istenebilir (de Sa ve ark., 2011).

1.6.1. Multiple Skleroz'da Semptomlara Yönelik Fizik Tedavi

MS değerlendirmesinde karşılaşılan semptomlar, lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. En sık görülen semptomlar arasında kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak tonus bozuklukları, kas kuvvet kayıpları, optik nörit gibi motor bulgular, uyuşma, karıncalanma, yanma, derin ve yüzeysel duyu kayıpları gibi somatosensoryel bulgular, postural kontrol ve denge bozuklukları, bilişsel problemler, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları, yorgunluk, mesane ve bağırsak problemleri ve cinsel disfonksiyon yer alır (O'Connor, 2002; Fox ve ark., 2006). Sıklıkla karşılaşılan başlangıç semptomları duysal karakterde olup spinotalamik, posterior kolon ile arka kök lezyonları sonucunda ortaya çıkar. Mesane problemleri ile bilişsel bozukluklara genellikle hastalığın daha geç dönemlerinde rastlanan ciddi özür yaratan problemlerdir. Ayrıca günlük yaşamda hastaların sıklıkla şikayetçi olduğu yorgunluk semptomu da hastalara en çok zorluk yaratan problemlerdendir.

Yorgunluk: MS hastalarının en yaygın şikayetlerinden biri olan yorgunluğun etyolojisi net değildir. Fakat ataksi, spastisite, kas güçsüzlüğü, depresyon ve ortam sıcaklığı gibi etmenlere bağlı olarak hissedilebileceği düşünülmektedir. Yorgunluk kavramı genelde hastalar tarafından aşırı derecede yorgunluk hissi, enerji yokluğu ya da kendini tükenmiş hissetmek olarak tanımlanır. Bazı hastalar sürekli olarak hissettikleri bir yorgunluktan şikâyet ederken bazıları ise herhangi bir efor sonrasında hissettikleri yorgunluktan şikâyet ederler ve bunu güçsüzlükten ayırmak pek mümkün olmaz. Yorgunluk hem var olan özürülülüğün artmasına hem de rehabilitasyonla elde edilmiş ilerlemelerin kaybedilmesine sebep olabilir (Kesselring, 1999).

Yorgunluk semptomu çoğunlukla farmakolojik ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra, hastalarda genel dayanıklılığı artırma amacıyla yapılan aerobik egzersizler, enerji tasarrufu sağlayıcı teknikler ve kardiyovasküler uygunluğun sağlanmasına yönelik yaklaşımlarla yorgunluk şikâyeti hafifletilebilir. Enerji tasarrufu sağlayıcı teknikler, hastaya herhangi bir işin nasıl daha kolay yapılabileceği, vücut pozisyonu değişiklikleri, uygun dinlenme pozisyonları, günlük işlerini dinlenme aralıkları vererek gün içinde nasıl dengeli şekilde yapması gerektiğini içerir. Enerji tüketimini sağlayabilmek için uygun postür ve yardımcı aletlerden faydalanılabilir. Hastaya kendini yoran işlerden kaçınması veya başkalarıyla iş bölümü yapması, düzenli uyuması, aerobik dayanıklılık egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, yoga gibi kendini zinde hissetmesini ve aynı zamanda sosyalleştirebilecek etkinliklere katılımı, kilo vermesi, alkol tüketimini azaltması ve sigaradan uzak durması önerilir. Hastanın serin duş alması ve buz uygulaması da yorgunluğun azaltılmasında faydalı olmaktadır (Dombovy, 1998; Lisak, 2001; Kraft,1998).

Spastisite: MS'nin klinik seyrinde hastaların %75-90'ında spastisiteye ilişkin bulgular gözlenmektedir. Spastisite kas güçsüzlüğü ile veya ciddi fonksiyonel bozukluklarla karakterize olabilir. Spastisite genelde hastaların alt ekstremitelerini etkilemekte olup özellikle adduktör bölge kaslarını tutma eğilimindedir. MS özellikle progresif aşamada sıklıkla ağrılı olan ekstansör ve fleksör spazmlar şeklinde görülebilir. Spazmların şiddeti hastaların günlük yaşam aktivitesini, hijyenini, uyku kalitesini etkiler ve ekstremitelerinde kontraktür gelişmesine neden olabilir. Ancak bazı durumlarda hastanın özellikle ekstansör spastisitesi transfer ve ambulasyonunu kolaylaştırmanın yanında paralize kaslarda kas tonusunun

korunmasını sağlayarak derin ven trombozu ve basınç yarası riskini önlemektedir. Tüm bu avantajlarına rağmen genel olarak spastisitenin kişinin günlük yaşam aktivitelerini, mobilitesini, mesane fonksiyonlarını bozan ve seksüel yaşantısını olumsuz yönde etkileyen bir semptomdur (Clanet ve Azais-Vuillemin, 1997).

Güçsüzlük: MS hastaları genelde alt ekstremitelerinde asimetrik kas güçsüzlüğünden şikâyet ederler. İkinci en yaygın görülen şikâyet ise tek bacak ile ipsilateral üst ekstremitte tutulumu ya da tek bacakta hissedilen güçsüzlüktür. Hastaların yalnızca üst ekstremitelerde güçsüzlük hissetmesi pek mümkün değildir (Schwid ve ark., 1999; Ponichtera, 1993). Kas güçsüzlüğünü gidermede kullanılan fizyoterapi ve rehabilitasyon metotları arasında elektrik stimülasyonu, yardımcı cihaz kullanımı ve egzersiz yer alır (Kraft, 1998). Hastaya özel bir programla planlanan egzersizler hastanın semptomlarının seyrine göre uyarlanmalıdır. Zayıf kaslarda kuvvet artırımı için aktif-yardımlı dirençli egzersizler ve proprioseptif girdiyi artırıcı nöromusküler fasilitasyonu stimüle edici egzersizler kullanılabilir. Kuvvetlendirme için yalnızca dirençli egzersizlerin tercih edilmesi hastanın sarf edeceği ciddi efor sonrası yorgunluk yaratarak fonksiyonel durumu kötüleştirir (Freeman, 2001; Kraft, 1998; Petajan ve White, 1999).

MS hastalarına önerilen egzersizlerin vücut sıcaklığını veya yorgunluğu arttırmadan yapılan yürüme, bisiklet, yüzme, genel kondisyon egzersizleri ve aerobik egzersizlerin submaksimal düzeyde olması önemlidir. Aerobik egzersizlerin hastalarda öfke, depresyon ve yorgunluk semptomlarını azalttığı da bildirilmiştir (Petajan ve White, 1999).

Lokal kas gruplarında güçlendirme sağlamak için elektrik stimülasyonu kullanılabilir. Eğer genel kuvvetlendirme amaçlı yapılan yöntemler mobilitiyi sağlamada yetersiz kalırsa yürüyüşteki bozukluğu azaltmak için yardımcı cihazlar kullanılabilir (Stolp-Smith ve ark., 1997; Kraft, 1998). MS hastalarında yaygın tercih edilen alt ekstremitte cihazı standart ya da eklemli (Ankle Foot Orthosis) AFO'dur. Eğer hastada düşük ayak, dizde hiperekstansiyon, spastisite, yürümede bozukluk ve proprioepsiyon duyusunda bozukluk varsa AFO'nun en faydalı cihaz olabileceği bildirilmektedir. Eğer alt ekstremitelerin proksimal kısımlarında da güçsüzlük varsa uzun yürüme cihazları kullanılabilir, fakat bu cihazların ağır olmaları ve kozmetik açıdan iyi görünmemesi hastalar tarafından daha az tercih edilmelerine neden olmaktadır (Mutluay, 2006).

Mesane ve barsak sorunları: MS'de alt üriner sistem disfonksiyonları sık görülen sorunlar arasındadır. Semptomlar sık idrara çıkma, inkontinans, sıkışma, noktüri, üriner retansiyon ve idrarda tutukluk olarak kendini gösterebilir. Mesane bozukluklarının derecesi hastanın motor ve duysal bozuklukları ile özürülüğün şiddetiyle orantılıdır. Alt ekstremitelerde görülen güçsüzlük ve spastisite varlığı mesane disfonksiyonlarına sebep olmaktadır. Bu sebeple hastalarda mobilitenin artırılması, spastik kasların gevşetilmesine yönelik yaklaşımlar mesane kontrolünü arttıracaktır (Goodwin ve ark., 1997). Barsak disfonksiyonu olarak en sık konstipasyon görülür ve konstipasyonu düzeltmek için bol sıvı tüketimi ve uygun bir diyet önerilebilir (Kraft, 1998; Stolp-Smith ve ark., 1997).

Dizatri ve disfaji: Yorgunluk, kas güçsüzlüğü, koordinasyonda bozukluk, tremor ve anormal kas tonusu sebebiyle artikülasyon bozuklukları, konuşma hızının değişmesi, ses kısıklığı, peltek konuşma, nazone konuşma ve oral iletişimle ilgili problemler görülebilir. Peltek konuşmayı iyileştirmek için duraklamalar kullanılmak, cümleleri kısaltmak, artikülasyonu abartmak, ses seviyesini yükseltmek gibi tekniklerdir (Mutluay, 2006). Bu yöntemlerin yanı sıra yüz kaslarının gücünü ve çene açıklığını arttıran egzersizler ve bazı yardımcı teknolojik araçlardan faydalanılabilmektedir. Disfajili hastalarda aspirasyonu önlemek amacıyla yemek yerken gövde uygun pozisyona getirilmeli, alınan besinlerin uzun çiğnenmesi ve dikkatli yutulması önerilmeli, ıslak ve yarı yumuşak yiyeceklerle koyu sıvılar tüketilmesi önerilmelidir. Yorgunluk, hastalarda çiğneme zorluk yaratabileceğinden daha fazla yemek yenilen öğünler erken saatlere alınır bu sorun önlenir (Frankel, 1995).

Bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar: MS hastalarının %50-60'ında duysal ve bilişsel değişiklikler görülmektedir. Hafıza, mantık yürütme ve problem çözme yeteneğinde yavaşlama gibi bozukluklar sıklıkla görülür. Konuşmanın akıcılığı ve bilginin işleyiş hızı da etkilenebilir fakat entelektüel fonksiyonların tümüyle bozulmasıyla nadiren karşılaşılır. Bilişsel fonksiyonları iyileştirmek için izlenen rehabilitasyon stratejileri genellikle şikayetleri kompanse etmeye yöneliktir. Bu stratejiler içinde bilgisayar destekli hafıza egzersizleri, teyp kayıtları, çalar saatler veya alarm uyarıcı sistemleri, not defteri kullanılabilir (Frankel, 1995).

Ambulasyon/Mobilite: Hastanın ambulasyon/mobilitesini ilgilendiren sorunlar en yaygın olan şikayetler arasındadır. Hastalığın başlangıcından sonraki 15 yıl içinde hastaların %50-60'ının yürümelerine yardımcı tekerlekli sandalye gibi araçlara ihtiyaç duydukları bildirilmektedir (Ebers ve Sadovnick, 1998; Runmarker ve Anderson, 1993). Hem ambulasyona yardımcı olmak hem de hastanın güvenliği sağlama, enerji tüketimi azaltma ve enduransı arttırmak için tercih edilecek yürüme cihazları, baston, tekerlekli sandalye, koltuk değneği, walker, scooter gibi özel araçların seçilmesi önemlidir (Ebers ve Sadovnick, 1998). Tekerlekli sandalye tercihi hastaya özel olmalıdır, ölçü alınırken amaç spinal kolon, pelvis ve ekstremitelerin düzgün pozisyonda tutmaya ve hastanın güvenliğini sağlamaya dikkat edilmelidir. Ayrıca hastaya tekerlekli sandalye üzerinde ağırlık aktarma, öne ve geriye doğru kayma gibi mobilizasyon eğitimi de verilirse daha etkili kullanımı mümkün olacaktır. Hastanın yorgunluk, güçsüzlük, tremor gibi şikayetleri kullandığı tekerlekli sandalyeyi iyi idare edebilmesini engelleyebilir, böylesi durumlarda akülü tekerlekli sandalye modelleri önerilebilir. Hastanın gövde kontrolü ve üst ekstremitelerdeki fonksiyonları sağlıklı ise üç tekerlekli scooter da tercih edilebilir (Frankel, 1995).

Günlük yaşam aktiviteleri: Hastaların fonksiyonel bağımsızlık kazanmaları rehabilitasyon programlarının en önemli hedefidir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmak için planlanan fonksiyonellik kazandırmaya yönelik egzersizler ve ambulasyon eğitimi hayati değer taşır. Bu kazanımların yanı sıra banyo, tuvalet, giyinme, hijyen, yatak mobilitesi ve düzenli beslenme için verilecek bir eğitim günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırarak kendine yetebilmeyi sağlar. Ayrıca tüm bu aktivitelere transfer eğitimleri, transferlerde kayma tahtası ya da hidrolik lift kullanma veya başkasından yardım isteme gibi alternatifler eklenmesi hastanın enerji tüketimini azaltır. Ayrıca hastanın evde veya iş yerinde yapacaklarını kolaylaştırıcı çevre modifikasyonları ile araba kullanırken güvenliğini sağlamak için çeşitli düzenlemeler yapmak aktivitelere katılımı artırır (Stolp-Smith ve ark., 1997).

Sıcağa hassasiyet: Artan vücut sıcaklığına karşı oluşan duyarlılık MS hastalarında sıklıkla görülen bir durumdur. Egzersiz, sıcak banyolar, güneş banyosu, ateş, yorgunluk veya vücut ısısını yükselten faktörler bu duyarlılığı tetikleyebilir (Ebers ve Sadovnick, 1998). MS'li hastalarda özellikle yaz aylarında uzun süreli yolculuklardan kaçınma, güneş ışığını yansıtan giysiler, güneş gözlüğü ve şapka kullanılması gibi sıcağa intoleransı gidermek için

alınabilecek birtakım önlemler vardır. Bu durumun giderilmesinde havuza girme veya serin duş alma, hidroterapi kullanma da önerilebilir. Ek olarak, egzersiz sırasında ekstremitelerin suya daldırılması, ıslak giysiler giyme veya egzersizlerin havuzda yapılması gibi yöntemlerin tercih edilmesinin de vücut ısısının artmasını engellediği, dolayısıyla yorgunluğu azaltabileceği bildirilmektedir (Petajan ve White, 1999; Woyciechowska ve ark., 1995).

Ağrı: MS hastalarında hissedilen ağrıyı gidermek için en iyi metot ağrıya sebep olan faktörlerin azaltılması, ortadan kaldırılması veya semptomatik tedavidir. Vücut postürünün korunması, uygun pozisyonlama ve planlanan germe egzersizleri ile ağrı ve eklem kontraktürlerinin önlenmesi ya da giderilmesi atılabilecek önemli adımlardandır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ağrıyı azaltmada en sık kullanılan elektroterapi yöntemlerinden biri olup etkisi kısa süreli olmaktadır (Dombovy, 1998; Kesselring, 1999; Stolp-Smith ve ark., 1997).

Solunum problemleri: MS hastalarındaki pulmoner fonksiyon bozuklukları ile ilgili semptomlar hastanın fonksiyonel kapasitesi ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. MS hastalarında meydana gelen ekspiratuar kaslardaki zayıflık ve üst ekstremitte kas güçsüzlüğü ile bu sorunun ciddiyeti artmaktadır (Mutluay, 2006). Ekspiratuar kaslardaki zayıflık fazla olduğunda ise hastalarda gözlenen yetersiz öksürme, sekresyon atılımında zorlanmalar solunum komplikasyonlarına neden olmaktadır (Ebers ve Sadovnick, 1998). Solunum kas güçsüzlüğünün tedavisinde bu kasları hedef alan kas eğitiminin faydalı olduğu bildirilmektedir (Gosselink ve ark., 2000; Klefbeck ve Nedjad, 2003).

MS ve yürüyüş: Yürüme; yaşamı sürdürebilme, bilişsel işlevler ve yaşam kalitesi için önemli ve geçerli kabul edilen evrensel sağlık göstergesidir (Lord ve ark., 2013). Aynı zamanda MS’de işlevsel gerileme, engellilik birikimi ve yaşam kalitesini yansıtan önemli bir fonksiyon olarak bildirilmektedir (LaRocca, 2011; Heesen ve ark., 2008). Hastaların %41’inde gözlenen yürüme bozukluğu hastaların sosyal katılımlarının kısıtlanmasına, günlük yaşam aktivitelerinin azalmasına, emosyonel problemlere, yaşam kalitelerinin azalmasına neden olmaktadır (Givon ve ark., 2009; Larocca, 2011). Yürüme bozuklukları, hastada belirgin bir engel olmadığında hastalığın erken dönemlerinde hafif (EDSS 0-1,5) olsa da zamanla kötüleşme eğilimindedir (Novotna ve ark., 2016). MS’e özgü bir yürüyüş bulunmamakla birlikte yürüme performansı, yürüyüş biyomekaniği, yürüyüş hızı ve dengesi, yürüyüşün spatiotemporal parametreleri ile yürüyüş boyunca enerji harcaması

farklı derecelerde etkilenebilir (Cameron ve Nilsagard, 2018). Ayrıca MS'li bireylerle sağlıklı bireylerin yürüyüşlerini kıyaslayan çalışmalarda, yürüyüş farklı parametrelerinin daha fazla etkilendiği bulunmuştur (Givon ve ark., 2009; Martin ve ark., 2006; Crenshaw ve ark., 2006). MS hastaları genelde yürüyüşü başlatmada güçlük çekerler (Laudani ve ark., 2006).

1.6.2. Multiple Skleroz'da Farmakolojik Tedavi

Metilprednizolon: MS ataklarının tedavisi için intravenöz metilprednizolon tedavisi altın standart olarak kabul edilir (Berkovich, 2016). Steroidler hücre çekirdeğinin içine girerek IL-1, IL-2, TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışını inhibe ederler (Schweingruber ve ark., 2012). Metilprednizolon kan-beyin bariyerini geçebilen bir glukokortikoiddir (Frohman ve ark., 2007). 3-10 gün süre ile kullanılacak olan günlük önerilen doz 500-1000 mg, 1 saatte 100-150 cc %5 dekstroz içinde gidecek şekilde verilir. Tedavi boyunca hastanın diyetinde karbonhidrat ve tuz tüketimi kısıtlanır. Bu kısıtlama tedavi bitişini takip eden 1 haftada azaltılarak sonlandırılır (Öztürk ve ark., 2017).

Plazmaferez: Ataklar her ne kadar yüksek dozdaki pulse steroide tepki verse de hastaların bazılarında bu cevap alınmaz. Steroid yan etkisi ile karşılaşılabilir veya steroide cevap vermeyen hasta grubunda plazmaferez tercih edilebilmektedir. Alınan sıvının yerine, vericiye ait plazma veya serum fizyolojik içinde albümin verilmektedir. Asıl mekanizma ise dolaşımdan patolojik olan antikörlerle sitokinleri çıkarmaktır (Berkovich, 2016).

Intravenöz İmmüno globulin (İVİG): İVİG, sağlıklı bireylerin plazmalarından saflaştırılan bir üründür. Etki mekanizması; kompleman inhibisyonu, sitokinlerle T ve B hücre işlevlerinin modülasyonu, patolojik otoantikörleri nötralizasyonu, sitokin antagonistleri üretimi, mikrobial ve toksin inhibisyonu sayılabilir. İVİG, genellikle gebelikte karşılaşılacak ataklarda tercih edilmektedir (Berkovich, 2016).

1.6.3. İmmünomodulator Enjeksiyon Tedavisi

İnterferonlar: INF β antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkisi ile MS'de kullanılmaktadır. INF β antiinflamatuvar etkisi inflamatuvar sitokinleri (INF, TNF α , IL-17) azaltırken sitokinleri (IL-10, IL-4) artırmaktadır. Serbestleşen oksijen radikallerinin proliferasyonunu engeller. Kan-beyin bariyerinin yıkımından görevli metalloproteinazların aktivitesini azaltır. 1993'te Relapsing Remitting MS tedavisinde FDA (Food and Drug

Administration) tarafından onaylanan ilk interferon, interferon β -1b'dir (Ingwersen ve ark., 2016). İnterferon β -1a'nın haftada bir kez intramusküler kullanımı, haftada 3 kez de subkutan kullanımı yapılabilir. İnterferonların yorgunluk, halsizlik, titreme gibi yan etkileri görülebilir. İnterferon seçimi hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte, hastalığın klinik tablosuna da dikkat edilmelidir (Öztürk ve ark., 2017).

Glatiramer asetat: 1995 yılından FDA onayı alınan, 4 aminoasidin birleşmesi ile oluşturulmuş miyelin basic proteinin bir analogu olan iyi tolere edilen, sentetik immünomodülatör tedavidir. Lenfosit polarizasyonunu proinflamatuvar Th1'den antiinflamatuvar Th2'ye kaydırır. İnterferonlar gibi grip benzeri yan etkileri yoktur. Fakat enjeksiyon yerinde yakınmalarla lipoatrofiye yol açabilir. Gebelik kategorisi B'dir. Glatiramer asetat günde 1 kez subkutan 20 mg kullanılır (Ingwersen ve ark., 2016; Michel ve ark., 2015).

1.6.4. Oral Tedaviler

Teriflunomid: 1998 yılından beri romatoid artrit tedavisi için kullanılan bir immünomodülatör ajandır. Teriflunomide, mitokondrial dihidro-ototat dehidrogenaz isimli enzimi non-kompetitif, spesifik ve geri dönüşlü olarak inhibe ederek novo pirimidin sentezini inhibe eder. Spesifik olarak antijen ile indüklenmiş, hızlı proliferasyon gösteren lenfositlere etki göstererek aktif T ve B lenfositleri azaltır (Michel ve ark., 2015; Ziemssen ve ark., 2015). Tedaviyi aniden kesmeyi gerektirecek bir yan etkisinin ortaya çıkması durumunda ise ilacın etkisini hızlıca sonlandırabilen kolestiramin alımı önerilir. MS'nin yıllık relaps hızını düşürebilmek için 7 mg'lık dozunun yeterli olduğu, fakat bu dozun özürülülük birikimi üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir. Özürülülük birikimi üzerine etkin olan ve genellikle tercih edilen doz miktarı 14 mg'dır. Yapılan çalışmalarda, ilacın yıllık MS atak oranında %31-36'lık bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Ziemssen ve ark., 2015, Torkildsen ve ark., 2016). Yan etkileri arasında hepatotoksisite, nazofarenjit, enfeksiyonlara karşı yatkınlık, influenza, saç dökülmesi veya saçlarda azalma, baş ağrısı, bulantı ve diyare sıralanabilir. Bunların yanı sıra Warfarin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Gebelerde kontrendikedir, erkek hasta kullanıyorsa eşinin korunması gereklidir (Ziemssen ve ark., 2015).

Dimetil fumarat (DMF): 1958 yılından beri fumarik asit esterleri psöriazis hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Eşlik eden hastalık psöriazis olup fumarik asit esterlerini kullanan MS hastalarında semptomların

stabil olmasının ardından bu hastalıkların benzer otoimmün yapılı olması sebebiyle ve aynı molekülden fayda görebileceği düşünülmüştür. Çalışmalar, RRMS'de DMF'nin hastalığın relaps ve disabilitesinde azalma sağladığını göstermiştir. DMF'nin etkileri arasında, lenfositlerin ölümünü indükleme, Th1'den Th2'ye immünitinin kaymasını sağlama, oksidatif strese karşı Nrf2 antioksidan cevabı aktive etme, inflamatuvar sitokinleri düzenleme, antioksidan cevabı artırma ve inflamatuvar yanıtı azaltmaya yardımcı olma gibi etkiler sıralanabilir. DMF'nin Faz III çalışmalarından elde edilen verilere göre yıllık ataklarda %44-53'lük bir azalma sağladığı bildirilmiştir. DMF, 240 mg dozunda günde 2 kez alınır (Ziemssen ve ark., 2015; Torkildsen ve ark., 2016). Gastrointestinal sistem belirtileri, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar ve kızarma yan etkilerindedir. Kullanım için lenfosit sayısının >0.500 olması gereklidir. Gebelik kategorisi ise C'dir (Dubey ve ark., 2016; Prosperini ve Pontecorvo, 2016).

Fingolimod: Sfingozin 1 fosfat reseptör modülatörü 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Lenfositleri lenf nodlarında tutarak fonksiyonunu korumaya yardımcı olur. İlaç bırakıldıktan sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısında artış gözlenir ve birkaç hafta içinde normal seviyelere ulaşılır. Fingolimod, 0,5 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Faz III çalışmalarında yıllık karşılaşılan relaps oranlarında %52-54'lük, disabilite artışında ise %25-30'lük bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Ingwersen ve ark., 2016; Torkildsen ve ark., 2016).

Yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalar, bradikardi, geçici atrioventriküler bloklar, lipid profilinde bozulma, lenfopeni, influenza, varisella ve kriptokokal menenjit gibi enfeksiyonlara yatkınlık, maküler ödem, diyare, sırt ağrısı, hipertansiyon, baş ağrısı ve öksürük sayılabilir. Tedavinin ilk 3-4 ayında gelişen maküler ödem tedaviye başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme ve 6 ayda bir optik koherens tomografi ile değerlendirilmelidir. Ödem, ılımlı ve asemptomatik özelliktedir fakat görme problemlerine yol açabilir (Öztürk ve ark., 2017). İlk doz alımından sonra bir saat içinde kalp hızında azalma gözlenir ve azalma yaklaşık 4 saatte maksimum seviyeye çıkar. Bu yan etkinin sebebi ise fingolimodun kalp kasındaki SIP1R'e bağlanmasıdır. Hipokalemiye disopiramid, kinidin, amiodaron gibi antiaritmiklerle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Öztürk ve ark., 2017).

Lakuinimob: Lakuinimob, karboksamid kökenlidir, CD4 ve CD8 lenfositlerin ve makrofajların santral sinir sistemine infiltrasyonunu azaltır. İlaç immünomodülatör etkili olup IL-12 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokin aktivitesini azaltma, TGFB, IL-10 ve IL-4 gibi anti-inflamatuvar sitokin aktivitesini arttırmada etkindir. Yapılan çalışmalarda, plasebo etkisi ile karşılaştırmalı hastalar 24 ay boyunca izlenmiş ve atak sayısında orta derece azalma ile EDSS ile değerlendirilen hastalık progresyonunda azalma olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise INF β -1a ve plasebo etkisi ile karşılaştırmalı hastalar 24 aylık takiplerinde yıllık atak sıklığında %21'lik azalma, EDSS değerlendirmede hastalığın progresyonunda azalma ile MRG'da gözlenen beyin atrofisinde azalma görülmüştür (Thöne ve Linker, 2016).

Yan etkileri arasında karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, solunum yolları enfeksiyonu sayılabilir. İlacın gebelik üzerine etkisi bilinmemekte ve ülkemizde kullanılmamaktadır (Thöne ve Linker, 2016).

1.6.5. İnfüzyon Tedavileri

Natalizumab: 2004 yılında ABD'de onay alan fakat progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski nedeniyle 2005 yılında geri çekilen natalizumab daha sonra 2006 yılında yeniden piyasaya sürüldü. Kan-beyin bariyerinden otreaktif lökositlerin çıkışını engeller, inflamasyonu önler. Yapılan bir çalışmada yıllık atak oranında %68'lik bir azalma ile 24 haftalık takipte disabilite %42'lik bir azalma sağladığı bildirilirken, başka bir çalışmada ise yıllık atak oranında %55'lik bir azalma ile 24 haftalık takipte disabilitede %23'lük bir azalış raporlanmıştır (Ingwersen ve ark., 2016).

Alemtuzumab: CD52'yi hedef alan monoklonal antikordur, 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Doğal öldürücü hücrelerde ve dolaşımdaki monositlerin sayısında azalma sağlar. 2012 yılında 800 RRMS'li hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada alemtuzumab ve interferon β -1a subkutan etkisi karşılaştırılmış ve Alemtuzumab alan grubun relaps oranında %49,4; disabilite oranında %42'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Babij ve Perumal, 2015). Yan etkileri arasında deri döküntüsü, bulantı, baş ağrısı, titreme, ateş, ürtiker, herpes, idrar yolu ve üst solunum yolları enfeksiyonu, tiroid kanseri, otoimmün hastalık, idiopatik trombositopenik purpura, infüzyon reaksiyonu, melanom ve lenfoproliferatif hastalıklar sayılabilir (Ziemssen ve ark., 2015).

Okrelizumab: B lenfosit antijeni CD20'yi hedefine alan bir antikordur. B hücrelerinin depresyonunu yapar. Yapılan bir çalışmada, plasebo etkisi ile haftada 1 kez verilen okrelizumab 600/2000 mg interferon β -1a karşılaştırılmıştır. Gadolinium tutan T1 lezyonu sayısında 600 mg'da %89 oranında, 2000 mg'da ise %96 oranında bir azalma gözlenmiştir. Yıllık yaşanan atak oranında da 600 mg'da %80, 2000 mg'da ise %73 oranında bir azalma gözlemlenmiştir (Palavra, 2015).

1.6.6. İmmünosüpresan Tedaviler

Mitoksantron: Mitoksantron sentetik bir antrakenidion kökenli, proliferen immün hücrelerini hedef alan immünosüpresif bir ajandır. Giderek kötüleşen RRMS ve SPMS'de metrekaireye 5 veya 12 mg ve her 3 ayda bir intravenöz infüzyon şeklinde verilir, yıllık atak hızının plasebo etkisi ile kıyaslandığı bir çalışmanın sonunda ataklarda %66'lık bir azalma sağladığı raporlanmıştır. İlacın akut myeloid lösemi ve kardiyotoksik yan etkilere sahip olması kullanımını sınırlandırmaktadır (Torkildsen ve ark., 2016).

Siklofosfamid: T ve B hücrelerini etkileyen, otoimmün hastalıklar veya kanser tedavisi için geniş spektrumlu, alkilleyici ve sitotoksik bir ajandır. Kötü progresif gösteren MS üzerine faydalı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Babji ve Perumal, 2015).

KAYNAKÇA

- Alghwiri, A. A., Jamali, F., Aldughmi, M., Khalil, H., Al-Sharman, A., Alhattab, D., ... & Awidi, A. (2020). The effect of stem cell therapy and comprehensive physical therapy in motor and non-motor symptoms in patients with multiple sclerosis: a comparative study. *Medicine*, 99(34).
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 61(6), 504-513.
- Babij, R., & Perumal, J. S. (2015). Comparative efficacy of alemtuzumab and established treatment in the management of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1221-1229.
- Berkovich, R. (2016). Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis*, 307-326.
- Bishop, M., & Rumrill, P. D. (2015). Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*, 52(4), 725-734.
- Börü Ü, T., Bilgiç, A. B., Köseoğlu Toksoy, C., Yılmaz, A. Y., Tasdemir, M., Sensöz, N. P., . . . Bölük, C. (2018). Prevalence of Multiple Sclerosis in a Turkish City Bordering an Iron and Steel Factory. *J Clin Neurol*, 14(2), 234-241.
- Bulut, S., Kılıç, H., & Demir, C. F. (2011). Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 16(2), 84-90.
- Cameron, M. H., & Nilsagard, Y. (2018). Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 159, 237-250.
- Clanet, M. G., & Azais-Vuillemin, C. (1997). What is new in the symptomatic management of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies*. AJ Thompson, CH Polman, R. Hohlfeld (Eds.). Martin Dunitz: London, 235-42.
- Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J. The story of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006:3.
- Compston, A., Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502-17.

- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(3), 606-16.
- Crenshaw, S. J., Royer, T. D., Richards, J. G., & Hudson, D. J. (2006). Gait variability in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 613-619.
- de Sa, J. C. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., ... & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(3), 139-168.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40.
- Dombovy, M.L. (1998). Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease Rehabilitation; Principles of Neurologic Rehabilitation (Lazar RB, ed) New York, McGraw-Hill, 173-198.
- Dubey, D., Cano, C. A., & Stüve, O. (2016). Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 29(3), 278-285.
- Ebers, G., Sadovnick, D. (1998). Epidemiology; Multiple Sclerosis Contemporary Neurology Series (Paty D, Ebers GC, eds) Philadelphia, FA Davies Company, 5-22.
- Ferguson, B., Matyszak, M. K., Esiri, M. M., & Perry, V. H. (1997). Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain: a journal of neurology*, 120(3), 393-399.
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... & Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131(3), 808-817.
- Fox, R. J., Bethoux, F., Goldman, M. D., & Cohen, J. A. (2006). Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(1), 91-102.
- Frankel, D. (1995). Multiple Sclerosis; Neurological Rehabilitation (Umphred DA, ed) 3. Baskı, St. Louis, Mosby, 588.
- Freeman, J. A. (2001). Improving mobility and functional independence in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 248, 255-259.

- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955.
- Frohman, E. M., Shah, A., Eggenberger, E., Metz, L., Zivadinov, R., & Stüve, O. (2007). Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics*, 4, 618-626.
- Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 221(1-2), 7-14.
- Garg, N., & Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9), e00362.
- Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), 1.
- Givon, U., Zeilig, G., & Achiron, A. (2009). Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal–spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait & posture*, 29(1), 138-142.
- Glad, S., Nyland, H., & Myhr, K. M. (2006). Benign multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113, 55-57.
- Goodwin, R.J, Fowler, C.J. (1997). Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction. In: Thompson A, Polman C, Hohlfeld R (eds). Recent Advances. Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies. Martin Dunitz Ltd, London, 265-281.
- Gosselink, R., Kovacs, L., Ketelaer, P., Carton, H., & Decramer, M. (2000). Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81(6), 747-751.
- Graham, N. M. (1990). The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiologic reviews*, 12, 149-178.
- Hafler, D.A., Slavik, J.M., Anderson, D.E., O'Connor, K.C., De Jager, P., Baecher-Allan, C. (2005). Multiple sclerosis. *Immunological Reviews*, 204:208-31.
- Hayes, C. E. (2000). Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(4), 531-535.

- Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., & Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), 988-991.
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., & Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461-65.
- Hernandez, A.L., O'Connor, K.C., Hafler, D.A. (2014). Multiple Sclerosis. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases* (Fifth Edition). Boston: Academic Press; 735-56.
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 34(4), 919-39.
- Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6), 3163-66.
- Ingwersen, J., Aktas, O., & Hartung, H. P. (2016). Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 13, 47-57.
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *European neurology*, 72(3-4), 132-141.
- Karabudak, R. (2013). *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. Ankara: ADA Basım Yayın Ltd. Şti., 177.
- Katsara, M., & Apostolopoulos, V. (2018). Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(2), 104-105. <http://doi.org/10.2174/157340641402180206092504>.
- Kesselring J. (1999). Long-term Management and Rehabilitation in Multiple Sclerosis; *Frontiers in Multiple Sclerosis*, London, 243- 252.
- Klefbeck, B., & Nedjad, J. H. (2003). Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(7), 994-999.
- Kraft, G. H. (1998). Rehabilitation principles for patients with multiple sclerosis. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 21(2), 117-120.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.

- LaRocca, N. G. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, 4, 189-201.
- Laudani, L., Casabona, A., Perciavalle, V., & Macaluso, A. (2006). Control of head stability during gait initiation in young and older women. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 16(6), 603-610.
- Lisak, D. (2001). Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 33(5), 224-230.
- Lord, S., Galna, B., Verghese, J., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013). Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(7), 820-827.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... & Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(6), 707-717.
- Marrodan, M., Alessandro, L., Farez, M. F., & Correale, J. (2019). The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(7), 891-901.
- Martin, C. L., Phillips, B. A., Kilpatrick, T. J., Butzkueven, H., Tubridy, N., McDonald, E., & Galea, M. P. (2006). Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 620-628.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(1), 121-127.
- Michel, L., Larochele, C., & Prat, A. (2015). Update on treatments in multiple sclerosis. *La Presse Medicale*, 44(4), e137-e151.

- Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 11(2), 157-169.
- Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*. 1994;44(1):11-5.
- Mutluay, F. K. (2006). Multipl skleroz rehabilitasyonu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 12(2), 134-143.
- Namaka, M., Truscott, D., Leong, C., Grossberndt, A., & Klassen, D. (2008). Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies. *The Consultant Pharmacist*, 23(11), 886-896.
- Nielsen, N. M., Westergaard, T., Rostgaard, K., Frisch, M., Hjalgrim, H., Wohlfahrt, J., ... & Melbye, M. (2005). Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *American journal of epidemiology*, 162(8), 774-778.
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343:938-52.
- Novotna, K., Sobisek, L., Horakova, D., Havrdova, E., Lizrova Preiningeroval, J. (2016). Quantification of Gait Abnormalities in Healthy-Looking Multiple Sclerosis Patients, *European Neurology*, 76(3- 4), 99-104.
- O'Connor, P. (2002). Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 59(6 suppl 3):S1-533.
- Odenwald, M. A., Turner, J. R. (2017). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 9-21. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., ... & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800-805.
- Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., ... & Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), e90509.
- Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., Sindel, M. (2017). Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 3(3), 137-147.
- Palacios, N., Alonso, A., Brønnum-Hansen, H., & Ascherio, A. (2011). Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the

- sex ratio reinforce the evidence. *Annals of epidemiology*, 21(7), 536-542.
- Palavra, F. (2015). Monoclonal antibodies for multiple sclerosis treatment. *Acta Medica Portuguesa*, 28(5), 640-651.
- Petajan, J. H., White, A. T. (1999). Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports medicine*, 27, 179-191.
- Ponichtera-Mulcare, J. A. (1993). Exercise and multiple sclerosis. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(4), 451-465.
- Prosperini, L., & Pontecorvo, S. (2016). Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Therapeutics and clinical risk management*, 339-350.
- Reicker, L. I., Tombaugh, T. N., Walker, L., & Freedman, M. S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(5), 655-664.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*, 22, 117-139.
- Runmarker, B., & Andersen, O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*, 116(1), 117-134.
- Ruprecht, K. (2020). The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review. *Expert review of clinical immunology*, 16(12), 1143-1157.
- Schiess, N., & Calabresi, P. A. (2016). Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*, 36(4), 350-356. doi:10.1055/s-0036-1585456.
- Schweingruber, N., Reichardt, S. D., Lühder, F., & Reichardt, H. M. (2012). Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Journal of neuroendocrinology*, 24(1), 174-182.
- Schwid, S. R., Thornton, C. A., Pandya, S., Manzur, K. L., Sanjak, M., Petrie, M. D., ... & Goodman, A. D. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53(4), 743-743.
- Sheikh, A., & Strachan, D. P. (2004). The hygiene theory: fact or fiction?. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 12(3), 232-236.
- Sopori, M. L., & Kozak, W. (1998). Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of Neuroimmunology*, 83(1-2), 148-156.

- Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 683-747.
- Steinman, L. (1996). Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85(3), 299-302.
- Steinman, L. (2009). A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 440-447.
- Stolp-Smith, K. A., Carter, J. L., Rohe, D. E., & Knowland III, D. P. (1997, December). Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. In *Mayo Clinic Proceedings*, 72(12), 1184-1195.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., ... & McDonald, W. I. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(6), 831-835.
- Thöne, J., & Linker, R. A. (2016). Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*, 1111-1118.
- Torkildsen, O., Myhr, K.M., Bo, L. (2016). Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European Journal of Neurology*, 23(1), 18-27.
- Trapp, B. D., Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci*, 31, 247-269.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 278-285.
- Ulucan-Karnak, F. (2020). Multipl Skleroz Hastalığına Karşı Tedavi Yaklaşımları. *Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 49-54.
- Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2017). Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clinics*, 27(2), 195-204.
- Woyciechowska, J., Israel, D. J., Hoffman, R. G., & Wittmers, L. E. (1995). Application of cooling techniques during exercise in MS patients. *MS Management*, 2(2), 25-30.
- Wu, G. F., & Alvarez, E. (2011). The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 29(2), 257-278.
- Zalc, B. (2018). One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*, 141(12), 3482-3488.

Ziemssen, T., De Stefano, N., Sormani, M. P., Van Wijmeersch, B., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2015). Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(5), 460-469.

BÖLÜM 6

YETİŞKİNLERDE İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN YÖNETİMİ

Arş. Gör. Ecz. Hasan MEMİŞ¹

Arş. Gör. Ecz. Ahmet ÇAKIR²

¹ İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya, Türkiye. eczhasanmemis@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7158-1795

² İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya, Türkiye. eczahmetcakir@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9843-1604

GİRİŞ

Bir hastalığın birden fazla ilaç kullanımını gerektirmesiyle veya bir kişinin birden fazla hastalığının olması dolayısıyla birden fazla sayıda ilaç kullanması durumuyla toplumda sıklıkla karşılaşılır. Bazı durumlarda birden fazla sayıda ilaç kullanımı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Bazı vakalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri gerçek ilaç-ilaç etkileşimlerine dönüşerek mortalite ve morbiditede artışa, hastanedeki yatış süresinde uzamaya ve hastane masraflarının artmasına yol açan advers ilaç olaylarıyla sonuçlanabilir (Kane-Gill et al., 2017). Hindistan'da üçüncü basamak hastanenin yoğun bakım ünitesinde yapılmış bir kesitsel çalışmaya göre 176 yetişkin hastanın %81,39'unda en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi ile karşılaşmış ve bu etkileşimlerin %73,2'sinin ise hastaların klinikleriyle ilişkili olduğu görülmüştür (Acharya, Ragam, Holla, & Bhat Y, 2019). Ürdün'de 6 farklı hastanenin ayaktan hasta kliniklerinde yürütülmüş bir kesitsel çalışmaya göre toplam 801 yetişkin hastanın %96'sında en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır (Nusair et al., 2020). Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri erken saptanıp uygun şekilde müdahale edildiğinde hastada herhangi bir soruna yol açmazlar. Bu yüzden potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri “önlenebilir” advers ilaç olayları olarak ele alınabilir (Nikolic, Jankovic, Stojanov, & Popovic, 2014). Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri herhangi bir sağlık sorununa neden olmadan önce tespit edilip uygun müdahale derhal sağlanmalıdır.

1. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ VERİ TABANLARI

İlaç-ilaç etkileşimlerini saptamada kullanılan piyasada birçok elektronik veri tabanı mevcuttur. Bu veri tabanlarının bazılarında internet aracılığıyla bilgisayar üzerinden erişilebilirken bazılarında ise mobil uygulama üzerinden de erişim sağlanabilmektedir. Bu veri tabanları sağladıkları bilgi içeriği bakımından birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Bu farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (Drugs.com, 2023; Epocrates, 2023; Lexicomp, 2023; Medscape, 2023; Micromedex, 2021):

Tablo 1: İlaç etkileşimi saptamada kullanılan bazı veri tabanlarının sağladıkları bilgi içeriğinin özeti

Veri Tabanının Adı	Erişim Türü	Erişim Şekli	Risk Derecelendirme Kategorileri	Etkileşimin Şiddeti	Etkileşimin Dökümantasyon Oranı
Lexicomp®	Abonelik	Çevrimiçi olarak bilgisayar ve mobil uygulama	A: Bilinen bir etkileşim yok B: Herhangi bir eyleme gerek yok C: Tedaviyi izleyiniz D: Tedavi modifikasyonunu düşününüz X: Kombinasyondan kaçınınız	Minör: Birçok vakadaki etkilerin tolere edilebilir olduğu düşünülür Orta: Etkileri tedavi etmek için tıbbi müdahale gerekir Majör: Etkiler ölüm, hospitalizasyon, kalıcı yaralanma veya terapötik başarısızlıkla sonuçlanabilir	Vasat Orta İyi Mükemmel
Micromedex®	Abonelik	Çevrimiçi olarak mobil uygulama	MD	Bilinmiyor Minör: Etkileşimin sınırlı klinik etkisi vardır. Orta: Hastanın durumunun alevlenmesiyle ve/veya tedavide değişiklik gerektirmesiyle sonuçlanabilir Majör: Etkileşim hayatı tehdit edebilir ve/veya ciddi advers etkileri önlemek veya minimize etmek için tıbbi müdahale gerektirebilir Kontrendike: İlaçlar birlikte kullanımları açısından kontrendikedir.	Bilinmiyor Vasat: Mevcut kanıt zayıftır ama farmakolojik durumlar klinisyenlerin etkileşimin varlığından şüphelenmesine yol açar; farmakolojik açıdan benzer bir ilaç için dökümantasyon iyi seviyededir. İyi: Dökümantasyon etkileşimin varlığını güçlü şekilde destekler ama iyi-kontrollü çalışmalar eksiktir. Mükemmel: Kontrollü çalışmalar

					etkileşimin varlığını açık bir şekilde ortaya koymuştur.
Medscape®	Açık erişim	Çevrimiçi olarak bilgisayar ve mobil uygulama	MD	Minör Yakından izleyiniz Ciddi – alternatif kullanınız Kontrendike	MD
Drugs.com Drug Interaction Checker®	Açık erişim	Çevrimiçi olarak bilgisayar ve mobil uygulama	MD	Bilinmiyor: Etkileşim bilgisi mevcut değil Minör: Klinik olarak önemi minimal düzeyde Orta: Birkaç özel durum dışında genellikle kombinasyondan kaçınınız Majör: Kombinasyondan kaçınınız	MD
Epocrates®	Açık erişim	Çevrimiçi olarak bilgisayar ve mobil uygulama	Dikkat önerilir Tedaviyi izleyiniz/modifiye ediniz Kaçınınız/alternatif kullanınız Kontrendike	MD	MD
MD: mevcut değil					

Genel olarak ilaç etkileşim veri tabanları saptanan potansiyel etkileşim hakkında özet bilgi vermektedir. Ancak her veri tabanı yukarıdaki tabloda da özetlendiği üzere etkileşime dair her bilgiyi sunmamaktadır. Bu yüzden bazı durumlarda birden fazla ilaç etkileşim veri tabanının kullanılması fayda sağlayabilir. Ancak her veri tabanına ücretsiz erişim mümkün değildir.

Literatürde farklı ilaç-ilaç etkileşim veri tabanlarının potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptayabilme yetenekleri arasındaki uyumunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. 2009 yılında ABD’deki bir üniversite hastanesinin kardiyovasküler ve kardiyotorasik yoğun bakım ünitelerinde yatan 400 yetişkin hastada yürütülmüş prospektif bir çalışmada Micromedex® ve Lexi-Interact® veri tabanları tarafından saptanan 1150 adet potansiyel ilaç-

ilaç etkileşimi şiddetlerine göre sınıflandırılmış ve iki veri tabanı arasındaki uyum oranı %20,5 olarak bulunmuş (Smithburger, Kane-Gill, & Seybert, 2010). Aynı yazarın aynı hastanenin medikal yoğun bakım ünitesinde 2009 yılında 240 yetişkin hastada yürüttüğü prospektif bir çalışmaya göre ise Micromedex® ve Lexi-Interact® veri tabanları saptanmış 457 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yalnızca %18,9’unda etkileşim şiddeti açısından uyum gösterdiği görülmüştür (Smithburger, Kane-Gill, & Seybert, 2012). 2015 yılında 2 aylık süre zarfında Türkiye’de 50 farklı toplum eczanesinden haftanın iki günü ile sınırlı olmak üzere toplanmış yetişkin hastalara ait birden fazla ilaç içeren ilk 20 reçete toplanmış ve Micromedex®, Medscape® ve Drugs.com® veri tabanları aracılığıyla saptanan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı ve şiddetleri arasındaki uyum incelenmiş ve bulgular Tablo 2’de verilmiştir (Sancar, Kasik, Okuyan, Batuhan, & Izzettin, 2019):

Tablo 2: Sancar ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmaya göre veri tabanı çiftleri arasındaki uyum oranları

Veri tabanı çifti	Saptanmış ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı bakımından uyum oranı (%)	Saptanmış ilaç-ilaç etkileşimlerinin şiddeti bakımından uyum oranı (%)
Micromedex® – Medscape®	83,9	38,9
Micromedex® – Drugs.com®	87,6	45,6
Medscape® – Drugs.com®	86,3	35,9

2. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİM MEKANİZMALARI

İlaç-ilaç etkileşimleri oluşum mekanizmalarına göre farmakokinetik ve farmakodinamik kategoriler altında sınıflandırılabilir (Carpenter, Berry, & Pelletier, 2019).

2.1. Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik etkileşimler birlikte kullanılan ilaçlardan birinin diğer ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması veya eliminasyonunda değişiklik yapmasıyla meydana gelirler (Carpenter et al., 2019).

2.1.1. Absorpsiyon Düzeyinde

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşimler etkileşime konu olan ilaçlardan birinin veya her ikisinin emiliminin ve dolayısıyla biyoyararlanımının

değişmesine neden olurlar. Bu duruma örnek teşkil edecek ilaç çiftleri ve etkileşim özeti Tablo 3’te verilmiştir (Lexicomp, 2023):

Tablo 3: Absorpsiyon düzeyindeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Kalsiyum karbonat- Levotiroksin	Lexicomp®	Orta	Kalsiyum tuzları tiroid ürünlerinin terapötik etkisini zayıflatabilir. Tiroid ürünü ile kalsiyum preparatları arasında 4 saat bırakınız.
Sefuroksim aksetil- Pantoprazol	Lexicomp®	Orta	Proton pompası inhibitörleri sefuroksim aksetilin absorpsiyonunu düşürebilir.
Kapesitabin- Pantoprazol	Lexicomp®	Orta	Proton pompası inhibitörleri kapesitabinin terapötik etkisini zayıflatabilir.

2.1.2. Dağılım Düzeyinde

Dağılım düzeyindeki etkileşimler söz konusu ilaçlardan kandaki taşıyıcı proteinlere ilgisi yüksek olan ilacın, kan taşıyıcı proteinlerine ilgisi düşük ve kan taşıyıcı proteinlerine bağlı bulunan ilacı proteinden ayırarak serbest fraksiyonunda artışa neden olurlar. İlacın etki gösteren fraksiyonu taşıyıcı proteine bağlı olmayan serbest fraksiyonudur. Ayrıca bir ilacın itrahi ise yine serbest fraksiyon üzerinden gerçekleşir. Dolayısıyla bir ilacın serbest fraksiyonundaki artış ilacın etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasına neden olabilir. Bu tür etkileşimlere ait örnekler Tablo 4’te verilmiştir (Lexicomp, 2023; Micromedex, 2023):

Tablo 4: Dağılım düzeyindeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Diazepam – Fenitoin	Lexicomp®	Orta	Fenitoin diazepamın serum düzeyini düşürebilir.
Asetilsalisilik Asit – Valproik Asit	Micromedex®	Orta	Asetilsalisilik asit ile valproik asidin eşzamanlı kullanımı artmış serbest valproik asit düzeyleriyle sonuçlanabilir.

2.1.3. Metabolizma Düzeyinde

Bazı ilaç-ilaç etkileşimleri ise metabolizma düzeyinde meydana gelir ki bunlardan bazıları hedef ilacın etkinliğinde artışa, bazılarında ise hedef

ilacın etkinliğinde düşüşe yol açar. İlaçların büyük çoğunluğu başta karaciğer olmak üzere çeşitli doku veya organlarda enzimler tarafından metabolizmaya uğrarlar. Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi hedef ilacın ön ilaç olup olmadığının bilinmesidir. Zira ön ilaçlar vücutta başarılı bir şekilde metabolizmaya uğrayarak aktif metabolitlerine dönüşüp asıl farmakolojik etkiyi gösterirler. Bu tür ilaç etkileşimlerine ait örnekler Tablo 5’te verilmiştir (Medscape, 2023):

Tablo 5: Metabolizma düzeyindeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine ait örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Klopidogrel- Esomeprazol	Medscape®	Ciddi	Esomeprazol hepatik CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek klopidogrelin etkilerini düşürür.
Atorvastatin- klaritromisin	Medscape®	Ciddi	Klaritromisin hepatik/intestinal CYP3A4 enzimini etkileyerek atorvastatinin düzeyini veya etkisini artıracaktır.
Rifampin- karbamazepin	Medscape®	Ciddi	Rifampin hepatik/intestinal CYP3A4 enzim metabolizmasını etkileyerek karbamazepinin düzeyini veya etkisini düşürecekler.

2.1.4. Eliminasyon Düzeyinde

Bazı ilaç etkileşimlerinde etkileşime konu olan ilaçlardan biri diğerinin renal itrahımı, glomerüler filtrasyon hızını değiştirerek (afferent/efferent arteriyollerin tonüsünde değişikliklerle intraglomerüler basıncın değişmesiyle) ve/veya renal tübüler sekresyonunu değiştirerek etkileyebilir. Bu tür etkileşimlere ait örnekler Tablo 6’da verilmiştir (Drugs.com, 2023):

Tablo 6: Eliminasyon düzeyindeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine ait örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Metotreksat- diklofenak	Drugs.com®	Majör	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte uygulanması metotreksatın plazma düzeylerini ve toksisitesini artırabilir.
Amoksisilin – Probenesid	Drugs.com®	Minör	Probenesid penisilinlerin plazma düzeylerini ve yarı ömürlerini artırabilir.
Perindopril- Lityum	Drugs.com®	Majör	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile birlikte uygulanması serum lityum düzeyini ve lityum toksisite riskini artırabilir.

2.15 Farmakodinamik Etkileşimler

Farmakodinamik etkileşimler ilaçların etkinliğinin veya advers etkilerinin değişmesine neden olan aditif veya antagonistik farmakolojik etkilere sahip ilaçlar birlikte kullanıldığında meydana gelir (Tannenbaum & Sheehan, 2014).

2.1.5. Aditif

Aditif mekanizmalı etkileşimlerde etkileşime konu olan iki ilaçtan biri diğerinin etkisini gerek aynı biyolojik yolak üzerinden gerekse farklı bir yolak aracılığıyla artırır. Bu mekanizmaya ait örnek etkileşimler Tablo 7’de verilmiştir (Epocrates, 2023):

Tablo 7: Aditif mekanizmalı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine ait örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Risk Kategorisi	Etkileşim Özeti
Asetilsalisilik asit-rivaroksaban	Epocrates®	Tedaviyi izleyiniz/modifiye ediniz	Kombinasyon gastrointestinal veya diğer kanama riskini artırabilir.
Essitalopram – Rasajilin	Epocrates®	Kaçınınız/alternatif kullanınız	Rasajilin kullanımının 14 günü boyunca kombinasyondan kaçınınız. Kombinasyon serotonin sendrom, santral sinir sistemi depresyonunu ve psikomotor bozukluk riskini artırabilir.
Metoprolol süksinat-ivabradin	Epocrates®	Tedaviyi izleyiniz/modifiye ediniz	Nabız ve elektrokardiyogram izlemi yapınız. Kombinasyon PR aralık uzaması, AV blok, bradikardi riskini artırabilir.

2.1.6. Antagonistik

Bu tür etkileşimlerde etkileşime konu olan ilaçlardan biri diğerinin etkisini zayıflatacak şekilde etki eder. Bu etkileşimlere ait örnekler Tablo 8’de verilmiştir (Lexicomp, 2023):

Tablo 8: Antagonistik mekanizmalı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine ait örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Albuterol – Metoprolol	Lexicomp®	Orta	Beta blokerler beta ₂ agonistlerinin bronkodilatör etkisini düşürebilir.
Amitriptilin –	Lexicomp®	Orta	Asetilkolinesteraz inhibitörleri antikolinerjik

piridostigmin			ajanların terapötik etkisini zayıflatabilir. Antikolinergik ajanlar asetilkolinesteraz inhibitörlerinin terapötik etkisini zayıflatabilir.
Lökovorin – Trimetoprim	Lexicomp®	Majör	Lökovorin trimetoprimin terapötik etkisini zayıflatabilir.

3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN YÖNETİMİ

Rutin klinik pratikte, veri tabanları potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanmasında büyük kolaylık sağlamaktadır. Ancak veri tabanlarının sunduğu her bir ilaç-ilaç etkileşiminin potansiyel nitelikte olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Zira karşılaşılan her potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi hastanın kliniğine tezahür etmeyebilir. Hollanda’da Ocak 2010 ile Temmuz 2017 arasında 15 farklı yoğun bakım ünitesinde 103.871 yetişkin hastada yürütülen retrospektif bir çalışmaya göre saptanan 228.489 potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminin %99,2’si klinik açıdan incelenmiş ve bu 226.740 potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminin %47,2’sinin (yatış başına düşen ortalama klinik ilişkili ilaç-ilaç etkileşimi sayısı \pm standart sapma değeri $1,0 \pm 2,3$) hastaların kliniği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bakker et al., 2021).

Literatürde, karşılaşılan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik ile ilişkili olup olmadığını saptamak için geliştirilmiş bir ölçek mevcuttur. İlaç Etkileşim Olasılık Ölçeği 2007 yılında geliştirilmiş olup potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine yönelik 10 adet soru barındırmaktadır (Horn, Hansten, & Chan, 2007). Her bir soru “evet”, “hayır” ya da “bilinmiyor” ifadelerinden biriyle cevaplandırıldıktan sonra her bir yanıt karşılık gelen puanlar toplanarak toplam puan elde edilir. Toplam puan 8’in üzerindeyse potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi “çok muhtemel”, 5-8 arasındaysa “muhtemel”, 2-4 arasındaysa “olası” ve 2’nin altındaysa “şüpheli” olarak değerlendirilir. İlgili ölçek Tablo 9’da verilmiştir (Horn et al., 2007):

Tablo 9: İlaç Etkileşim Olasılık Ölçeği

Talimatlar:	
Her bir soru için uygun olan yanıtı işaretleyiniz ve toplam puana ekleyiniz.	
Hedef ilaç: Etkileşimden etkilenen ilaç	
Etken (presipitan) ilaç: Etkileşime neden olan ilaç	
Şu durumlarda “bilinmiyor” veya “uygulanabilir değil” yanıtını kullanınız:	
<ul style="list-style-type: none"> • Bilginiz yoksa • Soru sorulabilir değilse (ör. etkileşim yeniden denenmemişse; doz değiştirilmemişse vb.) 	
Sorular	Puan

	Evet	Hayır	Bilinmiyor ve Uygulanabilir Değil
1. Bu etkileşimin insanlarda daha önceden bildirilmiş geçerli bildirimleri mevcut mu?	+1	-1	0
2. Gözlenmiş etkileşim etken ilacın bilinen etkileşim özellikleriyle tutarlı mı?	+1	-1	0
3. Gözlenmiş etkileşim hedef ilacın bilinen etkileşim özellikleriyle tutarlı mı?	+1	-1	0
4. Vaka etkileşimin bilinen veya makul olan zaman süreciyle tutarlı mı (başlangıcı ve/veya bitişi)?	+1	-1	0
5. Etkileşim hedef ilaçta herhangi bir değişiklik olmadan etken ilacın geri çekilmesi üzerine hafifledi mi?	+1	-2	0
6. Etkileşim hedef ilacın sürekli kullanımı varlığında etken ilaç tekrar uygulandığında yeniden ortaya çıktı mı?	+2	-1	0
7. Vaka için mantıklı alternatif nedenler mevcut mu? ^a	-1	+1	0
8. Hedef ilacın kan veya diğer vücut sıvılarındaki miktarının öne sürülen etkileşim ile tutarlı olacak kadar olduğuna saptandı mı?	+1	0	0
9. Etkileşim nesne ilaç üzerindeki etkilerle tutarlı olan başka bir kanıt tarafından doğrulandı mı (soru 8’deki ilaç düzeylerinden başka)?	+1	0	0
10. Etkileşim etken ilaç dozu artırıldığında daha büyük veya etken ilaç dozu düşürüldüğünde daha az mıydı?	+1	-1	0
^a Klinik durumları, diğer etkileşen ilaçları, uyuncu eksikliğini, risk faktörlerini (ör. yaş, hedef ilacın uygun olmayan dozları) göz önünde bulundurunuz. “Hayır” yanıtı herhangi bir alternatif nedenin belirtilmesini bekleyecek kadar yeterli bilginin sunulduğunu varsayar. Şüpheye düşüldüğünde “bilinmiyor” veya “uygulanabilir değil” yanıtını kullanınız.			

Literatürde bazı yazarların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini Naranjo Advers İlaç Reaksiyonları Olasılık Ölçeği’ne (Naranjo et al., 1981) göre değerlendirdiği ve hatta bazı dergilerin hakemlerince bu ölçeğin kullanılmasının önerildiği de bildirilmiştir (Horn et al., 2007). Literatürde yayınlanmış ilaç-ilaç etkileşimine dair bir vaka bildirisi etkileşim olasılığını Naranjo ölçeğiyle değerlendirmiştir (Huang, Sung, Huang, Wan, & Tzeng, 2021). Bu çalışmada etkileşim olasılığının Naranjo ile değerlendirilmesi yine

literatürdeki başka bir çalışma tarafından eleştirilmiştir (Sohn, 2022). Çalışmanın yazarına göre Naranjo ölçeği tek bir ilacın advers reaksiyon olasılığını değerlendirmek için geliştirildiği ve Naranjo ölçeğindeki bazı soruların etkileşime neden olan iki ilaçtan hangisini baz alarak sorgulandığı belirsizdir; dolayısıyla Naranjo Ölçeği ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan sorgulanmasında kullanılmamalıdır (Sohn, 2022). Klinik pratikte ilaç-ilaç etkileşimlerinin olasılığını belirlemede kullanılacak ölçeğin değerlendirilmesinde bu hususa karşı da dikkatli olunması gerekir. Ölçek kullanımı ilaç-ilaç etkileşiminin gerçekten meydana gelip gelmediği hususunda karar vermede sistematik bir yaklaşım sağlayarak sağlık çalışanlarına yardımcı olabilir.

3.1. Farmakokinetik Etkileşimlerin Yönetimi

3.1.1. Absorpsiyon Düzeyindeki Etkileşimlerin Yönetimi

Burada amaç emilim düzeyinde etkileşmekte olan iki ilacın midede birlikte bulunacakları zamanı azaltarak hedef ilacın etkinliğini artırmaktır. Buna örnek olarak levotiroksin – kalsiyum karbonat ilaç çifti verilebilir. Levotiroksinin emilimi asidik gastrik ortamda daha iyidir ancak kalsiyum karbonat gibi antiasit ilaçlar gastrik pH'ı yükselterek levotiroksinin biyoyararlanımını düşürebilirler. Levotiroksinin günün ilk öğününden önce aç karna alınıp kalsiyum karbonat ile aralarında 4 saat bırakılarak potansiyel etkileşimin önüne geçilebilir. Bu etkileşim riskinin bulunduğu hastayı hipotiroidizm bulguları açısından takip etmek ve gerekirse tiroit fonksiyon testleriyle tedaviyi izlemek yerinde bir uygulama olacaktır.

Bazı durumlarda iki ilaç arasında zaman bırakmak faydalı olmayabilir. İlacın yalnızca belirli dozaj formu için geçerli olan ilaç-ilaç etkileşimleri de mevcuttur. Buna sefuroksim aksetil ile proton pompası inhibitörleri arasındaki etkileşim örnek olarak verilebilir. Sefuroksim aksetil oral yoldan uygulanan 2. kuşak sefalosporin grubu bir ilaçtır. Etkileşim özetinde de belirtildiği üzere emilimi ve dolayısıyla biyoyararlanımı gastrik pH yükseldikçe düşer. Absorpsiyon düzeyindeki etkileşimlerde ilaç çiftinde yer alan ilaçların farklı farmasötik dozaj şekillerinin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Örnek ilaç çiftimizi ele alacak olursak sefuroksimin intravenöz/intramüsküler yoldan uygulanan preparatları da mevcuttur. Dolayısıyla söz konusu antibiyotik etkinliğinden ödün vermeden ilacı intravenöz ya da intramüsküler dozaj şekline dönüştürülmesiyle etkileşim başarılı bir şekilde yönetilmiş olur.

3.1.2. Dağılım Düzeyindeki Etkileşimlerin Yönetimi

Bu tür etkileşimlerde ilacın verilmiş şeklini değiştirmek yarar sağlayamaz; zira etkileşim taşıyıcı protein düzeyindedir. Örnek olarak asetilsalisilik asit – valproik asit ilaç çifti verilebilir. Asetilsalisilik asit ve valproik asit plazma albüminine yüksek oranda bağlanarak taşınan ilaçlardandır. Ancak asetilsalisilik asidin albümine olan ilgisi valproik asidinkinden daha yüksek olduğu için valproik asidin kandaki serbest fraksiyonu artar. Böyle bir etkileşim durumunda hastanın kan serbest valproik asit düzeyleri ölçülerek nöbet durumu yakından takip edilmelidir. Nöbet alevlenmesi durumunda ise alternatif ya da ek bir antiepileptik ilaç hastanın ilaç rejimine eklenmelidir.

3.1.3. Metabolizma Düzeyindeki Etkileşimlerin Yönetimi

Bu tür etkileşimlerin temelinde ilacın metabolizmasını sağlayan enzimlerin indüksiyonu/inhibisyonu yatar. Burada etkileşimin hedefindeki ilacın ön ilaç olup olmaması ile metabolizmadan sorumlu enzim sisteminin indüklenmesi/inhibe edilmesi durumuna göre ya hedef ilacın etkinliğinde artış ya da düşüş gözlenir.

Ön ilacın bulunduğu ilaç etkileşimine örnek teşkil edecek ilaç çifti olarak klopidogrel – esomeprazol verilebilir. Klopidogrel CYP2C19 enzim ailesi tarafından metabolizmaya uğrayarak aktif metabolitlerine dönüşen bir ön ilaçtır. Esomeprazol ise CYP2C19 enzim inhibitörü olduğundan klopidogrelin metabolizma aracılığıyla aktivasyonunu engeller. Bu da hastada olası bir stent trombozuna ve dolayısıyla miyokard enfarktüsüne yol açabilir. Hastanın kliniğine göre iki ilaçtan birisi uygun başka bir alternatif ile değiştirilmelidir.

Bir başka metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşimine örnek teşkil edecek ilaç çifti de atorvastatin-klaritromisin arasındaki etkileşimdir. Atorvastatin CYP3A4 enzim sisteminin majör substratıdır. Klaritromisin ise CYP3A4'ün güçlü inhibitörü olduğundan atorvastatin ile eşzamanlı kullanımında atorvastatin kan düzeyinde artış ile olası statin-ilişkili advers reaksiyonlar söz konusudur. Ülkemizde atorvastatine ait bir müstahzarın kısa ürün bilgisinde bu etkileşime özellikle dikkat çekilmiş ve klaritromisin ile eşzamanlı kullanımında atorvastatinin dozunun maksimum 20 mg/gün ile sınırlandırılması önerilmiştir (Sanovel, 2021). Bu etkileşimle karşılaşıldığında hastanın aldığı atorvastatin tedavisinin dozu kontrol edilerek gerekirse düşürülmeli ve hasta statin toksisitesi (hepatotoksisite, miyopati, rabdomiyoliz vb.) açısından izlenmelidir.

3.1.4. Eliminasyon Düzeyindeki Etkileşimlerin Yönetimi

Bu tür etkileşimlere örnek olarak metotreksat – diklofenak ilaç çifti verilebilir. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal itrahını inhibe ederek kan düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bu gibi durumlarda analjezik olarak asetaminofen metotreksat ile etkileşime girmemesi nedeniyle iyi bir tercih olacaktır. Ancak yeterli analjezi sağlanamadığı ve non-steroidal antiinflamatuvar kullanımının gerektiği durumlarda ise hastayı metotreksat toksisitesi açısından yakından izlemek yerinde olacaktır.

3.2. Farmakodinamik Etkileşimlerin Yönetimi

3.2.1. Aditif Etkileşimlerin Yönetimi

Bu gibi etkileşimlerden şüphelenildiği durumlarda hastayı şüphelenilen artan etki açısından izlemek gerekir. Burada örnek olarak verilebilecek ilaç çifti asetilsalisilik asit – rivaroksabandır. Antiplatelet ve antikoagülan tedavi gerektiren tıbbî durumlar hastalarda sıklıkla eşzamanlı gözlenebilir ve antiplatelet ile antikoagülan tedavi tek başlarına uygulandıkları takdirde birbirlerinin yerini tutamazlar. Böyle bir etkileşimle karşılaşıldığında kanama olmadığı sürece etkileşime doğrudan müdahale etmek yerine hastayı izlemek makul olabilir. Herhangi bir kanama tablosuyla karşılaşıldığında ise her iki ajan da askıya alınarak uygun şekilde müdahale edildikten sonra hemostazın sağlanmasının akabinde her bir ilaç için endikasyon geçerliliği tekrar sorgulanarak ve hastada yarar-zarar oranı gözetilerek antiplatelet/antikoagülan tedavi yeniden planlanmalıdır.

3.2.2. Antagonistik Etkileşimlerin Yönetimi

Bu tür etkileşimlere metoprolol – albuterol arasındaki etkileşim örnek olarak verilebilir. Beta₁ seçici beta bloker olan metoprolol diğer seçici beta blokerler gibi özellikle yüksek dozlarda kullanıldığı takdirde beta₁ seçiciliğini kaybederek hem beta₁ hem beta₂ reseptörlerini bloke edebilirler. Beta₂ reseptörleri ise yoğunluklu olarak hava yollarında bulunurlar ve uyarılmaları bronkodilatasyona aracılık eder. Bir astım hastasında yüksek doz metoprolol kullanımıyla beta₂ reseptörlerinin de blokajıyla hasta astım atağı ile karşı karşıya kalabilir. Böyle bir tabloda elbetteki hastanın beta bloker dozunun ayarlanması gerekebilir. Ancak bu durum çoğunlukla normal dozlardaki kullanımda hasta için risk teşkil etmez.

3.3. Kasten Yapılan İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Yönetimi

Mekanizmadan bağımsız olarak veri tabanları aracılığıyla saptanmış her ilaç-ilaç etkileşimi her şeye rağmen müdahale gerektirmeyebilir çünkü

saptanan ilaç-ilaç etkileşimi klinisyen tarafından kasten yapılmış olabilir. Bu tür etkileşimlere ait örnekler Tablo 10'da verilmiştir (Lexicomp, 2023):

Tablo 10: Klinisyen tarafından kasten yapılan ilaç-ilaç etkileşimlerine örnekler

İlaç Çifti	Veri tabanı	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Özeti
Amoksisilin – Probenesid	Lexicomp®	Minör	Probenesid amoksisilin serum düzeyini artırabilir.
İnsülin glarjin – Empagliflozin	Lexicomp®	Orta	Empagliflozin insülinlerin hipoglisemik etkisini artırabilir.
Amlodipin – Ramipril	Lexicomp®	Minör	Amlodipin ramiprilin aktif metabolitlerinin serum düzeylerini artırabilir.

Amoksisilin-probenesid arasındaki etkileşim karşısında öncelikle sağlık çalışanı hastayı artmış penisilin düzeyinden kaynaklı bir takım olası advers reaksiyonlar açısından izlemesi gerekir. Ayrıca hastadan sorumlu hekim bu etkileşimi hastadaki kan amoksisilin konsantrasyonlarının artması ile altta yatan enfeksiyonun daha kolaylıkla tedavi etmesi amacıyla göze almış olabilir. Böyle bir durumda yarar-zarar risk değerlendirmesi yapmak ve buna yönelik bir aksiyon planı yapmak makul olur.

4. SONUÇ

Sonuç olarak ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetimi temel etkileşim bilgisinin yanı sıra çok yönlü düşünebilmeyi gerektiren ve rutin klinik pratikte sıklıkla kullanılan bir beceridir. İlaç-ilaç etkileşimleri iyi bir şekilde gözlenip yönetilmediği takdirde hastada geri dönüşü olmayan olumsuzluklara yol açan; ancak iyi yönetildiği takdirde ise olası advers ilaç olaylarının engellenebildiği bir durumdur. Bu konuda özellikle klinik eczacılar gerek klinik pratikte gerekse de günlük hayatta hastalara ve sağlık çalışanlarına danışmanlık hizmeti sunabilir.

KAYNAKÇA

- Acharya, S., Ragam, A. S., Holla, R., & Bhat Y, A. R. A. (2019). Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study. *Journal of Young Pharmacists*, 11(2), 197-201. doi:10.5530/jyp.2019.11.41
- Bakker, T., Abu-Hanna, A., Dongelmanns, D. A., Vermeijden, W. J., Bosman, R. J., de Lange, D. W., . . . Wesselink, E. (2021). Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *J Crit Care*, 62, 124-130. doi:10.1016/j.jcrc.2020.11.020
- Carpenter, M., Berry, H., & Pelletier, A. L. (2019). Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *American family physician*, 99(9), 558-564.
- Drugs.com. (2023). Drugs.com® Drug Interactions Checker. Retrieved from https://www.drugs.com/drug_interactions.html. Retrieved 14.03.2023 https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- Epocrates. (2023). Epocrates® Interaction Check. Retrieved from <https://online.epocrates.com/interaction-check>. Retrieved 14.03.2023 <https://online.epocrates.com/interaction-check>
- Horn, J. R., Hansten, P. D., & Chan, L. N. (2007). Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*, 41(4), 674-680. doi:10.1345/aph.1H423
- Huang, C. C., Sung, Y. F., Huang, Y. C., Wan, F. J., & Tzeng, N. S. (2021). Newly Onset Generalized Seizure Related to Bupropion and Oral Contraceptive. *Am J Ther*. doi:10.1097/MJT.0000000000001427
- Kane-Gill, S. L., Dasta, J. F., Buckley, M. S., Devabhakthuni, S., Liu, M., Cohen, H., . . . Smith, B. S. (2017). Clinical Practice Guideline: Safe Medication Use in the ICU. *Crit Care Med*, 45(9), e877-e915. doi:10.1097/CCM.0000000000002533
- Lexicomp. (2023). Lexicomp® Drug Interactions. Retrieved from <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>. Retrieved 14.03.2023 <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>
- Medscape. (2023). Medscape® Drug Interaction Checker. Retrieved from <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Retrieved 14.03.2023 <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

- Micromedex. (2021). IBM Micromedex® User Guide. Retrieved from https://www.ibm.com/watson/health/provider-client-training/wp-content/uploads/IBM_Micromedex_User_Guide.pdf
- Micromedex. (2023). Micromedex® Drug Interactions Mobile App. Retrieved 15.03.2023
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., . . . Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30(2), 239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
- Nikolic, B., Jankovic, S., Stojanov, O., & Popovic, J. (2014). Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions. *Open Medicine*, 9(2), 348-356. doi:10.2478/s11536-013-0272-4
- Nusair, M. B., Al-Azzam, S. I., Arabyat, R. M., Amawi, H. A., Alzoubi, K. H., & Rabah, A. A. (2020). The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharm J*, 28(2), 155-160. doi:10.1016/j.jsps.2019.11.009
- Sancar, M., Kasik, A., Okuyan, B., Batuhan, S., & Izzettin, F. V. (2019). Determination of Potential Drug-Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. *Turk J Pharm Sci*, 16(1), 14-19. doi:10.4274/tjps.30932
- Sanovel. (2021). Ator (atorvastatin): package insert
- Smithburger, P. L., Kane-Gill, S. L., & Seybert, A. L. (2010). Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf*, 33(10), 879-888. doi:10.2165/11532340-000000000-00000
- Smithburger, P. L., Kane-Gill, S. L., & Seybert, A. L. (2012). Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*, 20(6), 402-408. doi:10.1111/j.2042-7174.2012.00221.x
- Sohn, J.-T. (2022). Drug Interaction Probability Assessment. *American Journal of Therapeutics*.
- Tannenbaum, C., & Sheehan, N. L. (2014). Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 7(4), 533-544. doi:10.1586/17512433.2014.910111

BÖLÜM 7

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE BESLENME İLE İLİŞKİSİ*

Diyetisyen Şule MUTLU¹

Prof. Dr. Fulya TAŞÇI²

* Bu çalışma, "Polikistik Over Sendromu ve Beslenme ile İlişkisi" isimli yüksek lisans seminerinden kısaltılmıştır.

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, Burdur, Türkiye, sulem0916@gmail.com Orcid:0009-0000-9110-1584

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, fulyatasci@mehmetakif.edu.tr Orcid: 0000-0002-4117-7406

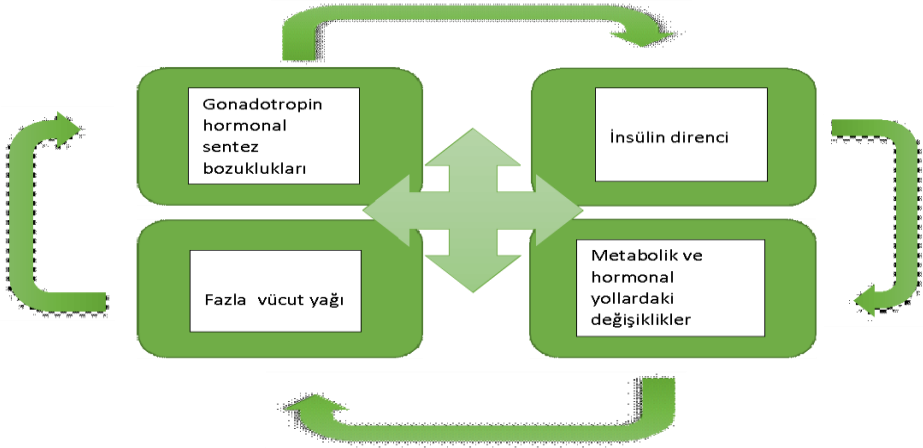
GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre sağlık, yalnızca hastalık veya engellilik olmayan bir durum değil, fiziksel, sosyal ve zihinsel açıdan tam bir iyilik halidir (WHO, 1986). Sağlıklı beslenme, beslenme biliminin doğrultusunda gerçekleştirilir ve sağlıklı yaşamın sürdürülmesine yardımcı olmaktadır. Beslenme alanındaki hedef, kişinin yaşına, cinsiyetine, iş ve özel koşullarına bağlı olarak ihtiyaç duyduğu enerji ve 50'den fazla besin öğesinin yeterli miktarda tüketilmesini sağlamaktır. Ancak bu öğelerin yetersiz veya aşırı alınması, büyüme ve gelişme geriliği ile birlikte sağlık sorunlarına neden olmaktadır (Baysal, 1996).

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki genç kadınlarda en yaygın karşılaşılan hormonal bir bozukluktur (Calcaterra ve ark., 2021). Polikistik over sendromu, yumurtalıklarda işlev bozukluğu ile ilişkili olarak kişilerde akne, kısırlık, saç dökülmesi, aşırı tüylenme, fazla erkeklik hormonu üretimi ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi klinik durumların bir araya geldiği bir sendromdur (Sarıyer ve Aksu, 2021). Toplumun önemli sağlık sorunlarından biri olan PKOS; üreme çağındaki kadınların %12-18'ini etkilemektedir (Kılıç ve ark., 2020). PKOS, özellikle infertilite, kardiyometabolik hastalık ve bunların psikolojik komplikasyonları nedeniyle kadınlar üzerinde dramatik etkilere de sahiptir (Dashti ve ark., 2022). Polikistik over sendromu, yaşamın her aşamasında metabolik, endokrin, psikolojik, doğurganlık ve hamilelikle ilgili etkileri olan karmaşık bir multisistem durumudur (Parker ve ark., 2022). Kilo kontrolü, metabolik, fizyolojik ve üreme sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu için, PKOS, insülin direnci ve obezite arasındaki ilişkide önemli bir rol oynamaktadır. PKOS için risk faktörleri olarak öne çıkan unsurlar arasında beslenme ve diyet faktörlerinin önemli bir etkisi bulunduğu vurgulanmaktadır (Dönmez Atılğan, 2016). PKOS, yeme alışkanlıkları ve yaşam tarzıyla ilgili faktörler de dahil olmak üzere güçlü epigenetik ve çevresel etkilerin rol oynadığı karmaşık ve çok faktörlü bir bozukluğu göstermektedir (Chudzicka-Strugała ve ark., 2022). PKOS'un fizyolojik kökenlerini, gonadotropin hormon sentezinde bozukluklar, insülin direnci, vücutta fazla yağ birikimi ve PKOS'a özgü metabolik yollar (insülin salınımı ve etkinliği, steroid sentezini düzenleyen ve diğer metabolik ve endokrin yollar) oluşturmaktadır (Szczyko ve ark., 2021). PKOS, insülin direnci ve kronik inflamasyonla ilişkili olmasına rağmen, tam etiyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. PKOS'un etiyolojisi, mikrobiyota ve bağırsak geçirgenliğiyle ilişkilidir. Yetersiz ve dengesiz beslenme bağırsak

geçirgenliğini artırarak, sistemik dolaşıma gram negatif bakteri kaynaklı lipopolisakkaritlerin geçişine yol açar. Bu durum, bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla birlikte insülin reseptör fonksiyonlarını etkileyerek ortaya çıkar. İnsülin salınımındaki bozukluk, yumurtalıklardan artan androjen salgısına yol açar. PKOS'lu bireylerde sindirim sistemi duvarının hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların geçirgenliğini artıran serum zonulin proteini düzeyinin artış gösterdiği ve bunun obezite, dislipidemi (yağ yüksekliliği) ve insülin direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Çelik, 2018).

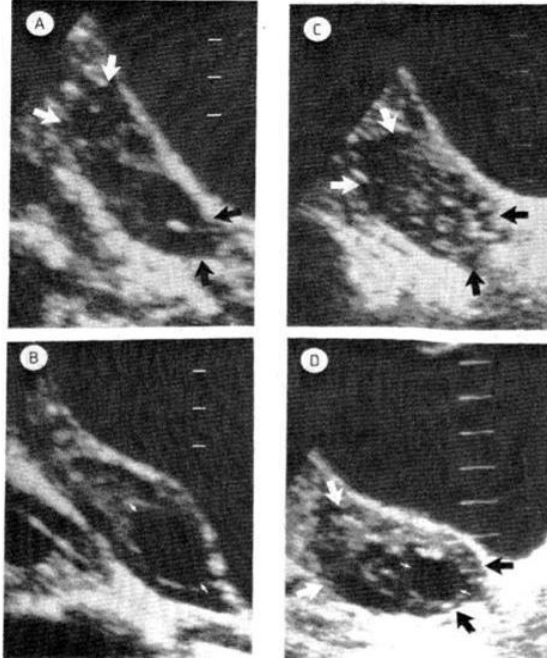
Polikistik over sendromunun temel patofizyolojik nedenleri, gonadotropin hormon sentezindeki bozukluklar, insülin direncinin gelişimi, aşırı vücut yağı ve PKOS'ta bulunan diğer metabolik yolları içeren faktörler Şekil 1'de verilmiştir (Szcuko ve ark., 2021).



Şekil 1: Polikistik over sendromunun (PKOS) temel patofizyolojik nedenleri (Szcuko ve ark., 2021).

Rotterdam kriterlerine göre PKOS teşhisi, üç özellikten en az ikisinin varlığına bağlıdır. Bu özellikler, yumurtlama olmaması (anovulasyon) veya yumurtlamanın düzensizliği ancak tamamen durmaması (oligoovulasyon), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik yumurtalıkların tespit edilmesidir (Alesi ve ark., 2022). Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHSH) ile ovulasyon indüksiyonu sırasında kistik yumurtalıkların ultrasonografik görünümünü Şekil 2'de verilmiştir. A ve B

döngüsünün erken foliküler ve pre-ovulatuvar fazlarında bir multifoliküler yumurtalık gösterilmektedir. Baskın folikülün büyümesi (küçük oklar), geri kalan kistlerin (foliküllerin) gerilemesiyle ilişkilidir. Bu nedenle, pre-ovulatuvar dönemdeki görünüm normal bir yumurtalığa benzer hale gelmektedir. C ve D aynı dönemde bir PKOS'nu göstermektedir. Baskın folikülün varlığına rağmen kalan kistler baskılanmamıştır. Yatay çubuklar, 1 cm aralıklarla bölümlendirilmiştir ve yumurtalık sınırları büyük oklarla belirtilmiştir. Ayrıca PKOS'un ultrason görünümünde, büyümüş yumurtalık ve periferik olarak dağılmış birçok kist gözlenmektedir (Şekil 3) (Adams ve ark., 1985).



Şekil 2: LSH ile ovulasyon indüksiyonu sırasında kistik yumurtalıkların ultrasonografik görünümünü (Adams ve ark., 1985).



Şekil 3: PKOS'nun ultrason görünümü (Adams ve ark., 1985).

PKOS'lu kadınların değerlendirilmesi ve kontrolü için gözden geçirilen uluslararası kılavuzlar, ilişkili metabolik işlev bozukluğu ve semptomların başlangıçta yaşam tarzı müdahaleleri yoluyla ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Teede ve ark., 2018). PKOS'un, diyet kalitesindeki yaşam tarzıyla ilgili değişiklikler, fiziksel aktivitenin azalması, her yerde bulunan çevresel endokrin bozucu kimyasallar, değişen ışık maruziyetleri, uyku bozukluğu, artan stres seviyeleri ve diğer çevresel faktörlerin bir sonucu olarak hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (Parker ve ark., 2022). PKOS'lu kadınların tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, egzersiz, farmakoterapi ve özellikle beslenmenin hayati rolü iyi bilinmektedir ve şu anda bu durumun beslenme tedavisi ön plandadır. Bununla birlikte, standart farmakolojik yaklaşımlar tatmin edici sonuçlar vermemiştir ve PKOS prevalansı hala artmaktadır (Barrea ve ark., 2023; Corrie ve ark., 2023). Obezitenin PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ve PKOS'lu adolesan kız çocuklarında kilo vermede beslenmenin yanı sıra kanıta dayalı ve sosyokültürel olarak uygun sağlıklı yaşam biçiminin de etkili olduğu çoğu çalışmada gösterildiğinden, beslenme davranışlarını değiştirmek, bu insanlarda hastalığın çeşitli tezahürlerini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda yaşam kaliteleri ve gelecekteki üreme sağlıkları üzerinde de olumlu etkilere sahip olur (Hajivandi ve ark., 2022). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji

Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği tarafından yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$, yaş >40 ve ailede tip 2 diyabet öyküsü gibi temel risk faktörlerine bağlı olarak tarama önerilmektedir (Glintborg ve ark., 2022). Depresyon ve PKOS arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. PKOS teşhisi konan kadınlarda depresyon görülme oranı daha yüksektir. Obezitenin, PKOS'lu kadınlarda depresyon riskiyle ilişkili önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Bu durumun artmış hiperinsülinemi ve artmış insülin direnciyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kontrollü çalışmalar, VKİ'ye göre PKOS hastalarının depresyon açısından daha riskli olduğunu ortaya koymuştur. PKOS'da, hirsutizm gibi hiperandrojenizmin klinik belirtilerinin, hastalarda duygusal stresi artırdığı düşünülmektedir. Araştırmalar, PKOS vakalarında insülin direncinin yüksek olması ve artmış VKİ ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Rasgon ve ark., 2003; Rasgon ve Kenna, 2005).

PKOS tanısı konulmuş 25 obez kadının yer aldığı bir çalışmada, yüksek proteinli ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin psikolojik etkileri araştırılmış, 16 hafta süren çalışmanın sonucunda, yüksek proteinli diyetin depresyonu azaltmada ve özsayıyı iyileştirmede etkili olduğu gözlemlenmiştir (Galletly ve ark., 2007). PKOS, birçok kadın için önemli bir stres faktörü olan infertilite ve çocuk sahibi olamama durumunun başlıca nedenlerinden biridir. PKOS'lu hastalarda, aynı yaş grubundaki genel popülasyona kıyasla anksiyete ve depresyon daha sık görülmektedir (Hasanova, 2017). Eskiden "stres yeme" olarak adlandırılan "duygusal yeme", olumlu ve olumsuz duygulara yanıt olarak yemek yeme ve aç hissetmeme eğilimidir. Duygusal yeme, tıkanırcasına yeme gelişimi için bir risk faktörüdür ve son derece şiddetli bir bağımlılık yapan yeme şeklidir. Duygusal yeme, duygularla başa çıkmanın bir yoludur ancak bu strateji etkili değildir. Bu nedenle zamanla tıkanırcasına yeme bozukluğuna dönüşebilmektedir. PKOS'lu 455 kadına (340 obez, 70 fazla kilolu ve 45 normal kilolu) anket uygulanmış, obezite ve PKOS'lu kadınların, aşırı kilolu ve normal kilolu kadınlara kıyasla yüksek ortalama gıda aşırma ve isteme özelliği skorları ile karakterize edildiği bulunmuştur (Burnatowska ve ark., 2023).

1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIMI VE TARİHÇESİ

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda dünya genelinde oldukça yaygın görülen bir endokrin bozukluktur (Rasquin Leon ve ark., 2023). Bozukluğun şiddeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, hızlı tanı, sonuçların taranması ve yönetim önlemlerini gerektirir. Bununla birlikte, PKOS'un teşhis edilmesi zordur çünkü tüm kadınlar aynı semptom kombinasyonuna sahip

değildir ve bu nedenle hala yeterince teşhis edilememektedir. PKOS için tek bir tedavi seçeneği olmadığından, tedavi mevcut semptomlara dayanmaktadır (Karkera ve ark., 2023). İlk kez 1844 yılında Cherau tarafından, insan overinde sklerokistik değişiklikler tanımlanmıştır (Chereau, 1844). İlk kez Fransız doktorlardan Achard ve Theirs 1921 yılında sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak karbonhidrat metabolizması, insülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir (Achard ve Theirs, 1921). PKOS'nun yanı sıra amenore olarak adlandırılan adet döngüsünde düzensizlik, seyrek adet dönemleri veya tamamen olmayan adet dönemleri ile karakterize olan bu sendrom, ilk kez 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından tanımlanmıştır (Stein ve Leventhal, 1935). Prevalansı %5 ile %15 dolaylarındadır. PKOS tanısında üç kriterden en az ikisinin olması gerektiği kabul edilir. Bu kriterler, kronik anovulasyon, klinik veya biyolojik hiperandrojenizm ve polikistik yumurtalıkların varlığıdır. Prevalansının yüksek olmasına karşın teşhisi uzun sürede olmaktadır. Hasta için de oldukça sıkıntılı bir süreçtir. Geç tanı nedeniyle yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik müdahaleler de zorlaşmaktadır (Rasquin Leon ve ark., 2023). PKOS ve insülin direnci arasında ilişki 1976 ve 1980 yılları arasında ortaya konmuştur (Oruç, 2022). PKOS teşhisi konulan kadınlarda, ultrasonografi bulguları ilk kez 1981 yılında tanımlanmış ve sonraki yıllarda PKOS'un ultrasonografik tanısı için dünya genelinde kabul gören tanı kriterleri geliştirilmiştir (Swanson ve ark., 1981; Adams ve ark., 1985).

1.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

Polikistik over sendromunun tanısı için bazı kriterler kullanılmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health-NIH), 1990 yılında belirli kriterler tanımlamış ve bu kriterler sadece klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile oligo/amenore anovulasyonun varlığını içermektedir (Zawadski ve Dunaif, 1992). Daha sonra 2003 yılında AIÜED (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği) ve AÜTD (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği) gruplarının Rotterdam'da bir araya gelmesi ile ortak tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre, tanı için en az iki kriterin varlığı gerekmektedir: Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonda polikistik overler. Bu kriterlere göre, PKOS tanısı için kabul edilen 2 farklı fenotip daha vardır. Bunlar, androjen fazlalığı bulgusu olmayan ancak ovulasyon disfonksiyonu olan PKO'lu kadınlar ile ovulasyon disfonksiyonu olmayan ancak hiperandrojenizme sahip PKO'lu kadınlardır (Değirmencioğlu, 2007). Androjen Fazlalığı ve Polikistik

Over Sendromu Derneği (AE-PCOS), 2006 yılında güncel PKOS tanımını sunmuştur. Son tanımlamada, PKOS'un temel özellikleri olarak klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmle birlikte hem fonksiyonel hem de ultrasonografik anormalliklerin bulunduğu ovaryan disfonksiyon ön plana çıkarılmıştır. AE-PCOS Birliği, 2009 yılında PKOS'un temel olarak hiperandrojenik bir bozukluk olduğunu ve hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm) ve ovaryan disfonksiyonun (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler) tanımlamasının gözden geçirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Sonuç olarak, Rotterdam ultrason kriterlerinin yanı sıra hiperandrojenizmin de tanı için gerekliliği hakkında bir rapor yayımlanmıştır (Şahin ve Aygün, 2013).

Tablo 1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (NIH, 2012).

	1990 NIH	2003 Rotterdam (AIÜED*/AÜTD**	2006 AE-PCOS Birliği***
Kriter	Hiperandrojenizm Oligoamonere	Hiperandrojenizm Oligoamonere Polikistik overler	Hiperandrojenizm Over disfonksiyonu
	2 kriterinin ikisinin de olması istenmektedir.	3 kriterinin ikisinin olması istenmektedir.	2 kriterinin ikisinin de olması istenmektedir.

*AIÜED: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği

** AÜTD: Amerikan Üreme Tıbbi Derneği

*** AE-PCOS: Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği

1.2. Polikistik over sendromu ile ilişkili hastalıklar

1.2.1. Menstrüel düzensizlik

Bir dişinin üreme sistemi bilimsel olarak hamilelik ve döllenme için periyodik hazırlık olarak kabul edilebilecek düzenli döngüsel değişiklikler gösterir. Döngü bir adet döngüsüdür ve en belirgin özelliği rahim mukozasının dökülmesi (menstrüasyon) ile oluşan periyodik vajinal kanamadır. Döngünün uzunluğu kişiye bağlı olarak değişkenlik gösterir ancak ortalama bir rakam bir adet döneminin başlangıcından bir sonrakinin başlangıcına kadar 28 gündür. Yaygın kullanımla, döngünün günleri adet ilk gününden başlayarak numaralandırılır. Menstrüasyon, ergenlik döneminde 10 ila 16 yaşları arasında başlar ve ortalama olarak 51 yaşında menopoza sona ermektedir (Thiyagarajan ve ark., 2023). Doğal ovulasyon, hipotalamus-hipofiz ekseninden salınan gonadotropin hormonları ile folikül gelişiminde üretilen faktörler arasındaki

uyum sonucunda gerçekleşir. PKOS, erken antral dönemde folikül gelişiminin duraklamasıyla ilişkili olan oligo-anovulasyon durumuyla karakterizedir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016).

Menstrüal düzensizlik menstrüasyonun anormal uzunluğu veya değişkenliği olarak tanımlanmaktadır. Bu adet düzensizlikleri üreme çağındaki kadınları farklı oranlarda etkilemektedir (Gün Kakaşçı ve Coşkun Potur, 2022). Türkiye'de yapılan bir çalışmada adet düzensizliği sıklığı %23,8 olarak bulunmuştur (Uçar ve ark., 2015). Polikistik over sendromunda menstrüel bozukluklar üç şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar düzensiz adet kanaması, seyrek adet dönemleri veya adet kanamasının hiç olmaması şeklinde olabilir. Adet kanamasının zamanı önceden tahmin edilemez. Kadınların yaklaşık %20'sinde düzenli adet kanaması gözlenmezken, hastaların %5-10'u düzenli olarak ovulasyon fonksiyonu gösterir. Sürekli anovulasyon (yumurtlamama durumu) sonucunda infertilite, disfonksiyonel kanama gibi menstrüel kanama problemlerinin yanında hirsutizm ve akne problemleri, meme kanseri ve endometrium ile kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet riski artmaktadır (Değirmencioğlu, 2007).

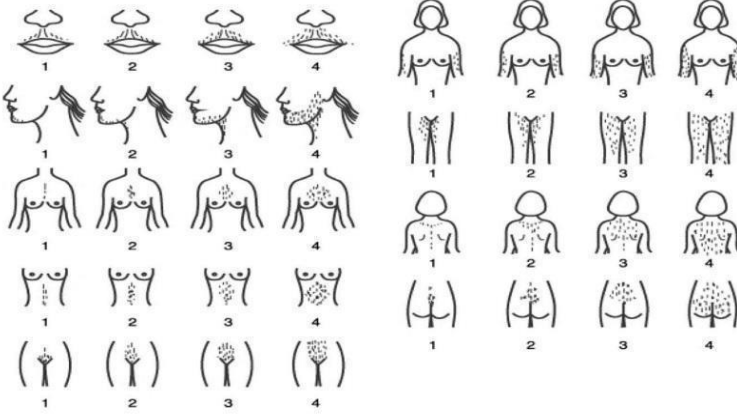
1.2.2. Hiperandrojenizm, hirsutizm

Androjen kelimesi, “insan” anlamına gelen Yunanca andros ve “üretmek veya yaratmak” anlamına gelen Yunanca genao kelimelerinden türetilmiştir. Hiperandrojenizm, aşırı “erkek” hormon üretimine sahip herhangi bir durumdur ancak bu hormonlar normalde kadınlarda daha düşük seviyelerde bulunur. Hiperandrojenizmde klinik olarak en ilgili hormon, biyolojik olarak aktif formu olan dihidrotestosterona periferik olarak dönüştürülen testosterondur. Kadınlarda hiperandrojenizmin en yaygın klinik bulgusu hirsutizmdir ve en yaygın nedeni polikistik over sendromudur (Sharma ve Welt, 2021). Hirsutizm, klinik olarak hiperandrojenizm belirtileri gösteren kadınların yaklaşık %70'inde görülür (Özberk ve ark., 2019). Hirsutizm nedeniyle gerçekleştirilen 40 hastalık bir araştırmada, hirsutizmin en yaygın etiyolojisinin polikistik over sendromu olduğu belirtilmiştir (Tekiş ve ark., 2014).

Polikistik over sendromu olan hastalar tüm hirsutizmlilerin %78-86 gibi bir çoğunluğunu oluştururlar. Polikistik over sendromlu kadınlarda ayrıca akne, sebore, hidradenitis süpurativa veya alopesi de görülebilir. Hirsutizimli bir kadında normalde kıllanmanın olmadığı veya çok az olduğu bölgelerde kalın telli ve koyu renk kılların fazla olması durumu söz konusudur. İnsan vücudunda androjene bağlı olan bölgeler arasında üst dudak, yanaklar, çene,

karın alt kısmı, sırt, kulaklar, ekstremitelerin yakın kısımları (kol ve bacak uçları), arka gluteal bölge (kuyruk sokumu), kalça alt kısmı ve meme yer alır. Anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimi kadınlarda hirsutizmin görülmesinin temel sebebinin oluşturur (Oruç, 2022). Hirsutizmin görülmesindeki temel etkenler arasında yüksek seviyede androjen salınımı, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma ve buna bağlı olarak serbest androjen seviyelerinin artışı yer almaktadır. Cilt duyarlılıkları ve ciltteki androjen dönüşümü artışları ile bazı etnik gruplar etkilenmektedir. Bu androjenler testosteron, androstenedion ve dihidrotestosterondur (Tekiş ve ark., 2014).

Hirsutizmin teşhis ve tedavisinde düzeyi bilinmesi için 1961 yılında Ferriman-Gallwey yöntemi denilen bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu sistemde 9 farklı vücut bölgesinde (meme areolası, göğüs, bıyık, sakal, kalça, üst ve alt sırt bölgesi, dış genital bölge ve uyluk iç kısımları) değerlendirme yapılır. Her bölgeye kıl büyümesinde artışın derecesine göre 1-4 arasında puanlama yapılır. Toplam puan 8'e eşit veya üzerinde çıkarsa hirsutizm olarak değerlendirilir (Ferriman ve Gallwey, 1961).



Şekil 4: Modifiye Ferriman Gallwey puanlaması (Kaplan, 2014).

1.2.3 Obezite

Obezite, vücuda alınan enerjinin harcanandan daha fazla olması sonucu yağsız vücut kitlesine kıyasla vücut yağ kitlesinin artmasıyla karakterize edilen bir kronik hastalıktır (Gündüz, 2016). Obezite önemli bir halk sağlığı tehdidi olup son on yılda ciddi derecede artmaya devam etmektedir (Chakhtoura ve

ark., 2023). Artan obezite prevalansı dünyanın her yerinde yaşam kalitesini etkileyen sağlık sorunu olup hastalık riskini ve sağlık bakım maliyetlerini artırmaktadır (Bray ve ark., 2016).

Polikistik over sendromu obezite ile yakın ilişkilidir. Polikistik over sendromlu kadınlar çoğunlukla obez grubunda yer almaktadır. Her polikistik over sendromlu kadında obezite de görülmez. Ancak vücut yağ oran ve dağılımları polikistik over sendromunun oluşmasında önemli rol oynamaktadır. PKOS olan kadınlarda yapılan bir meta-analiz, obezite için riskin 2,8 kat arttığını ve santral obezite için riskin ise 1,7 kat arttığını ortaya koymuştur (Lim ve ark., 2012). İnsülin, yumurtalıklardan androjen salgısını uyararak androjen metabolizmasını kontrol eder ve periferik dokulara taşınmasını sağlar. Bu mekanizma, obezitenin polikistik over sendromunun patogenezi üzerindeki etkisini açıklamaktadır. Polikistik over sendromu olan obez kadınlarda vücut yağ dağılımı hiperandrojenizm ile birlikte klinik belirtilerin ve semptomların şiddetini artırmaktadır. Bu sebeple, vücut kitle indeksindeki yükselme ve vücut yağ dağılımındaki değişiklikler daha ciddi klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm, kısırlık, adet düzensizlikleri, glukoz toleransı bozukluğu, insülin direnci ve kan lipid düzeylerinde bozukluklara yol açmaktadır (Güzelce Çalışkan, 2018). Polikistik over sendromu olan bir kadında obezite bulunma sıklığı %40-60 dolaylarındadır (Sarıyer ve Aksu, 2021). Obezite genellikle santral obezite tipiyle (bel/kalça oranının arttığı) polikistik over sendromlu hastalarda ayrıca riske sebep olmaktadır. Vücut ağırlığı normal olan polikistik over sendromlu kadınlarda da sağlıklı aralıklara göre bel/kalça oranı yüksektir (Yıldırım Saral, 2007).

Polikistik over sendromlu hastalarda obezite sıklıkla araştırılmaktadır. Bu hastalarda obezitenin artmasıyla özellikle ovulasyon problemlerinin ortaya çıkışı da artmaktadır. Ovulasyondaki problemler de kilo vermeyi güçleştirmektedir. Obezitenin ne zaman, nasıl başladığı ve neden her polikistik over sendromlu kadında obezite olmadığını anlaşılması için araştırmalar halen sürmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlarda obezitenin nedeni, yağ hücrelerinden salınan yüksek seviyedeki leptin hormonu olarak açıklanmaktadır. Diğer bir nedeni ise glikoz intoleransı ve insülin direncinden kaynaklı obezite görülmesidir. Polikistik over sendromu olan obez kadınlarda hirsutizm ve anovulasyon, polikistik over sendromlu normal kiloda olan kadınlara göre da azdır. Polikistik over sendromlu normal kilolu kadınlarda tüylenme görülme sıklığı %56-58 iken, polikistik over sendromlu obez kadınlarda bu oran %70-73 olarak tespit edilmiştir. Ek olarak, sadece

ultrasonografi kullanılarak tanı konulan obez polikistik over sendromlu kadınlarda, normal kilolu polikistik over sendromlu kadınlara göre infertilite (kısırlık) oranı %40 daha yüksek olarak belirlenmiştir. PKOS'lu obez kadınların %88'inde adet düzensizliği görülmektedir. Polikistik over sendromunda görülen insülin direnci sonrası kilo artışı problemi ortaya çıkmaktadır (Aydos ve ark., 2016). Araştırmalar, anovulasyonun olduğu polikistik over sendromlu kadınlarda vücut ağırlığının %2-5 arasında azalmasının ovulasyonun başlaması, metabolik sendromdaki iyileşmeler ve insülin duyarlılığının artması gibi olumlu etkiler sağladığını göstermektedir (Azziz, 2007; Badawy ve Elnashar, 2011; Moran ve ark., 2011).

1.2.4. İnsülin direnci

İnsülin direnci, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi hedef dokuların insülinin uyarısına karşı azalmış biyolojik yanıt verdiği, bozulmuş bir durumu ifade eder (Freeman ve Pennings, 2022). İnsülin, çoğu periferik dokuda (esas olarak iskelet kası ve yağ dokusu) glikoz alımını ve metabolizmasını teşvik etmekte, böylece glikoz konsantrasyonlarını düzenlemektedir ve glukoneogenezi (karaciğerde) baskılamaktadır. Buna karşılık, beyin gibi diğer organlar, glikozu metabolize etmek için insüline ihtiyaç duymazlar ancak insülin direnci varlığında etkileri bozulmaktadır. İnsülin, glikoz konsantrasyonlarındaki değişikliklere yanıt olarak pankreatik β -hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Böylece β -hücreleri glikoz konsantrasyonlarında bir artış algıladığında (örneğin yemekten sonra) insülin salgılamaktadır. Aksine, glikoz konsantrasyonu azaldığında (örneğin açlık sırasında), insülin salgılanması yaşamı sürdürmek için bazal seviyelere düşmektedir. Glikoz toleransı, periferik insülin konsantrasyonları insülin etkisindeki kusurun üstesinden gelebilecek kadar yüksek olduğunda korunmaktadır (Najjar ve ark., 2023).

Polikistik over sendromunun patogenezinde β -hücre insülin salgılama kusurlarının yanı sıra insülin direnci ve hiperinsülinemi anahtar rol oynamaktadır. Polikistik over sendromlu kadınların çoğu insüline dirençlidir ve glikoz metabolizması için önemli ölçüde artmış riskleri vardır. PKOS'lu obez kadınların aşırı yağ dokusu temelinde belirgin insülin direncine sahip olduğu iyi bilinmektedir. Ancak zayıf PKOS olgularında insülin direncini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (Bozkırlı ve ark., 2015).

1.2.5. Metabolik sendrom, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar

Metabolik sendrom, yüksek kan şekeri, bel çevresinde yağ birikimi, insülin direnci ve lipid düzensizlikleri gibi özelliklerle tanımlanan yaygın bir metabolik bozukluktur. Bu durum, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörleri oluşturur. DSÖ, Yetişkin Tedavi Paneli III, Amerikan Kalp Derneği, Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı tarafından belirlenen kriterler kullanılarak, hastalarda metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Tanı için, bel çevresinde yağlanma, kan basıncı yüksekliği, yüksek trigliserit seviyeleri, düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoproteinler) seviyeleri ve yüksek kan şekeri seviyeleri kriterlerinden en az üçünün sağlanması gerekmektedir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve DSÖ sağlıklı bireylere göre metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların oluşmasının yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (Bulut ve ark., 2022). Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg, trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL, HDL kolesterol düzeyi kadınlarda < 50 mg/dL, açlık kan şekeri düzeyi ≥ 100 mg/dL ve bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den büyük olması gibi kriterlerden en az üçünün varlığı durumunda metabolik sendrom tanısı konulmaktadır (Oruç, 2022). Aterojenik dislipidemi, aşırı kilo ve insülin direncinin tümü, PKOS'ta metabolik problemlerin gelişmesinde baskın rol oynar (Çağlar ve ark., 2015). Polikistik over sendromlu kadınlarda dislipidemi %70'in üstünde görülmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlar normal sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; artmış düşük yoğunluklu lipoproteinler/yüksek yoğunluklu lipoproteinler (LDL/HDL) oranı ve yüksek trigliserid düzeyleri görülmektedir (Pamuk ve ark., 2015). Polikistik over sendromlu kadınların çoğunda, metabolik sendrom mevcuttur. Metabolik sendrom ayrıca aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa ve tip-2 diyabete de zemin hazırlamaktadır. Bununla birlikte metabolik sendromun hepatik bulgusu olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara göre daha sıklıkla (%41) ve erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Karaciğerde çeşitli histopatolojik derecelerde progresif steatoz, lobüler inflamasyon ve fibroz bilinmektedir ve şiddetli formu ilerlemiş fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinom riski taşıyan alkolik olmayan steatohepatozdur (Çağlar ve ark., 2015). Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci arttıkça kan lipid seviyeleri yükselmektedir. Yani HDL azalmakta beraberinde trigliserit ve LDL artmaktadır. Polikistik over sendromlu kadınlarda ateroskleroz (damar

sertleşmesi) riski oldukça yüksektir. Bu durumla da hipertansiyon, kalp krizi ve felç riski oluşmaktadır (Aydos ve ark., 2016).

Obez PKOS hastalarında, yüksek plazma trigliserit ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) konsantrasyonları görülür. Obeziteden bağımsız olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri polikistik over sendromunda genellikle orta derecede yükselir. VKİ ile karşılaştırma yapılan kontrol grubu polikistik over sendromu olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında, polikistik over sendromlu hastalarda yüksek sd-LDL (small- dense LDL) partikül konsantrasyonları ve oranları, koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet riski artmaktadır. Ayrıca, genç polikistik over sendromlu kadınlarda erken ateroskleroz, ortak karotid arterin intima-media kalınlığındaki artışla da belirtilmiştir (Çağlar ve ark., 2015). Kardiyovasküler hastalıklara olan duyarlılıkta cinsiyet farklılığı, seks hormonlarındaki varyasyonlarla ilişkilidir. Androjenlerin kalbe zarar verici, östrojenin ise kalbi koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte erkeklerle yapılan çalışmalarda dolaşımdaki androjenlerle kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PKOS olmayan kadınları içeren sınırlı sayıdaki çalışmalarda da, endojen androjenlerin kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Hormonal faktörlerin yanı sıra çevresel ve genetik faktörlerin, kardiyovasküler hastalıkların prevalansında kabul edilen tutarlı cinsiyet farklılığında daha büyük bir rol oynadığı görülmektedir (Pamuk ve ark., 2015).

1.2.6. Kanser

Kanser, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise ikinci sırada yer alan bir ölüm nedenidir (Siegel ve ark., 2023). Endometrial polipler, endometriumun yüzeyinden parmak benzeri çıkıntılar oluşturan endometrial dokunun lokalize aşırı büyümeleridir. Endometrial kanser, kadın genital sistem kanserleri arasında en yaygın olanıdır ve çoğu ülkede kadınların %2-3'ünü etkiler. Şu anda endometrial kanser için etkili bir tarama yöntemi yoktur. Birleşik Krallık'ta çoğunlukla vajina başına kanama (menstrüel, menopoz sonrası veya ağır adet) ile başvuran kadınlarda, transvajinal ultrason, pipelle biyopsi ve histeroskopi gibi incelemeler yapılarak teşhis konulmaktadır (Haoula ve ark., 2012). PKOS ile endometrial kanser arasındaki karmaşık ilişkiler birkaç yıldır bilinmekte, obezite, diyabet, hipertansiyon, anovulasyon, hiç doğum yapmama ve aile öyküsü gibi birden fazla risk faktörünü içermektedir (Dumesic ve Lobo, 2013). Polikistik over sendromlu kadınlarda endometrial kanseri riski bildirilmiş

ancak mekanizması henüz açıklanamamıştır. Polikistik over sendromunda gözlenen metabolik ve endokrinolojik anormalliklerin, androjen artışı ve endometrial disfonksiyona neden olan steroid reseptörleri ile karmaşık etkileri olabileceği bildirilmiştir. PKOS ve endometrial kanser arasındaki ilişki kabul edilse de mevcut kanıtların tutarsızlığı, bu ilişkinin gücü ve nasıl ölçülebilir riske dönüştüğü konusunda netlik eksikliği olduğu belirtilmektedir (Johnson ve ark 2023). Bazı çalışmalar (Barry ve ark., 2014; Chittenden ve ark., 2009; Haoula ve ark., 2012) PKOS'lu kişilerde önemli bir endometrium kanseri gelişme riski olduğunu belirtilirken, diğer bazı çalışmalar (Hardiman ve ark., 2003; Holm ve ark., 2012) PKOS'lu kişilerde endometrial kanser riskinin arttığına dair kanıtların eksik ve çelişkili olduğu sonucuna varmıştır.

1.2.7. İnfertilite ve hormonal sorunlar

PKOS üreme, metabolik ve psikososyal sonuçları olan hormonal bir hastalıktır (Karkera ve ark., 2023). PKOS infertilitenin önde gelen bir nedeni ve endometrial kanser riski ile ilişkilidir. PKOS kısır kadınların %30'unu etkiler. PKOS'lu kadınların çoğunda (%60) ortalamanın üzerinde veya yüksek bir VKİ, insülin direnci, adet semptomları ve tipik erkek tipi kellik, akne ve hirsutizm vardır. PKOS genellikle obezite ile ilişkilendirilmesine rağmen zayıf bir fenotip de mevcuttur (Gupta ve ark., 2022). İnfertilite, polikistik over sendromlu kadınların %70-80'inde bulunmaktadır. Sık ve korunmasız cinsel ilişkiden bir yıl sonra değerlendirilmelidir. İnfertilite yaş, sigara kullanımı, alkol, uyuşturucu kullanımı, ağır metaller, radyasyon ve toksik kimyasallar gibi faktörlerle artmaktadır. İnfertiliteye yol açan ek gen bozuklukları, kısırlığa neden olan faktörler arasında tanımlanmış olsa da bu kısırlıkların küçük bir yüzdesine sebep olur (Karkera ve ark., 2023).

Polikistik over sendromunda infertiliteye yol açan temel faktör anovulasyondur. Anovulasyonun neden olduğu kısırlık, luteinizan hormonunun (LH) aşırı salgılanması ile ilişkili karmaşık bir durumdur. Ayrıca LH hormonunun erken gebelik kayıpları ile ilgili olduğu düşünülmekte ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Değirmencioglu, 2007).

Polikistik over sendromu nedeniyle androjen fazlalığına maruz kalma durumu ile normal luteinizan hormon/folikül uyarıcı hormon (FSH) (LH/FSH) oranı bozulmaktadır. Bunun sonucunda da folikülün büyümesi, olgunlaşması ve yumurtanın düzenli salınımı bozulur. Yumurtalama engellenir. Sonuç olarak da kısırlık meydana gelir. Ancak yumurtalık disfonksiyonundaki mekanizmaların belirsizliği hala sürmektedir. Yumurtalık disfonksiyonları adet

döngülerinin düzensizliği ile belli olmaktadır. Yumurtlama olmadığı zaman endometrium kalınlaşmakta, normal adet döngüsündeki gibi dökülme ve yeniden büyüme durumu olmaz. Kalınlaşmış endometrium, uzun süreli veya ağır kanamaya sebep olacak şekilde düzensiz olarak dökülmektedir. Polikistik over sendromlu kadınların adet dönemleri yılda altı veya sekiz kez dolaylarındadır. Olmayan veya düzensiz adet dönemlerinin sebep olduğu endometrial kalınlaşma, endometrial kanser ve endometrial hiperplazi riskini arttırmaktadır (Karkera ve ark., 2023).

1.2.8. İnflamasyon

İnflamasyon, temel olarak dokularda fiziksel, kimyasal veya enfeksiyon ajanları tarafından oluşturulan zarara karşı gelişen doğal bir yanıtır (Goncagül ve Günaydın, 2020). C-reaktif protein (CRP), inflamatuvar yolaklarda, tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin yapımında rolü olan başlıca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Polikistik over sendromunda CRP düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (Onat ve Göçmen, 2020).

Tüm gebelik süreci, embriyo implantasyonu da dahil olmak üzere, sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesini gerektirmektedir. Polikistik over sendromu, endometriozis gibi bazı hastalıklarda aşırı iltihaplanmaya bağlı olarak gebelik sonuçları olumsuz etkilenmektedir. Enflamatuvar yanıtta yer alan sitokinler endometrial hücreler ve kan damarları yoluyla uterusu alan immün hücreler tarafından salgılanmaktadır. PKOS'un kronik inflamasyonu sistemiktir. Benzer şekilde endometriumda da düşük dereceli kronik inflamasyon saptanabilir. PKOS'ta IL-6, IL-16, IL-18, TNF- α ve CRP dahil olmak üzere daha yüksek seviyelerde serum inflamatuvar belirteçler mevcuttur (Jiang ve Li, 2022). İnsülin direncinin polikistik over sendromlu kadınlarda metabolik komplikasyonların nedeni olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin nedeni tam olarak açıklanamamış ancak inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkisi belirtilmiştir. Oksidatif stres tanım olarak reaktif nitrojen ve oksijen ile antioksidan mekanizmasındaki dengenin serbest radikal grubuna kayması ve hücrelerdeki çeşitli zararlar oluşması şeklindedir. PKOS etiyolojisinde oksidatif stres ve kronik inflamasyonun etkili olduğu görüşü günümüzde hakimdir. Kronik inflamasyonun polikistik over sendromundaki klinik bulgularla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Vücuttaki visseral yağ dokusu fazlalığı da inflamatuvar maddelerin aşırı sekresyonuna neden olmaktadır (Onat ve Göçmen, 2020).

1.2.9. Bağırsak geçirgenliği, disbiyozis

Bakteriyel endotoksinler olarak da bilinen lipopolisakkaritler gram negatif bakterilerin hücre duvarında benzersiz bir bileşendir. Bağırsak mukozası sıkı bağlantıları, mukozal hücre zarlarının kenarlarında ve üstünde bulunur ve hücreler arası yolların açıklıklarını kontrol eder; hücresel baypas yolunun ilk savunma hattıdır (Zhao ve ark., 2020). İnsan bağırsak zarı, lamina propria, epitelyum ve mukozanın kas tabakası olmak üzere farklı katmanlardan oluşur ve yaklaşık olarak 10^{14} bakteriyle yerleşik bir şekilde bulunur (Mammadova, 2017). Bağırsaklarda insan vücudundaki hücrelerden on kat daha fazla bakteri bulunmaktadır. İnsan bağırsağında bulunan *Bacteroides* ve *Escherichia* gram negatif bakterilerdir (Zhao ve ark., 2020). Normal flora bakteri topluluğuna mikrobiyota ismi verilmektedir. Mikrobiyotanın insan vücudu için “ikinci genom” olarak adlandırılması, mikrobiyotanın insan sağlığında hayati bir işleve sahip olduğunu göstermektedir (Gu ve ark., 2022). Mikrobiyota yaklaşık bin kadar bakteri türü içermekte ve doğumdan kısa bir süre sonra gelişmeye başlamaktadır. Bakteri çeşitleri yaş, yaşam tarzı, genetik, diyet alışkanlıkları ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Mikrobiyota, immün sistem, inflamasyon, epitel matürasyonu, beslenme, endokrin sistem ve bağırsak epitelizasyonu gibi işlevlerle ilişkili olarak birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Farklı faktörlerle birlikte mikrobiyotanın iç dengesi bozulmakta ve mikrobiyotanın bileşimi ve miktarı değişmektedir. Bu durumda disbiyozis adı verilen bir duruma ortaya çıkar (Mammadova, 2017). Yararlı/zararlı bakteri oranının değişmesiyle ilişkili olan mikrobiyal disbiyoz süreci, alerji, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik işlevleri arasında vitamin üretimi, kısa zincirli serbest yağ asitleri (short-chain fatty acids - SCFA) ve konjuge linoleik asit sentezi, amino asit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen gıdaların fermantasyonu ve hidrolizi, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi süreçler yer almaktadır. Asetat, bütirat ve propiyonat, fermantasyon yoluyla üretilen başlıca SCFA'lardır. Bu üç temel kısa zincirli yağ asidi, anti-enflamatuvar, antikanserojen ve immünomodülatör özellikleriyle metabolizmada önemli bir rol oynar. Bütirat, kolon hücreleri için bir enerji kaynağı olarak görev yapar ve kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu artırarak antikanserojen etkilere sahiptir. Propiyonat glukoneogenezde önemli rol oynarken, asetat kolesterol metabolizması ve lipogenezde rol alır. Kommensal

mikroorganizmalar da antimikrobiyal bileşenler salgılayarak ve üreterek konakçı üzerinde koruyucu etki gösterirler. Bu bileşenler konakçı için zararlı olan lipopolisakkaritler ve peptidoglikan üretimini inhibe eder. Bağırsak mikrobiyotasının ayrıca bağışıklık sisteminin gelişimi ve modülasyonunda da rolleri vardır. Ek olarak, SCFA'ların koruyucu peptitler, sitokinler, kemokinler ve fagositlerin üretimine ve salınmasına yol açan güçlü bir immünomodülatör etkisi vardır. Yapısal ve histolojik fonksiyonlar açısından bağırsak mikrobiyotası, mukus tabakasının oluşumu ve müsinlerin salgılanması yoluyla kolonik savunma bariyerini güçlendirebilir. Ayrıca sıkı bağlantı geçirgenliğini düzenleyerek epitel bütünlüğünün korunmasında güçlü bir etkiye sahiptir. Ek olarak komensal bakteriler, hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar (Yurtdaş ve Akdevelioğlu, 2019). Son yıllarda çeşitli hastalıklarda barsak bariyerinin bozulması ve barsak geçirgenliğinin artması belirgin hale gelmiştir (Lingaiyah ve ark., 2021). PKOS, kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilir ve uzun süreli düşük seviyede proinflamatuvar faktörlerin salınımı, bağırsak geçirgenliğinde sürekli hasara neden olur. Bu patolojik süreç, bağırsak mikrobiyotasının katkısıyla yakından ilişkilidir. PKOS'un patojenik mekanizmalarından birinin, obezite ve düşük diyet lifi içeren yüksek şekerli, yüksek yağlı bir diyetin bağırsak mikrobiyotası dengesizliğini teşvik etmesi, böylece bağırsak epitel hücreleri arasındaki bağlantıyı yok etmesi olabileceği öne sürülmektedir (Zhao ve ark., 2020). Sağlıklı kadınlarda mikrobiyota toplulukları dinamik bir denge içinde olduğundan, dengesiz mikrobiyota kompozisyonunun PKOS'lu kadınlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu hayvan modellerinde ve PKOS'lu kadınlarda, mikrobiyota bileşiminin değiştiği ve disbiyozun ortaya çıktığı belirlenmiştir (Thackray, 2019). Polikistik over sendromu etiyolojisinde kötü bir diyetle bağırsak bakteri florasındaki bozulmalar olduğu belirtilmiştir. Bu durumda, bağırsak mukozal geçirgenliğinin artmasıyla birlikte, gram-negatif kolonik bakterilerden lipopolisakkaritin sistemik dolaşıma geçişi hipotezi öne sürülmüştür. Böylece, immün sistemin aktivasyonu, insülin reseptör fonksiyonunu etkileyerek serum insülin düzeylerini yükseltir ve bu da overlerde androjen üretimini artırır ve normal folikül gelişimini engeller. Bu nedenle, Bağırsak Mikrobiyota Disbiyozisi (DOGMA) teorisi, PKOS'da anovulasyon/adet düzensizliği, hiperandrojenizm (akne, hirsutizm) ve polikistik over gelişmesinin açıklanmasına katkıda bulunabilir. Ancak buna ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır. Polikistik over sendromlu kadınlarda disbiyozis hastalık fenotipleriyle ilişkili görünmektedir (Mammadova, 2017). PKOS hastalarında, serum lipopolisakkarit bağlayıcı protein düzeylerinin sağlıklı kadınlarınkine

kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu artış vücut kitle indeksinden bağımsızdır ve lipopolisakkaritlerin PKOS patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (Zhu ve ark., 2016).

Vibrio cholerae'dan türetilmiş zonula occludens toksininin bir insan protein analogu olan zonulin, hücreler arası sıkı bağlantıları modüle ederek bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenlediği bilinen tek fizyolojik araçtır. Zonulin, sıkı bağlantı demontajını indükler, sonuç olarak bağırsak epitelinin geçirgenliğini artırır ve bağışıklık reaksiyonlarını aktive eder. Zonulin, bağırsak geçirgenliğinin non-invaziv bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir ve zonulin serum seviyelerinin laktuloz/mannitol oranı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, son araştırmalar PKOS'daki hiperandrojeneminin bağırsak mikrobiyotasındaki veya bağırsak disbiyozundaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bağırsak mikrobiyotasının büyümesi, bağırsak emilimi yoluyla sistemik dolaşıma giren ve idrarla atılan bakteriyel metabolitlerin salınmasıyla ilişkilidir. İndikan, bağırsak mikrobiyotasının triptofan adı verilen bir amino asidi parçalaması sonucu oluşan ve aynı zamanda indoksil sülfat olarak da bilinen bir metabolittir. Diyetteki triptofan, bağırsak tarafından indole metabolize edilir, sistemik absorpsiyondan sonra sülfatlanan mikrobiyota karaciğerde indoksil sülfata dönüşür ve idrarla atılır. İndikanın idrar konsantrasyonlarının belirlenmesi disbiyozu değerlendirmek için basit bir ölçü olarak kullanılabilir (Lingaih ve ark., 2021). Tremellen ve Pearce tarafından önerilen bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu teorisi, PKOS'un gelişimindeki temel adımları açıklamaktadır. Bu teori, yüksek yağlı, yüksek şekerli, düşük lifli bir diyetin gastrointestinal mikrobiyotanın disbiyozuna yol açtığını, böylece bağırsak geçirgenliğini ve endotoksinlerin dolaşıma translokasyonunu arttırdığını öne sürmektedir. Bu daha sonra proinflamatuvar sitokin salınımına ve bozulmuş insülin reseptör fonksiyonu dahil üzere immünolojik ve metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Daha sonra, yüksek serum insülini, yumurtalıkta aşırı testosteron üretimini uyararak, bozulmuş folikül gelişimine ve PKOS oluşumuna yol açmaktadır (Parker ve ark., 2022; Tremellen ve Pearce, 2012). Testosteron seviyesinin 2ng/mL'nin üzerinde veya maksimum değerin 2,5 katının üzerinde olması yumurtalık tümörünü düşündürür. Aşırı androjen üretimi ve nispeten yetersiz estradiol seviyesi PKOS'lu hastalar için temel özelliklerdir ve folikül gelişimi için çok önemlidir. PKOS'daki bu tür hormonal değişiklikler muhtemelen bağırsak disbiyozu ile ilişkilidir. Serotonin, ghrelin ve peptit YY (peptide tyrosine tyrosine) hormonlarının plazma seviyeleri, PKOS'lu

hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. Bağırsak disbiyozu, yumurtalıklar tarafından androjen üretimini artırabilir. Araştırmalar, PKOS'lu kadınların %20-30'unun aşırı adrenal androjenlere sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bağırsak disbiyozu, lipopolisakkarit üreten bakterilerin sayısında artış ve koruyucu bakterilerin azalması gibi faktörler, PKOS'da metabolik bozuklukların gelişimi ile ilişkili olabilir. Ancak, beyin-bağırsak aksının serum araçılarının seviyeleri ile PKOS arasındaki ilişki, insan çalışmalarında tartışmalı kalmaktadır (Barber ve ark., 2015; Torres ve ark., 2018). Bir çalışmada, PKOS'lu kadınların dışkı örneklerinde belirli "kötü" bakteri suşlarının, PKOS'u olmayan kadınlardan daha yüksek seviyelerde bulunduğu bulunmuştur; bu durum, PKOS'lu kadınlarda VKİ ve testosteron seviyesi ile pozitif bir ilişki göstermiştir (Guo ve ark., 2016). Bağırsaktaki "iyi" ve "kötü" bakteriler arasındaki dengesizlik, PKOS'un alevlenmesini ve muhtemelen gelişimini birkaç farklı şekilde etkilemektedir. "Kötü" bakteriler, hücre duvarlarında bulunan ve iltihaplanmaya sebep olan lipopolisakkarit adı verilen bileşiği içerirler. Kandaki insülin seviyesinin artması ve ayrıca bazı inflamatuvar faktörlerin artması, yumurtalık hücrelerinde androjen üretiminin artmasına neden olur. Kandaki yüksek insülin seviyeleri ayrıca karaciğerden salınan SHBG'yi azaltır ve vücutta daha serbest, biyoyararlı testosteronun var olmasına izin verir. Ek olarak, PKOS teşhisi konan birçok kadın artmış bağırsak geçirgenliğinden muzdariptir. Bu durumda bağırsak duvarını kaplayan sıkı bağlantılar genişlemeye başlar. Bu, daha büyük gıda parçacıklarının ve toksinlerin kan dolaşımına akmasına izin verir. Bu yine düşük yoğunluklu, sistemik bir inflamatuvar yanıtı uyarır ve bu muhtemelen PKOS'lu birçok kadına "geçirgen" bağırsak sendromu teşhisi konmasının nedenidir. Bu nedenle, bu bağırsak disbiyozunun PKOS'un gelişimine ve şiddetlenmesine katılma potansiyeline sahip olması makuldür (Cojocar, 2020). Son araştırmalar, cinsiyet hormonlarının vajinal mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkilediği göstermektedir (Thackray, 2019). Polikistik over sendromlu kadınlarda cinsiyet hormonları mikrobiyotanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Polikistik over sendromlu kadınlarda hormonların düzensizliğine bağlı olarak mikrobiyota da dengesiz olmaktadır. Bağırsak ve vajinal mikrobiyota, cinsel hormonların düzenlenmesinde aktif bir şekilde yer almaktadır. Östrojenler karaciğer tarafından metabolize edilir ve daha sonra idrar yoluyla atılmaktadır. Bu süreçte glukuronik asit, östrojenlerin vücutta kalıcılığını sağlar ve etkilerini ortaya çıkarmada önemli bir işleve sahiptir. *Bifidobacterium*, *Clostridium* ve *Lactobacillus* cinsleri tarafından üretilen β -glukuronidaz enzimi, östrojenlerin de-konjugasyonu/konjugasyonunda rol

oynamaktadır. Ayrıca, bu enzimler β -glukuronidleri etkileyerek östrojenlerin biyolojik etkisini modüle etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasından türetilen bakteriler, göreceli enzimler üreterek hormonların metabolizmasına dahil olur ve böylece kadınlarda cinsiyet hormonlarının dolaşımını düzenlemektedir. Östrojenlerin kadınlarda dengeli mikrobiyal topluluk yapısının kurulmasında belirgin bir etkisi olduğu bildirilmektedir (Gu ve ark., 2022).

1.2.10. Depresyon ve duygusal açlık

Duygudurum bozuklukları, kardiyovasküler ve onkolojik patolojileri geride bırakarak, küresel hastalık yükünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Duygudurum bozuklukları duygulanım ve davranışta patolojik bozulma ile karakterizedir (Sharma ve ark., 2016). Özellikle infertilite tanısı konan çiftler psikososyal sorunlarla karşılaşmaktadırlar. İnfertilite tanısı konmuş kadınlar, doğurgan kadınlara göre daha yüksek oranda depresyon ve kaygı yaşamaktadırlar (Özdemir ve ark., 2022). Majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansı, ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterse de genel olarak yaklaşık %6'dır (Malhi ve Mann, 2018). Duygusal beslenme davranışı, yalnızlık, depresyon, anksiyete gibi duygusal dalgalanmalara ve olumsuz duygulara tepki olarak ortaya çıkan, genellikle normalden daha fazla yeme eylemiyle ilişkilendirilen psikolojik bir beslenme türü olarak ifade edilmiştir (İnalkaç ve Arslantaş, 2018). Bu konu üzerine yapılan çalışmalar az olmasına rağmen, duygusal yeme, yani bir dizi duyguya tepki olarak yemek yeme giderek artmaktadır (Sze ve ark., 2021).

1.2.11. Yeme bozuklukları

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknama bozukluğu (binge eating disorder), arınma bozukluğu ve gece yeme bozukluğu dahil olmak üzere beş farklı beslenme bozukluğunu tanımlamaktadır. Aşırı yeme davranışı, benzer koşullar altında, benzer bir zaman diliminde çoğu kişinin normalden daha fazla miktarda yemek tüketmesi ve yeme üzerinde kontrol kaybı yaşaması şeklinde tanımlanmaktadır (Koroğlu, 2020). Polikistik over sendromunda gözlenen aşırı tüylenme, düzensiz adet döngüsü, obezite ve kısırılık gibi birçok klinik belirti, yeme bozuklukları için risk faktörü olan özgüven eksikliği ve vücut memnunyetsizliği ile ilişkilendirilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınlarda yüksek androjen seviyelerine bağlı olarak depresif duygudurum ve iştah artışı sık görülür. Bu durumda, kadınlar stres faktöründen uzaklaşmak ve rahatlamak için aşırı yeme eğilimi gösterirler. Bu yöntemin devam etmesi sonucu, bulimia

nervoza ve tıkanırcasına yeme bozukluğu gibi durumlar ortaya çıkabilir (Çolak ve Çiftçi, 2022).

PKOS'lu ve PKOS'suz kontrol grubundan toplam 8467 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, normal vücut kitle indeksi (18,5-24,99 kg/m²) aralığında olmayan PKOS'lu bireylerde anlamlı bir şekilde beslenme bozukluğu gözlenirken, PKOS'lu bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir özsaygıya sahip olduğu tespit edilmiştir. Hafif şişman ve obez PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada, hiperandrojenemi ve menstrüel döngü bozuklukları ile yeme istekleri arasında bir ilişki belirtilmiştir (Tay ve ark., 2019).

Polikistik over sendromlu kadınlarda artmış androjen seviyeleri ile birlikte artan depresif duygu durumu sonucu bu kişilerde tıkanırcasına yeme davranışı gözlenebilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlarda geçici bir rahatlama için stresden kurtulmak amacıyla yeme eylemine yönelme sonucunda da tıkanırcasına yeme bozukluğu ve bulimia nervoza görülebilmektedir. Bulimia nervoza insülin sekresyonunu etkileyerek polikistik over sendromuna da zemin hazırlamaktadır. Yeme eyleminde karbonhidrat tüketimi sonucunda serotonin düzeyleri artarak kişilerde duygu durumunda iyileşmeler görüldüğü için genelde bu bireyler ruhsal durumlarını iyileştirmek için karbonhidrat tüketimine daha fazla yönelmektedir. Yüksek miktarda tüketilen karbonhidratlar da vücut ağırlığında artışa neden olmaktadır. İnsülin yüksekliği ile kan glikoz seviyeleri düşmekte, karbonhidrat tüketme isteği de artmaktadır. Bu durumda, ghrelin ve kolesistokinin gibi kilo kontrolünde önemli bir rol oynayan hormonların seviyeleri de etkilenmektedir. Aşırı yeme, hiperandrojenizm ve adet düzensizliği ile ilişkilidir. Tekrarlayan aşırı yeme durumunda hiperinsülinemi gelişir ve bunun sonucunda SHBG seviyeleri azalırken serbest dolaşan testosteron seviyeleri artmaktadır. Serbest testosteronun artması ile birlikte foliküler olgunlaşma ve ovulasyon olumsuz etkilenmektedir (Çolak ve Çiftçi, 2022). Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, VKİ değerindeki bir birimlik artışın yeme bozukluğu ölçeğinde %10-15'lik bir artışla sonuçlandığı bulunmuştur (Greenwood ve ark., 2020). PKOS'lu 455 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, obez PKOS'lu kadınların %60'ında aşırı yeme durumu ve PKOS'lu normal kilolu kadınlarda da yeme bozukluğu belirlenmiştir. Böylece, obezitenin PKOS ve yeme bozukluğu arasındaki ilişkiyi tek başına açıklayamadığı belirtilmiştir (Jeanes ve ark., 2016).

PKOS'lu kadınlarda yeme tutumunu değerlendiren 36 çalışma ve 349.529 katılımcının incelendiği bir çalışmada, PKOS tanısı olan bireylerde, PKOS tanısı olmayanlara göre yeme bozukluğu ve uyku problemlerinde artış, cinsel fonksiyonda ise azalma olduğu gözlenmiştir (Thannickal ve ark., 2020). PKOS'un yol açtığı yeme bozukluğu, PKOS semptomlarının yönetimini zorlaştıran bir döngü içerisinde yer aldığından, bireyler arasındaki yeme bozukluğu ile PKOS arasındaki ilişkiyi kurmak son derece kritiktir (Çolak ve Çiftçi, 2022).

2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

2.1. PKOS fenotipleri

Polikistik over sendromu, bireylerin semptomlarına göre sınıflandırılan çeşitli fenotiplere sahiptir. Tüm fenotipler, hiperandrojenizm ve yumurtalık disfonksiyonu olmak üzere iki temel özelliği içerir. Polikistik over sendromunda hiperandrojenizm, aşırı androjen üretimi, kullanımı ve metabolizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Yumurtalıklar, aşırı androjen üretimine uyarıldığında, çok sayıda kist ve folikül birikimi görülür. Polikistik over sendromunda farklı fenotiplerin karşılaştığı çeşitli sorunlar ortaya çıkar. Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerine göre tanı konulan PKOS'lu kadınlar, diğer fenotiplere göre daha olumsuz metabolik profil sergilemektedir (Çelik, 2018).

Klasik PKOS (Fenotip-A ve Fenotip-B): Fenotip-A genellikle "tam" PKOS fenotipi olarak adlandırılır ve hem fenotip-A hem de fenotip-B genellikle "klasik" PKOS olarak adlandırılır. Özellikle karın bölgesindeki obezite, obezitenin daha yaygın olarak gözlemlendiği bir durumdur. Fenotip A durumunda olan kadınların sağlıklı kadınlara ve diğer fenotiptekilere göre VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, metabolik sendrom, açlık insülin, insülin direnci, LDL kolesterol, LH ve FSH düzeylerine sahiptir. Klasik PKOS'lu kadınlar daha kıllı ve obez görünürler, daha düzensiz bir adet düzeni gösterirler ve ovulatuvar veya hiperandrojenik olmayan fenotiplere (C ve D) kıyasla insülin direnci, dislipidemi, hepatik steatoz ve artmış metabolik sendrom riskine sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Fenotip B'ye benzerlik gösteren kadınlarda, fenotip A'ya kıyasla daha yüksek insülin direnci, LH ve LH/FSH düzeyleri gözlenmektedir. Fenotip C ve fenotip D'ye sahip kadınlar ise diğer iki fenotipe göre metabolik açıdan daha az riskli olarak tanımlanmıştır. (Çelik, 2018; Mumusoglu ve Yildiz, 2020).

Yumurtlama PKOS'u (Fenotip-C): Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği 2006 kriterleri ve 2003 Rotterdam kriterleri, ek bir

fenotip, fenotip-C "yumurtlama" PKOS'u içerir. Fenotip-C'li kadınların hirsutizm skorları, androjen ve lipid düzeyleri ve metabolik sendrom riski klasik PKOS ile fenotip-D arasındadır (Mumusoglu ve Yildiz, 2020).

Hiperandrojenik Olmayan PKOS (Fenotip-D): Fenotip-D 2003 Rotterdam Kriterleri tarafından tanımlanmış ve 'hiperandrojenik olmayan PKOS olarak adlandırılmıştır. Bu hastalar normal androjen seviyelerine ve insülin direnci dahil olmak üzere en hafif endokrin işlev bozukluğuna ve en düşük metabolik sendrom prevalansına sahiptir. VKİ yüksek olan fenotip-D'li hastalar, klasik PKOS'tan daha düşük bir seviyede olsa bile, sağlıklı kadınlara kıyasla daha fazla insülin direncine sahip olmaktadır (Mumusoglu ve Yildiz, 2020).

Tablo 2: PKOS tanı kriterleri ve fenotipleri (NIH, 2012).

	1990 US NIH Kriterleri (Fenotip A-B) 2006 AE-PKOS Kriterleri (Fenotip A-B-C) 2003 Rotterdam Kriterleri (Fenotip A-B-C-D)			
	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm ve hirsutizm	Var	Var	Var	Yok
Ovulatuvar disfonksiyon	Var	Var	Yok	Var
Polikistik over morfolojisi	Var	Yok	Var	Var

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

AE-PKOS: Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği

3. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN BESLENME İLE YÖNETİMİ

Yumurtalık folikülünün olgunlaşmasından ve yumurtlamasından sorumlu mekanizmaların işleyişi hipotalamus, hipofiz bezi ve yumurtalıkların fizyolojik aktivitesine bağlıdır. Hipotalamik-hipofiz-yumurtalık sistemindeki hormonal düzenleme mekanizmaları, negatif geri bildirim eksenlerinde uzun, kısa ve ultra kısa geri bildirim şeklinde gerçekleşir. Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde, hipofiz portal dolaşımına salınan gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) sentezleyen nöronlar bulunur. GnRH salınımı, birbirine bağlı nöron ağı tarafından düzenlenir. Gonadoliberin hormonu, belirli bir ritimde salınır ve bu ritmin frekansı, salınan gonadotropinin tipini belirler.

Düşük frekanstaki gonadoliberin atımları folikül uyarıcı hormonun salınmasına neden olurken, yüksek frekanslı atımlar lüteinizan hormonun hipofiz bezinin ön lobundan salgılanmasına neden olur. Lüteinizan hormon, korpus luteumun oluşumuna ve granüloza hücrelerinin progesteron üreten teka lutein hücrelerine dönüşmesine neden olan LH hormonunun salınımından sorumludur. Buna karşılık, FSH yumurtalık foliküllerinin olgunlaşmasını ve yumurtalık foliküllerinin granüloza hücrelerinde östrojen salgılanmasını uyarır. Androjenleri (testosteron ve androstendion) östrojenlere dönüştürmekten sorumlu enzim olan aromatazın aktivitesini de artırır. FSH'ye göre luteinize edici hormon konsantrasyonu arttığında, PKOS'lu kadınlarda aşırı androjen üretimi daha yaygın hale gelir. İnsülin, PKOS'un patogenezini doğrudan ve dolaylı olarak etkiler. Luteinize edici hormon ile sinerjistik bir etki göstererek, teka hücrelerinde androjen üretimini artırır ve karaciğerde SHBG sentezini azaltır, bu da serbest, aktif formda dolaşan testosteron seviyelerini artırır. Aşırı vücut yağı, PKOS'un gelişiminde çeşitli yollarla rol oynar. Adipoz dokudaki hücreler (adipositler), resistin, leptin ve bazı inflamatuvar sitokinler (IL-beta, TNF-alfa) gibi peptid hormonlarını üretir. Leptinin aktivitesi, GnRH, LH ve FSH salgılanmasını değiştirerek hipotalamus-hipofiz bezi-yumurtalık ekseninin işlevini etkiler. Leptin, hipotalamusun LH salgılaması için bir sinyal olup aynı zamanda hipofizde GnRH salgılanmasını da tetikleyerek aşırı androjen sentezine yol açmaktadır. Adipoz doku, bahsedilen sitokinler gibi proinflamatuvar faktörleri salgılayarak PKOS'ta inflamasyon gelişimine ve hipergliseminin neden olduğu serbest radikal miktarının artmasına katkıda bulunur; aşırı yağ dokusu ve androjenler PKOS'ta kronik inflamasyon oluşumuna katkıda bulunur. Bir anti-inflamatuvar diyet modeline ve düşük glisemik indeks ve düşük yağlı diyet modeline orta düzeyde bağlılık, PKOS gelişme olasılığı üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (Szcuzko ve ark., 2021).

3.1. Karbonhidrat

Değiştirilmiş karbonhidrat bileşiminin kullanımı, PKOS yönetimi için en çok araştırılan diyet yaklaşımı olmaya devam etmektedir. PKOS'u daha iyi yönetmek için içeriğin aksine karbonhidrat türünün değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Düşük glisemik indeksli diyetler, yüksek karbonhidrat veya kontrol diyetlerine kıyasla insülin duyarlılığını ve üreme hormonlarını iyileştirerek üreme işlevinde ve özellikle de düzenli olarak adet görmede iyileşmelere katkı sağlamaktadır (Cowan ve ark., 2023).

3.2. Protein

PKOS'lu kadınlarda yüksek protein alımı, yüksek karbonhidratlı diyetlerle karşılaştırıldığında androjen düzeylerini baskılamada daha üstündür. Glikoz açısından zengin öğünlere kıyasla, yüksek proteinli öğünlerin insülin ve dehidroepiandrosteron stimülasyonunu azaltabileceği ve düşük glisemik indeksli diyetlerin iştah ve enerji alımının azalmasına katkıda bulunduğu, bu etkinin ise artan protein alımıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Cowan ve ark., 2023).

3.3. Yağ

PKOS ile ilişkili metabolik bozukluklar, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımlarından fayda sağlayabileceğinden, yağ asidi bileşimi de önemli bir husustur (Cowan ve ark., 2023). PKOS'lu ve PKOS'suz zayıf ve obez kadınlarda yapılan iki akut yemek çalışması, doymuş yağ alımını takiben proaterojenik inflamatuvar belirteçlerin ve oksidatif stresin obeziteden bağımsız olarak ancak obezite tarafından arttığını ve bunun kötüleşen insülin direnci ve androjenlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (González ve ark., 2019; González ve ark., 2021).

3.4. Vücut ağırlığı yönetimi, diyet modelleri

Polikistik over sendromunda yaşam tarzı müdahaleleri, geleneksel olarak, uygun davranışsal destek yoluyla diyet alımını veya fiziksel aktiviteyi iyileştirmek için tasarlanmış müdahaleler olarak tanımlanır (Cowan ve ark., 2023). Metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenen diyet ve egzersiz uygulamalarıyla bile çok düşük düzeyde kilo kaybının elde edilmesi mümkündür. Diyetin yararlı etkileri, kompozisyon değişikliği yerine kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığı durumlarda bile insülin direncinin iyileşmesine yardımcı olabilmektedir (Anonim, 2022).

PKOS hastalarının tedavisi tipik olarak insülin düşürücü ilaçlar, anti-androjen tedavisi, oral kontraseptifler ve kilo kaybı da dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasını içerir. İnsülin duyarlılığındaki artışın eşlik ettiği kilo kaybının, PKOS popülasyonunun karakteristik özelliği olan metabolik ve hormonal anormallikler için başarılı bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Tip 2 diyabet hastalığı için de etkili bir tedavi yöntemi olan kilo kaybı, PKOS ile benzer klinik ve metabolik özelliklere sahip bir hastalıktır. Bunlar arasında genelleşmiş ve karın bölgesinde obezite, insülin direnci,

hiperinsülinemi, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artması sayılabilir (Douglas ve ark., 2006).

Kalori kısıtlamalı bir diyet, vücut ağırlığını azaltabilen, metabolik ve üreme parametrelerini iyileştirebilen ve gebe kalma olasılığını artırabilen PKOS popülasyonunda kilo yönetimi için en uygun diyet modeli gibi görünmektedir (Zhang ve ark., 2023). PKOS'ta düşük enerjili diyetlerin etkileri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: PKOS'ta düşük enerjili diyetlerin etkileri (Gambineri ve ark., 2006; Sim ve ark., 2014; Tang ve ark., 2006; Thomson ve ark., 2008).

Çalışma	n	Süre	Yöntem	Sonuç	Yorum
Tang ve ark., 2006	66	6 ay	~500 kcal/gün, yüksek karbonhidrat/düşük yağ	Vücut ağırlığında azalma (1,5 kg- %1,4), bel çevresi ve bel/kalça oranında değişiklik yok	Diastolik kan basıncında azalma sağlar; insülin, glikoz, kolesterol, TG ve sistolik kan basıncında değişiklik olmaz.
Gambineri ve ark., 2006	19	12 ay	%50 CHO+ %20 protein+%30 yağ, ~1200-1405 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma (5 kg- %5,1), bel çevresi, visseral adipoz doku ve subkutan adipoz dokuda azalma	Hirsutizm, insülin ve OGTT'de azalma, HDL-C'de artma sağlar. LDL-C, TG ve glikozda değişiklik olmaz.
Thomson ve ark., 2008	94	20 hafta	%40 CHO+ %30 protein+%30 yağ, 1195-1535 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma, yağ doku, TG, total-C ve açlık	Diyet ve egzersiz PKOS' lu kadınlarda ovülasyonu ve vücut

				glikozunda azalma	kompozisyonunu iyileştirir.
Sim ve ark., 2014	49	12 hafta	%40 CHO+ %30 protein+ %30 yağ, 1195-1535 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma, gebe kalma oranında artış	Diyet, egzersiz ve davranış değişikliği PKOS' lu kadınlarda belirgin değişiklik sağlar.

3.4.1. Ketojenik diyet

Yeme alışkanlıkları ve beslenme kalıpları PKOS'un önlenmesinde ve tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Polikistik over sendromu karbonhidrat metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. Ayrıca, PKOS ve obezitesi olan kadınlarda, spesifik metabolomik imzalarla (örn. sitrik ve laktik asit seviyelerinde azalma, lizofosfatidilkolinler ve gliserolfosfokolinlerde azalma ve serbest yağ asitlerinde (karnitin, adipik asit, linoleik asit, oleik asit vb.) artış) karbonhidrat, lipid ve amino asit metabolizmasında önemli değişiklikler tespit edilmiştir. Obezite, polikistik over sendromunda düşük dereceli kronik enflamasyon, insülin direnci ve dengeleyici hiperinsülinemi ile birlikte bulunur. İnsülin direncinin azaltılması ve üreme fonksiyonunun iyileştirilmesi en önemlisidir. Olağan ağırlığın %5 ila 10'unu azaltmak üreme işlevini iyileştirebilir. Bu hedefe sadece kilo vermekle ulaşılamaz. Bu nedenle, yağ asitleri açısından zengin ve glisemik indeksi yüksek gıdaların tüketimini azaltmak ve omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri, D vitamini ve krom açısından zengin gıdaların alımını artırmak ek fayda sağlamaktadır. Polikistik over sendromunda diyetin insülin direnci yönetimindeki etkisi tartışmalıdır. Bu nedenle kadınların metabolik kontrolünü iyileştirmeye yardımcı olup olmadığını açıklamak için belirli diyetlerle çalışmalar yapılmıştır (Barrea ve ark., 2023). Yapılan bir meta-analizde (1193 hasta, 19 klinik çalışma), kısıtlı diyetlerin açlık glikozunu, insülin direncini ve vücut kompozisyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (Shang ve ark., 2020). Ketojenik diyet, düşük karbonhidrat alımına, yüksek keton üretimi ve beslenme ketozu ile sonuçlanan yüksek seviyelerde yağ (tüketilen kalorilerin %70'inden fazlası) ve fazla proteinden kaçınmaya dayanır. Bu tür bir diyet yemek sonrası insülin

sekresyonunu azaltır ancak buna karşılık kilo kaybı ve yağ kütlesi kaybını indükleyerek insülin direncini tersine çevirir (Barrea ve ark., 2023).

PKOS tanısı almış doğurganlık çağındaki 14 aşırı kilolu kadına 12 hafta boyunca ketojenik diyet uygulanarak, diyetin etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, kan şekeri ve insülin seviyelerinde önemli bir düşüş ve insülin direncinin homeostaz model değerlendirmesinde önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir. Aynı şekilde, LH/FSH oranı, toplam ve serbest testosteron ve kandaki dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır (Paoli ve ark., 2020).

PKOS'lu 104 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek omega-6 çoklu doymamış yağ asidi alımının artan androjen üretimine yol açtığı ve omega-3 alımının ise plazma testosteron düzeyinde omega-6 alımına göre anlamlı bir şekilde azalma sağladığı tespit edilmiştir (Phelan ve ark., 2011). Ek olarak, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin bir beslenme programının, plazma lipid seviyeleri ve androjenler üzerinde olumlu etkileri olduğu ifade edilmektedir (Kalgaonkar ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda ketojenik diyetin ağırlık kaybını sağlamasıyla PKOS'lu kadınlarda metabolik belirteçlerde (düşük yoğunluklu lipoproteini toplam kolesterol, infertilite durumu, LH/FSH oranı, LH total ve serbest testosteron ve glikoz seviyeleri) iyileşmeler sağladığı belirtilmiştir (Alwahas ve ark., 2018; Gambineri ve ark., 2006; Gower ve ark., 2009; Palomba ve ark., 2014; Paoli ve ark., 2020; Sim ve ark., 2014; Thomson ve ark., 2008). Konuyla ilgili yapılan çalışmalar Tablo 4'de verilmiştir.

Başka bir çalışmada, ketojenik diyetin vücut ağırlığında kayba neden olduğu ve LH/FSH oranını düzelttiği rapor edilmiştir, ancak kan lipidleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Mavropoulos ve ark., 2005).

Tablo 4: PKOS'ta ketojenik diyetlerin etkileri (Alwahas ve ark., 2018; Gower ve ark., 2009; Mavropoulos ve ark., 2005; Palomba ve ark., 2014; Paoli ve ark., 2020).

Çalışma	n	Süre	Yöntem	Sonuç	Yorum
Paoli ve ark., 2020	14	12 hafta	KD	İnsülin direnci, vücut ağırlığı ve vücut yağında belirgin azalma,	Vücut ağırlığında azalma (5kg-%12), VKİ, serbest testosteron, LH/FSH oranı,

					hormon ve kan lipitlerinde düzelme	açlık serum insülininde azalma; kan lipitlerinde değişiklik anlamlı değil.
Alwahab ve ark., 2018	4	6 ay	KD 20 g CHO+ 50 g yağ+1.5 g/kg protein	Vücut ağırlığında azalma ve düzenli menstrüel periyod, gebe kalma oranında artış		KD, PKOS'lu kadınlarda ağırlık kaybını ve ovulasyonu kolaylaştırarak umut verici fayda sağlar.
Gower ve ark., 2009	3	8 hafta	%41 CHO+%19 protein+%40 yağ	Açlık insülin, glikoz, HOMA-IR, total testosteronda azalma, insülin duyarlılığı ve β hücre yanıtında artış		KD ağırlık, hormon ve risk faktörlerinde belirgin gelişme sağlar.
Palomba ve ark., 2014	96	6 hafta	%45 CHO+%35 protein+%20 yağ, ~790 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma, VKİ ve bel çevresinde belirgin azalma		KD, PKOS' lu kadınlarda üreme hormonları ve ovulasyon oranında gelişme sağlar.
Mavropoulos ve ark., 2005	5	6 ay	≤ 20 g/gün CHO	Vücut ağırlığında azalma (5 kg-%12), VKİ, serbest testosteron,		KD, PKOS semptomlarında düzelme sağlar.

LH/FSH
oranı, açlık
serum
insülininde
azalma; kan
lipitlerinde
değişiklik
anlamli değil

3.4.2. Baklagil temelli beslenme modeli

Mercimek, fasulye, nohut ve bezelye gibi baklagiller lif açısından zengindir, düşük glisemik indeks ve yüksek kaliteli proteinler ile kompleks karbonhidratlar içerir, yağ oranı düşüktür ve temel bir mikro besin kaynağıdır. Sağlıklı kişilerde, bu diyetin insülin direncini önlediği veya azalttığı gösterilmiştir (Barrea ve ark., 2023). Bir çalışmada polikistik over sendromlu kadınlarda kardiyometabolik ölçümler üzerine düşük glisemik indeks içeren bir diyetin ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri diyetinin etkisini karşılaştırılmıştır. Baklagil bazlı diyet uygulayan kadın grubu, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri diyeti grubuna göre 75 g oral glukoz tolerans testine insülin yanıtı için eğrinin altındaki toplam alanda daha fazla azalmaya ve lipid profilinde iyileşmeye sahip olmuş, böylece baklagil içerikli diyetin, PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirmede daha etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (Kazemi ve ark., 2018).

3.4.3. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) (yüksek tansiyonu durdurmak için beslenme programı) diyeti

Hipertansiyonun kontrolünde kullanılan dietary approaches to stop hypertension (yüksek tansiyonu durdurmak için beslenme programı) (DASH) diyeti karbonhidratlar ve lifler, magnezyum, potasyum ve kalsiyum ve diğer mikro besinler açısından yüksek bir diyet modelidir. Yağ oranı düşük olup ağırlıklı olarak kepekli tahıllar, sebzeler, meyveler, kuruyemişler, baklagiller ve az yağlı/yağsız süt ürünlerinden kaynaklanan proteinlerce ılımlı, kırmızı ve işlenmiş etler, rafine edilmiş tahıllar ve tatlılarca azaltılmış içerikli bir diyet modelidir. Bir araştırmada, diyetle yüksek lif alımının, daha yüksek insülin ve glikoz yanıtlarına katkıda bulunduğu ve açlık insülini, insülin direnci için

homeostaz model değerlendirmesi ve insülin indeksi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir (Barrea ve ark., 2023; Damsgaard ve ark., 2017).

PKOS'lu kadınlarda diyetin insülin direncini azaltıp azaltamayacağını değerlendirmek için 2019 yılında sekiz veri tabanında sistematik bir inceleme yapılmıştır. Yapılan incelemede diyet değişikliklerinin PKOS'lu kadınlarda azalmış insülin direnci ve gelişmiş vücut kompozisyonu ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, DASH diyeti ile kalori kısıtlanmalı diyetlerin PKOS'ta insülin duyarlılığını iyileştirmede en etkili olduğu bildirilmiştir (Shang ve ark., 2020).

3.4.4. Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti anti-inflamatuvar etkiye sahip olması ile birlikte vücut ağırlığını azaltmaya yardımcı olduğundan dolayı PKOS'lu kadınlarda değerlendirilen diyetlerden biridir. Akdeniz diyeti vitaminler, antioksidanlar, lif içeriğinin yanı sıra düşük glisemik indeksli karbonhidratlar, doymamış yağlar ve orta düzeyde hayvansal protein tüketimini içermektedir. Akdeniz diyetinde, diyet lifi tarafından indüklenen kısa zincirli yağ asitlerinin mikrobiyotadan türetilmiş üretim ve hem omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri hem de antioksidanların yüksek alımıyla antienflamatuvar etkisi oluşmaktadır (Barrea ve ark., 2019). Bir araştırmada, PKOS tedavisi görmeyen 112 PKOS'lu kadın ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 112 sağlıklı kadın kontrol grubu karşılaştırılmış ve PKOS'lu kadınların daha yüksek testosteron ve açlık glikoz seviyelerine, insülin direncini değerlendirmek için homeostatik model değerine ve Ferriman-Gallwey skorlarına sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca, PKOS'lu kadınların daha fazla yağ kütlesine sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışmada, PKOS'lu kadınların diyet alımı ve Akdeniz diyetine uyumu ile klinik şiddet arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Ayrıca diyet uygulaması alımının iki grupta farklı olduğunu bulmuşlardır, çünkü PKOS'lu kadınlar kontrol grubuna kıyasla Akdeniz diyetinin temel bileşenleri olan fındık, baklagiller, balık yağı ve sızma zeytinyağını daha az tüketmektedir. Testosteron seviyeleri, basit karbonhidratlar, doymuş yağ asitleri ve omega 6 çoklu doymamış yağ asitlerinin diyet tüketiminin yanı sıra daha yüksek CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Barrea ve ark., 2022).

3.5. Mikro besin öğeleri

Beslenmede mikro besinler hem fiziksel hem de zihinsel performansın optimize edilmesi yanı sıra hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de önemli bir rol oynar (Kamali ve ark., 2023). PKOS'lu kadınların kan selenyum

düzeyleri diğer kadınlara göre düşüktür. Selenyumun PKOS patogeneğinde etkili olabileceği belirtilmiş ve serum selenyum ile total testosteron düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Coskun ve ark., 2013). Selenyum takviyesi ile sivilce, alopesi oluşumu ve hirsutizm skoru, CRP testi düzeylerinde azalma görülmüştür (Razavi ve ark., 2016). PKOS teşhisi konan ve 18-40 yaşları arasındaki 69 kadın üzerinde yapılan çalışmada, folik asit takviyesinin oksidatif stres ve inflamatuvar bileşenler üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterilmiştir (Bahmani ve ark., 2014). PKOS'lu kadınlarda, kanda çinko düzeyinin yetersizliği de gözlenmektedir. Çinko ve A vitamini yetersizliği sıkı olan bağlantıları etkileyerek (TJ proteini) bağırsak geçirgenliğinin artışına neden olmaktadır (Çelik, 2018).

3.5.1. D vitamini

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik yönetiminde etkili olan bir steroid hormondur. PKOS'lu kadınların %67-85'inde D vitamini eksikliği görüleceği tahmin edilir ve ortalama serum 25 (OH) D düzeyi <20 ng/mL olarak ölçülmüştür. D vitamini kadın fizyolojisinde karmaşık bir rol oynar, serum androjen ve serum anti-müllerian hormonlarını (AMH) azaltmaktadır. AMH, preantral ve antal over foliküllerinin granuloza hücreleri tarafından ekspres edilir ve oosit havuzundan primordiyal folikül alımını inhibe ederek yumurtlama bozukluklarına katkıda bulunur ve ayrıca FSH etkisine müdahale ettiğine inanılır (Azhar ve ark., 2023). Bir meta-analiz çalışmasında, D vitamini takviyesinin PKOS'suz kadınlarda AMH seviyelerinde artışa neden olduğu, ancak D vitamini takviyesi alan PKOS'lu kadınların düşük AMH seviyeleri ve diğer klinik semptomlar gösterdiği bildirilmiştir (Moridi ve ark., 2020). Bir araştırmada, 38 polikistik over sendromlu kadının D vitamini düzeyleri ile insülin duyarlılığı, vücut bileşimi ve endokrin parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve adipozite derecesinin D vitamini düzeylerini önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca, polikistik over sendromlu kadınlarda D vitamini eksikliğinin insülin direncini kötüleştirebileceği belirtilmiştir (Muscogiuri ve ark., 2012).

3.6. Düşük glisemik indeksli diyetler

Glisemik indeks, karbonhidratların kan şekeri düzeylerini nasıl etkilediğini ölçen bir ölçümdür. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar hızlı bir şekilde parçalanarak glikozu kan dolaşımına hızla salarken, düşük glisemik indeksli karbonhidratlar parçalandıkça glikozu kan dolaşımına yavaşça salarlar. Glisemik indeks, başlangıçta şeker hastaları için bir araç olarak geliştirilmiştir,

çünkü daha düşük bir glisemik yanıt tipik olarak daha düşük bir insülin talebini gösterir. Ancak, bu indeksin kullanımı sadece şeker hastaları için değil, herkes için faydalı olabilir. Glikozun referans gıdası 100 değerindedir. Bir bakış açısıyla, bir bageatin değeri 95, nohutun değeri ise 33'tür. Karbonhidratlar genellikle iki ana kategoriye ayrılır: karmaşık karbonhidratlar ve basit karbonhidratlar. Bununla birlikte, "iyi" veya "kötü" sınıflandırması yerine, glisemik indeks daha uygun bir sınıflandırma yöntemi olabilir. Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar, yüksek glisemik indeksli karbonhidratlardan daha sağlıklı kabul edilir. Glisemik indeks, bir yiyeceğin kan şekeri seviyesini ne kadar hızlı yükselttiğini ölçen bir ölçüttür. Bu nedenle, düşük glisemik indeksli karbonhidratlar kan şekeri seviyesini yavaşça artırırken, yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar ani ve yüksek bir kan şekeri artışına neden olabilir (Begum ve ark., 2023).

Glisemik indeks, toplam karbonhidrat alımından daha önemlidir ve düşük glisemik indeks kaynaklı karbonhidratlar ile karakterize edilen diyetler, PKOS tedavisinde popüler bir seçenektir. Yüksek glisemik indeksli diyetler, kan şekeri, serbest yağ asitleri ve karşı düzenleyici hormonların salgılanması üzerindeki etkileri nedeniyle insülin direncini direkt olarak etkiler. PKOS teşhisi konulmuş kadınlar, sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, glutatyon peroksidaz düzeylerinde düşüklük göstermektedir. Bu nedenle, düşük glisemik indeks diyetinin, ürik asit konsantrasyonunu ve glutatyon peroksidaz aktivitesini artırarak PKOS'lu kadınlarda enflamasyonu azaltabileceği öne sürülmüştür (Szcuzko ve ark., 2019). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, 412 PKOS'lu ve fazla kilolu/obez kadınların dahil edildiği sekiz farklı çalışmayı incelemiş ve düşük glisemik indeksli diyetlerin, PKOS'un klinik ve biyokimyasal özelliklerini (hirsutizm, insülin direnci, hormonal profil, kısırlık) ve psikolojik sağlığı önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, düşük glisemik indeksli diyetin düzenli uygulanmasının birçok kronik hastalığın riskini azaltabileceği ve PKOS tedavisinde etkili bir araç olabileceği yönünde önemli bir bulgudur (Saadati ve ark., 2021).

PKOS'lu obez kadınlarda yapılan bir çalışmada glisemik indeks diyetiyle geleneksel sağlıklı beslenme modeli kıyaslanmıştır. Düşük glisemik indeksli bir diyetle kilo veren kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, oral glukoz testi sonuçlarına göre menstrüasyon düzeninin iyileştiği gözlemlenmiştir (Marsh ve ark., 2010).

3.7. Probiyotik, prebiyotik, simbiyotik

Probiyotikler, gastrointestinal sistemde yaşayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. İnsanın metabolik ve inflamatuvar indekslerini etkilemektedir. Prebiyotikler, bağırsak mikroflorasındaki bazı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini seçici olarak uyaran, çözünür lifler gibi sindirilemeyen karbonhidratlar ve diğer bileşiklerdir. Simbiyotikler prebiyotik gıda ve probiyotik bakterilerin bir karışımıdır (Karimi ve ark., 2020). Son dönemde, probiyotiklerin gastro-intestinal ve genito-üriner kommensal flora üzerinde düzenleyici rol oynadığından dolayı, özellikle bu alanlarda potansiyel faydaları üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Vajinal yolla uygulanan probiyotik kapsüller, lokal olarak *Lactobacillus* yoğunluğunu artırmak için etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Oral formların etkin olabilmesi için ise sindirim sisteminin bütünlüğünün korunması gerekmektedir. Oral formların etkisi genellikle 28-60 gün içinde görülürken, vajinal formların kullanımıyla 3 gün içinde vajinal bakteriyel kolonizasyon sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, oral formların tekrarlayan kullanımda, direnç gelişimi ve uzun dönem koruyuculuk açısından daha iyi sonuçlar verdiği vurgulanmaktadır. PKOS ve özellikle alt intestinal mikrobiyota arasındaki ilişki net olmasına rağmen, tedavi planlamasına katkı sağlamak amacıyla daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Yılmaz ve Derya İpek, 2021).

PKOS'lu 60 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 12 hafta boyunca simbiyotik takviyesi alan bir grup ve plasebo alan bir grup olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Çalışmanın sonunda, simbiyotik takviye alan grupta, plasebo grubuna göre serum seks hormonu bağlayıcı globülini (SHBG) seviyelerinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Nasri ve ark., 2018).

PKOS'lu 60 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, probiyotik ve selenyum takviyesi alan bir grup ile plasebo alan bir grup karşılaştırılmıştır. Takviye grubu, 2 hafta boyunca günlük olarak 8×10^9 kob probiyotik ve 200 µg selenyum almıştır. Kontrol grubu ise aynı süre boyunca plasebo almıştır. Takviye alan grupta, testosteron seviyeleri, hirsutizm, yüksek hassasiyetli CRP seviyeleri ve plazma malondialdehit seviyeleri gibi oksidatif stres durumlarının ölçüldüğü bazı parametrelerin önemli ölçüde iyileştiği bulunmuştur (Jamilian ve ark., 2018).

PKOS hastaları arasında yapılan bir çalışmada, 19-37 yaş aralığındaki katılımcılar 12 hafta boyunca simbiyotik takviyesi veya plasebo almak üzere

iki gruba ayrılmıştır ve simbiyotik takviye alan grupta, plasebo alan gruba göre daha belirgin bir LDL kolesterol düşüşü tespit edilmiştir (Karimi ve ark., 2020).

3.8. Arı ürünleri

Apiterapi bal, arı poleni, arı sütü, arı zehri ve propolis içeren bal arıları tarafından yapılan arı ürünlerinin uygulanmasını içeren alternatif tıp dalıdır. Apiterapi, bu arı ürünlerini çeşitli insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Arı ürünlerinin farklı hastalıklarla mücadelede iyileştirici özelliklerinin etkinliğini anlamak için çeşitli çalışmalar ve deneyler yapılmaktadır. Bu ürünler öncelikle tedavi edilemeyen hastalıkların yönetimi için, örneğin nörolojik bozukluklar, immünolojik durumlar, belirli alerji türleri ve hormonal düzenleme gibi alanlarda tercih edilmektedir. PKOS ile ilişkili infertilite tedavisinde arı ürünlerinin kullanımının sınırlamaları ve farklı bal türlerinin cinsiyet hormonu sinyaline olan etkileri rapor edilmiştir (Ali ve ark., 2023).

3.8.1. Bal

Antik edebiyatta, balın besin değeri ve iyileştirici özellikleri için kullanılan bir ürün olduğu belirtilmektedir. Bal, yaklaşık %17 su ile karıştırılmış bir karbonhidratın aşırı doygun bir çözeltisini (%90-95 kuru madde oranıyla) içermektedir. Balın özellikleri çiçek kaynağına, arı tipine, çevre koşullarına ve/veya paketlenmiş balın ekstraksiyonuna, işlenmesine ve saklanma koşullarına bağlı olarak değişir. Bal, antik çağlardan beri şeker yerine kullanılan daha doğal bir tatlandırıcı olarak bilinmektedir. Antioksidanlar açısından zengin olan bal, oksidatif stres, inflamasyon ve tip 2 diyabet riskini azaltarak PKOS hastalarına dolaylı olarak yardımcı olur. Balın sayısız terapötik özelliği olduğu kanıtlanmış olsa da balın PKOS tedavisinde kullanıldığına dair doğrudan kanıtlar sınırlıdır. Bal, insanlar için potansiyel olarak güvenli bir ürün olarak kabul edilir ancak sıklıkla mayalar, bakteri sporları ve mantarlarla kontamine olduğu bulunmuştur. Balın birçok faydası rapor edilmesine rağmen, bazı dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlar arasında en yaygın olanı, balın (tipik olarak) *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces* ve *Torula* türleri tarafından, *Penicillium* ve *Mucor* türleri tarafından mantarlarla ve *Bacillus* ve *Clostridium* cinslerinden bakteri sporlarıyla kontamine olmasıdır (Ahuja ve Ahuja, 2010; Ali ve ark., 2023).

3.8.2. Bal arısı zehri

Arı zehri, arı sokmalarından sorumlu olan dişi işçi arıların kovanda saldığı zehirdir. Bir arı sokmasından sorumlu, peptitler, aminler vb.'nin çok çeşitli karmaşık karışımlarını içeren zehirli bir üründür. Anti-enflamatuvar özelliği geniş çapta incelenmiştir; bu nedenle, PKOS'ta potansiyel terapötik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Arı zehrinin en yaygın olarak bilinen aktif bileşenlerinden bazıları melittin, adolapin, apamin ve peptitlerin karmaşık bir karışımı olan MCD-peptittir. Arı zehri ayrıca PLA2 gibi enzimler ve biyoaktif aminler (örneğin, epinefrin ve histamin) ve mineraller açısından da zengindir. Arı zehri ayrıca insan bağışıklık yetmezliğine (HIV) karşı olağanüstü antiviral aktivite göstermiştir. Arı sokması sırasında salınan arı zehri, ilk birkaç dakika içinde sistemik toksik reaksiyonlara veya alerjik reaksiyonlara neden olur ve bu anafilaktik şoka kadar ilerleyebilir. PKOS tedavisinde arı zehrinin kullanılması önerilmeden önce hastalar üzerindeki bu tür aşırı duyarlı reaksiyonlar hesaba katılmalıdır (Ali ve ark., 2023). Tıbbi tedaviye dirençli polikistik over hastalığı olan 15 hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, laparoskopik olarak doğrudan yumurtalık stromasına 0,1 mL arı zehri enjekte edilmesinin LH, androstenedion ve testosteronda bir azalmaya neden olduğu ve ovulasyonu %75 oranında desteklediği görülmüştür. Ovulasyonu desteklenenler arasında gebelik oranı %50 olarak tespit edilmiştir. Bu yeni teknikle hiçbir komplikasyon gözlenmemiştir (Ali ve ark., 2000).

3.8.3. Arı sütü

Arıların hipofarenksinden salgılanan süt özü, temel olarak büyüyen larvaların ve yetişkin kraliçe arıların beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılan bir arı salgısıdır. Yeni bir kraliçe arı geliştirirken işçi arılar özel kraliçe hücreleri oluştururlar. Özel hücrelerdeki larvalar, olgun kraliçe morfolojisinin gelişimini kolaylaştırmak için bol miktarda süt özü ile sürekli beslenirler. Süt özünün kimyasal bileşimi, kraliçe arıların böyle bir gelişimine uygun olduğuna inanılmaktadır. Süt özünün %60-70'i su, farklı şeker formları, dicarboxylic asit ve 8-12 C atomlu nadir ve benzersiz bir tür kısa hidroksi yağ asidinden oluşmaktadır (Xue ark., 2017). Arı sütünde bulunan biyoaktif bileşiklerin çeşitliliği, PKOS'un çeşitli semptomlarını yatıştırmaya yardımcı olmaktadır (Wehbe ve ark., 2019). Arı sütü ayrıca çok çeşitli fenolik bileşikler, serbest amino asitler, karbonhidratlar, biyojenik elementler, vitaminler ve bazı biyoaktif maddelerden oluşmaktadır (Kunugi ve Mohammed Ali, 2019). Bir çalışmada dört gruba ayrılan sıçanlar 100, 200 ve 400 mg/kg/gün dozlarında arı

sütüne tabi tutulmuş ve folikülogenezde iyileşme ve yumurtalık hormonlarında artış görülmüştür (Ghanbari ve ark., 2018).

3.8.4. Propolis

Bal arıları tarafından üretilen mumsu bir madde olan propolis, antioksidan özellikleri nedeniyle öne çıkmaktadır. Propolis, bal arılarının salgılar ve tomurcuklar dahil olmak üzere farklı kısımlardan bitki maddeleri toplayarak ürettiği mumsu bir malzemedir. Genel olarak arılar, kovanları her türlü dış istilacıardan ve aşırı çevre koşullarından korumak ve sırasıyla kovanlarını onarmak için koruyucu ve yapıcı bir madde olarak propolis kullanırlar. Ancak propolisin insan sağlığı üzerinde pek çok yararlı etkisinin olduğu bilinmektedir. Propolis, mumlar, reçine, polen, uçucu yağlar ve diğer organik bileşiklerden oluşmaktadır. Propolis, fenolikler, benzoik asitler ve türevleri, sinamik asit ve türevleri, sinamik alkol, triterpen ve seskiterpen hidrokarbonları, benzaldehit türevleri, diğer asitler ve ilgili türevler, ketonlar, alkoller ve heteroaromatik bileşikler, terpen ve seskiterpen alkoller ve türevleri, alifatik hidrokarbonlar, biyojenik elementler, steroid hidrokarbonlar ve steroller, amino asitler ve şekerler gibi çeşitli kimyasal bileşikleri içermektedir (Ali ve ark., 2023). Propolis, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antitümöral ve antidiyabetik aktiviteleri ile bilinir (Wagh, 2013). PKOS'lu sıçanlarda propolisin etkisini anlamak için bir çalışma yapılmış ve PKOS'lu sıçanlarda 50 ve 150 mg/kg propolisin p53 ekspresyonu, yumurtalık folikülogenezi, serum progesteron ve LH düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deney hayvanları dört farklı gruba ayrılmış ve 21 gün boyunca letrozol ile uyarılmıştır. Uyarılmadan sonra 21 gün boyunca hiçbir müdahale yapılmamış, sonrasında ise bir gruba 10 gün boyunca propolis uygulanmıştır. Propolis uygulanan grup, tedavi edilmeyen gruba kıyasla kistik folikül sayısında önemli bir azalma göstermiştir. Ayrıca propolis ile tedavi edilen gruptaki LH seviyesi önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak dolaşımdaki P seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca hiçbir grupta p53 immünreaktivitesi görülmemiştir. Çalışmada, düşük propolis konsantrasyonlarının PKOS'ta hormonal profili ve p53 ekspresyonunu tamamen iyileştiremeyeceği sonucuna varılmıştır ancak bu konsantrasyonlar yumurtalık foliküler hücre yapısını başarıyla kontrol edebilir (Sapmaz ve ark., 2022).

3.8.5. Arı poleni

Arı poleni, işçi arılar tarafından toplanarak arı ekmeği ve özel bir enzim ile karıştırılarak yüksek besin değerine sahip ambrosia adı verilen arı sütü üretmek için kullanılır. Bu, işçi arı tarafından toplanan çiçek polenidir ve aynı zamanda kovadaki birincil besin kaynağıdır. Arı poleni, belirgin biyoaktivitelere sahip çeşitli bitki bazlı bileşiklerden oluşur. Aynı zamanda mükemmel bir fonksiyonel gıda maddesi olarak kabul edilmektedir. Arı poleni önemli amino asitler, proteinler, karbonhidratlar ve şekerler (esas olarak fruktoz ve glikoz), lipitler (linoleik, γ -linoleik, arkaik ve Fosfolipitler gibi) ve yağ asitleri ve fenolik bileşikler (kateşinler, flavonoidler, fenolik dahil) gibi temel kimyasal maddeler asitler ve lökotrienler) içermektedir. Flavonoidler arasında ağırlıklı olarak quercetin, isorhamnetin, kaempferol ve türevleri bulunurken, fenolik asitler grubunda ağırlıklı olarak klorojenik asit), koenzimler ve enzimlerin yanı sıra vitaminler ve biyoaktifler (provitamin A ve vitaminler B1, B2, B6, C, D ve E ve asitler (folik, pantotenik ve nikotinik ve rutin, inositol ve biotin) bulunur (Ali ve ark., 2023). Metformin ve arı polenin birlikte ve ayrı ayrı Wistar fareleri üzerindeki etkisini anlamaya yönelik yapılan bir çalışmada bu sıçanlara tek başına veya kombinasyon halinde 50, 100 ve 200 mg/kg arı poleni ve 300 mg/kg metformin verilmiş ve sonuçlar değerlendirildiğinde, arı poleni ve metformin ile tedavi edilen PKOS grubu, preantral, antral folikül düzeylerinde artış gösterdiği ve kistik foliküller önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Çalışmada, arı polenin metformin ile sinerjistik olarak veya ayrı ayrı kullanıldığında PKOS semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Naseri ve ark., 2021).

SONUÇ

Polikistik over sendromu, hormonal dengesizlikler nedeniyle üreme sistemi sorunlarına neden olabilen sık görülen bir endokrin bozukluktur. PKOS'lu kadınların çoğunda obezitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ve kilo verme yoluyla beslenmenin yanı sıra kanıta dayalı ve sosyokültürel olarak uygun sağlıklı yaşam biçiminin de etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Beslenme davranışlarını değiştirerek, PKOS'lu kadınlar hem hastalıklarının çeşitli belirtilerini iyileştirebilir hem de yaşam kalitelerini ve gelecekteki üreme sağlıklarını olumlu yönde etkileyebilirler. PKOS olan kadınlar için beslenme planı hormon düzeylerini düzenlemeye ve insülin direncini azaltmaya yardımcı olmaktadır. Bu amaçla, düşük glisemik indeksli besinler tüketmek önemlidir. Baklagiller gibi protein ve lif açısından zengin gıdalar tokluk hissini artırır ve aşırı yeme ihtimalini azaltır. Ayrıca, trans

yağlar ve doymuş yağlar yerine tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar tüketmek kalp sağlığına yardımcı olmaktadır. PKOS'lu kadınların diyetlerinde yeterli miktarda vitamin ve mineral almaları da önemlidir. Magnezyum, çinko, selenyum, B vitamini, D vitamini ve omega-3 yağ asitleri hormon sağlığı için önemli olup, bu besinlerin yeterli miktarda alınması sağlanmalıdır. PKOS olan kadınlar için sağlıklı bir diyet belirtilerin kontrol altına alınmasına yardımcı olur ve yaşam kalitelerini artırır. Bu nedenle, beslenme davranışlarını değiştirerek ve sağlıklı bir yaşam biçimi benimseyerek, PKOS'lu kadınlar hastalıklarının etkilerini azaltabilir ve daha sağlıklı bir hayat sürebilirler.

Sonuç olarak, bu bölümde PKOS ve beslenme arasındaki ilişki ele alınmış ve PKOS olan kadınlar için sağlıklı bir beslenme planının nasıl oluşturulacağına dair bilgi verilmiştir. Sağlıklı bir diyet, hormon düzeylerini ve insülin direncini kontrol altında tutarak PKOS belirtilerinin yönetimine yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Achard C, Theirs J (1921). Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycotique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med*, 86, 51-83.
- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS (1985). Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*, 2(8469-70), 1375-1379. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92552-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92552-8)
- Ahuja A, Ahuja V (2010). Apitherapy - a sweet approach to dental diseases - part I: honey. *J Adv Dent Res.*, 1.
- Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A (2022). Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome. *Adv Nutr*, 13(4), 1243–1266. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab141>
- Ali FM, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-tobge A (2000). Value of color Doppler ultrasound and hormonal assays in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 96(4), 593-596. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00599-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00599-8)
- Ali A, Paramanya A, Poojari P, Arslan-Acaroz D, Acaroz U, Kostić AŽ (2023). The utilization of bee products as a holistic approach to managing polycystic ovarian syndrome-related infertility. *Nutrients*, 15(5), 1165. <https://doi.org/10.3390/nu15051165>
- Alwahab UA, Pantalone KM, Burguera B (2018). A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: a case series. *AACE Clin Case Rep*, 4(5), 427-431.
- Anonim (2022). *Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Ankara. ISBN: 978-605-66410-9-1
- Aydos A, Öztemur Y, Gür Dedeoğlu B (2016). Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 73(1), 81 - 88.
- Azhar A, Syed MA, Ashraf M, Malick A, Riffat S, Rehman R (2023). Vitamin D status and its relationship with oxidative stress markers in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 36(1), 331-335. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2023.36.1.SP.331-335.1>
- Azziz R (2007). *The polycystic ovary syndrome: current concepts on pathogenesis and clinical care*. Boston, MA: Springer US. <https://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-69248-7>

- Badawy A, Elnashar A (2011). Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*, 3(1), 25–35.
- Bahmani F, Karamali M, Shakeri H, Asemi Z (2014). The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol*, 81(4), 582–587. <https://doi.org/10.1111/cen.12451>
- Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S (2015). Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med*, 15 Suppl 6, 72–76. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-6-s72>
- Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G, Colao A, Savastano S (2019). Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Nutrients*, 11(10), 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>
- Barrea L, Verde L, Vetrani C, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G (2022). Chronotype: a tool to screen eating habits in polycystic ovary syndrome?. *Nutrients*, 14(5), 955. <https://doi.org/10.3390/nu14050955>
- Barrea L, Verde L, Camajani E, Cernea S, Frias-Toral E, Lamabadusuriya D, Ceriani F, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G (2023). Ketogenic diet as medical prescription in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Nutr Rep*, 12(1), 56–64. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00456-1>
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 20(5), 748–758. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu012>
- Baysal A (1996). Sağlıklı beslenme ve Akdeniz diyeti. *Bes Diy Derg*, 25(1), 21-29.
- Begum S, Alam I, Miraj S, Jan A, Shah S, Ali F, Zeb F (2023). Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and low glycemic diet - an updated review of literature. *J Food Diet Res*, 3(1), 1-4. <https://doi.org/10.48165/jfdr.2023.3.1.1>
- Bozkırlı E, Bakiner OS, Ertorer E, Anafiroglu I, Tutuncu NB, Demirag NG (2015). Insulin resistance in non-obese polycystic ovary syndrome

- subjects and relation with family history of diabetes mellitus. *Turk J Endocrinol Metab*, 19, 55-59. <https://doi.org/10.4274/tjem.2761>
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP (2016). Management of obesity. *Lancet*, 387(10031), 1947-1956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
- Bulut MM, Bozkurt S, Yabacı A, Yücesan E (2022). Tıp fakültesi öğrencilerinin metabolik sendrom farkındalık düzeylerinin incelenmesi. *Acta Med Nicomedia*, 5(2), 56-60.
- Burnatowska E, Wikarek A, Oboza P, Ogarek N, Glinianowicz M, Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M (2023). Emotional eating and binge eating disorders and night eating syndrome in polycystic ovary syndrome-a vicious circle of disease: a systematic review. *Nutrients*, 15(2), 295. <https://doi.org/10.3390/nu15020295>
- Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, Gregorio, C, De Giuseppe R, Bosetti A, Di Profio E, Zuccotti G (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
- Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS (2023). Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, 58, 101882. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>
- Chereau A (1844). *Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires*. Paris, France: Fortin, Masson and Cie. (9-3.e1).
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 19(3), 398-405. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60175-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60175-7)
- Chudzicka-Strugała I, Gołębiowska I, Banaszewska B, Brudecki G, Zwoździak B (2022). The role of individually selected diets in obese women with PCOS-a review. *Nutrients*, 14(21), 4555. <https://doi.org/10.3390/nu14214555>
- Cojocar M (2020). Intestinal microbiota in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Sexol*, 3(1).
- Corrie L, Awasthi A, Kaur J, Vishwas S, Gulati M, Kaur IP, Gupta G, Kommineni N, Dua K, Singh SK (2023). Interplay of gut microbiota in polycystic ovarian syndrome: role of gut microbiota, mechanistic

- pathways and potential treatment strategies. *Pharmaceuticals*, 16(2), 197. <https://doi.org/10.3390/ph16020197>
- Coskun A, Arıkan T, Kilinc M, Arıkan DC, Ekerbicer HC (2013). Plasma selenium levels in Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 168(2), 183-186.
- Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, Blackmore R, Naderpoor N, Bennett C, Ee C, Rao V, Mousa A, Alesi S, Moran L (2023). Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond diet and physical activity. *MC Endocr Disord*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-012>
- Çağlar G, Kiseli M, Seker R, Ozdemir E, Karadag D, Demirtas S (2015). Atherogenic dyslipidemia, subclinical atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Turk J Biochem*, 40(1), 24-30. <https://doi.org/10.5505/tjb.2015.99815>
- Çelik E (2018). *Polikistik over sendromu olan kadınlarda plazma zonulin düzeyi ile insülin direnci, depresyon ve beslenme durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Çolak B, Çiftçi S (2022). Polikistik over sendromunda yeme bozuklukları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 31(1), 113-119. DOI: 10.34108/eujhs.895085
- Damsgaard CT, Biloft-Jensen A, Tetens I, Michaelsen KF, Lind MV, Astrup A, Landberg R (2017). Whole-grain intake, reflected by dietary records and biomarkers, is inversely associated with circulating insulin and other cardiometabolic markers in 8- to 11-year-old children. *J. Nutr.*, 147(5), 816–824. <https://doi.org/10.3945/jn.116.244624>
- Dashti S, Abdul Hamid H, Mohamad Saini S, Tusimin M, Ismail M, Jafarzadeh Esfehiani A, Ching SM, Lee KW, Ismail N, Wong JL, Abdul Latiff L (2022). A randomised controlled trial on the effects of a structural education module among women with polycystic ovarian syndrome on nutrition and physical activity changes. *BMC Women's Health*, 22(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01861-4>
- Değirmencioğlu S (2007). *Polikistik over sendromunda TNF-alfa (-308), interlökin-6 (-174) ve interlökin-10 (-1082) gen polimorfizmi*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R (2006). Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 85(3), 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.045>
- Dönmez Atılgan ZT (2016). *Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (naykh) görülen ve görülmeyen polikistik over sendromlu (PKOS) bireylerde insülin direnci ile serum d vitamini düzeyi ve beslenme durumu arasındaki ilişki*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dumesic DA, Lobo RA (2013). Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 78(8), 782–785. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
- Ferriman D, Gallwey JD (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 21, 1440–1447. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
- Freeman AM, Pennings N (2022). *Insulin resistance*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Galletly C, Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R (2007). Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Appetite*, 49(3), 590-593
- Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Cavazza C, Pagotta U (2006). Treatment with flutamide, metformin and their combination added to a hypocaloric diet in over-weight obese women with PCOS: a randomised, 12- month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, (91), 3970–80
- Ghanbari E, Khazaei MR, Khazaei M, Nejati V (2018). Royal jelly promotes ovarian follicles growth and increases steroid hormones in immature rats. *Int J Fertil Steril*, 11(4), 263–269. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5156>
- Glintborg D, Kolster ND, Ravn P, Andersen MS (2022). Prospective risk of type 2 diabetes in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Biomedicines*, 10(6), 1455. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061455>
- Goncagül G, Günaydın E (2020). *Sağlık Bilimleri Alanında Güncel Araştırmalar*. Ankara: Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık Reklam San Ve Tic. Ltd., 97-115. ISBN: 978-625-7680-01-1
- González F, Considine RV, Abdelhadi OA, Acton AJ (2019). Oxidative stress in response to saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and

- hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(11), 5360–5371. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00987>
- González F, Considine RV, Abdelhadi OA, Xue J, Acton AJ (2021). Saturated fat ingestion stimulates proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 321(5), 689-701. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00213.2021>
- Gower AB, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA Granger WM, Goss AM, Bates BW (2009). Favourable metabolic effects of a eucaloric lower carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endoc*, 79(4), 550-7.
- Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Huddleston HG (2020). Obesity and depression are risk factors for future eating disorder-related attitudes and behaviors in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 113(5), 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.016>
- Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, Zhang Y, Ma C, Ding J, Hua K (2022). Gut and vaginal microbiomes in PCOS: implications for women's health. *Front. Endocrinol*, 13:808508. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.808508>
- Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, Tang L (2016). Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PloS one*, 11(4), e0153196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153196>
- Gupta P, Agrawal S, Agarwal A, Pandey A, Kumar N, Ali W (2022). Comparison of endocrine and metabolic profile of obese and lean PCOS women with infertility. *Int J Infertil Fetal Med*, 13(3).
- Gün Kakaşçı Ç, Coşkun Potur D (2022). Evaluation of menstrual irregularities and dysmenorrhea in university students. *Turk J Sci Health*, 3(3), 266-273. DOI: 10.51972/tfsd.1138859
- Gündüz KY (2016). *Obezite tanısı almış kadınların obezite dereceleri ile problemleri yeme davranışları arasındaki ilişki*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Güzelce Çalışkan E (2018). *PKOS tanısı olan obez ve obez olmayan hastaların klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm tablosuna bağlı olarak kas kuvveti, kas kalitesi ve toplam vücut yağ dağılımındaki değişimlerin obez ve obez olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara.
- Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F, Ekramzadeh M (2022). Health system-related needs for healthy nutritional behaviors in adolescent girls with

- polycystic ovary syndrome (PCOS): a qualitative study in Iran. *BMC Health Serv Res*, 22(1), 998. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08334-2>
- Haoula Z, Salman M, Atiomo W (2012). Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (Oxford, England), 27(5), 1327–1331. <https://doi.org/10.1093/humrep/des042>
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W (2003). Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* (London, England), 361(9371), 1810–1812. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13409-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13409-5)
- Hasanova F (2017). *Polikistik over sendromlu hastalarda yeme bozukluğu, benlik saygısı, depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul.
- Holm NS, Glinthborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P (2012). The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91(10), 1173–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01458.x>
- İnalkaç S, Arslantaş H (2018). Duygusal yeme. *AKTD.*, 27(1), 70-82. doi:10.17827/aktd.336860.
- Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z (2018). The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*, 11(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1>
- Jeanes YM, Reeves S, Gibson EL, Piggott C, May VA, Hart KH (2016). Binge eating behaviours and food cravings in women with polycystic ovary syndrome. *Appetite*, 109, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.010>
- Jiang NX, Li XL (2022). The disorders of endometrial receptivity in PCOS and its mechanisms. *Reprod Sci* (Thousand Oaks, Calif.), 29(9), 2465–2476. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00629-9>
- Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI (2023). Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: a meta analysis. *Oncol Lett*, 25(4), 168. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13754>
- Kalgaonkar S, Almario RU, Gurusinge D, Garamendi EM, Buchan W, Kim K, Karakas SE (2011). Differential effects of walnuts vs almonds on

- improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *Eur J Clin Nutr*, 65(3), 386–393. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.266>
- Kamali Z, Ziaei S, Kazemnejad A, Movahedinejad M (2023). The relationship between insulin resistance and micronutrient intake in polycystic ovary syndrome subtypes. *JNFS*, 8(1), 83-93.
- Kaplan N (2014). *Erzurum ili merkezi adolesanlarda hirsutizm prevalansı ve modifiye Ferriman Gallwey Skalasının kullanımı*. Uzmanlık Tezi, T.C. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum
- Karimi E, Heshmati J, Shirzad N, Vesali S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Moini A, Sepidarkish M (2020). The effect of synbiotics supplementation on anthropometric indicators and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Lipids Health Dis*, 19(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01244-4>
- Karkera S, Agard E, Sankova L (2023). The clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the treatment options. *Eur J Biol Med Sci Res*, 11(1), 57-91.
- Kazemi M, McBreairty LE, Chizen DR, Pierson RA, Chilibeck PD, Zello GA (2018). A comparison of a pulse-based diet and the therapeutic lifestyle changes diet in combination with exercise and health counselling on the cardio-metabolic risk profile in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Nutrients*, 10(10), 1387. <https://doi.org/10.3390/nu10101387>
- Kılıç D, Güler T, Alataş E (2020). 2018 Uluslararası kanıta dayalı polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. *Pam Tıp Derg*, 13, 453-461.
- Köroğlu E (2020). *Yeme bozuklukları*. Klinik Psikiyatri, Esenkal Yayıncılık 2, 363-371.
- Kunugi, Mohammed Ali (2019). Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: from animal models to humans. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(19), 4662. <https://doi.org/10.3390/ijms20194662>
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 18(6), 618–637. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms030>
- Lingaih S, Arffman RK, Morin-Papunen L, Tapanainen JS, Piltonen TT (2021). Markers of gastrointestinal permeability and dysbiosis in premenopausal women with PCOS: a case–control study. *BMJ Open*, 11(4), e045324. doi:10.1136/bmjopen-2020-045324

- Malhi GS, Mann JJ (2018). Depression. *Lancet* (London, England), 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Mammadova G (2017). *Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınlarda bağırsak mikrobiyota üyelerinden Prevotella melaninogenica, Ruminococcus torques ve Clostridium difficile karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
- Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC (2010). Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 92(1), 83–92. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29261>
- Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC (2005). The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr. Metab.*, 2, 35. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-35>
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2), CD007506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub2>
- Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R (2020). The Association between vitamin D and anti-müllerian hormone: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(6), 1567. <https://doi.org/10.3390/nu12061567>
- Mumusoglu S, Yildiz BO (2020). Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.*, 12, 66–71.
- Muscogiuri G, Policola C, Prioleta A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, Giaccari A (2012). Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS?. *Clin. Nutr.*, 31(4), 476–480. doi:10.1016/j.clnu.2011.12.010
- Najjar SM, Caprio S, Gastaldelli A (2023). Insulin clearance in health and disease. *Annu. Rev. Physiol.*, 85, 363–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031622-043133>
- Naseri L, Khazaei MR, Khazaei M (2021). Synergic effect of bee pollen and metformin on proliferation and apoptosis of granulosa cells: rat model of polycystic ovary syndrome. *J. Food Biochem.*, 31(4), 476-480. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13635>
- Nasri K, Jamilian M, Rahmani E, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Asemi Z (2018). The effects of synbiotic supplementation on hormonal status,

- biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Endocr. Disord.*, 18(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0248-0>
- NIH-National Institutes of Health (2012). *Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome: final report*. <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf> (Erişim Tarihi: 24.05.2023)
- Onat T, Göçmen AY (2020). Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/ yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı. *J Health Sci Med*, 3(3), 256-261.
- Oruç Ö (2022). *Pkos modeli oluşturulmuş sıçanlarda adjuvanların endometrial reseptivite ve infertilite üzerine etkileri*. Uzmanlık Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa.
- Özberk D, Kutlu R, Görkemli H (2019). Hirsutizmi olan kadınlarda tanı, insülin direnci ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki. *Cukurova Med J*, 44, 72-79. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/cumj/issue/42403/447383>
- Özdemir E, Kaplan S, Küçük S (2022). The correlation between mother-infant bonding and postpartum depression in women with a history of infertility. *BAUN Health Sci J*, 11(3), 403-410. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1029908>
- Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Muscogiuri G, Fornaciari E, Orio F, Tolino A, Colao A, La Sala GB, Zullo F (2014). Lipid profile in nonobese pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *Steroids*, 88, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.005>
- Pamuk G, Pamuk BÖ, Can H (2015). İnfertilite ve Psikiyatrik Bozukluklar. *J. Turk. Fam. Physician*, 6(1), 47-55.
- Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M (2020). Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med.*, 18(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>
- Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, Gersh, FL (2022). Polycystic ovary syndrome: an evolutionary adaptation to lifestyle and the environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(3), 1336. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031336>
- Phelan N, O'Conner A, Tun TK, Correia N, Boran G, Roche HM (2011). Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in

- young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 93(3), 652-662
- Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altshuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J, Korenman SG (2003). Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J. Affect. Disord.*, 74(3), 299–304. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00117-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00117-9)
- Rasgon NL, Kenna HA (2005). Insulin resistance in depressive disorders and alzheimer's disease: revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol. Aging*, 26(1), 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.004>
- Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV (2023). *Polycystic ovarian disease*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555898/>
- Razavi M, Jamilian M, Kashan ZF, Heidar Z, Mohseni M, Ghandi Y, Bagherian T, Asemi Z (2016). Selenium supplementation and the effects on reproductive outcomes, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab. Res.*, 48(3), 185-190.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr. Rev.*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- Saadati N, Haidair F, Barati M, Nikbakht R, Mirmomeni G, Rahim F (2021). The effect of low glycemic index diet on the reproductive and clinical profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. (7)11, E08338, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08338>
- Sapmaz T, Sevgin K, Topkaraoglu S, Tekayev M, Gumuskaya F, Efendic F, Pence ME, Aktas S, Hekimoglu G, Irkorucu O (2022). Propolis protects ovarian follicular reserve and maintains the ovary against polycystic ovary syndrome (PCOS) by attenuating degeneration of zona pellucida and fibrous tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 636, 2, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.098>
- Sarıyer ET, Aksu BM (2021). Polikistik over sendromu ve ağırlık yönetimi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *SDÜSBED*, 12(2), 241-249. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.854552>

- Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H (2020). Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105(10), 3346–3360. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>
- Sharma V, Sharma A, Sharma A, Guleria R, Deshmukh R (2016). Depression: an immuno-inflammatory cascade. *AKTD.*, 25(2), 223-240.
- Sharma A, Welt CK (2021). Practical approach to hyperandrogenism in women. *Med Clin North Am*, 105(6), 1099–1116. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Sim IK, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID (2014). Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes*, 4(2), 61–68. <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
- Stein IF, Leventhal ML (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29(2), 181-191. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6)
- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL (1981). Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*, 9(5), 257-260. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870090504>
- Szczuko M, Zapalowska-Chwyć M, Drozd R (2019). A low glyceimic index decreases inflammation by increasing the concentration of uric acid and the activity of glutathione peroxidase (GPx3) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Molecules*, 24(8), 1508. <https://doi.org/10.3390/molecules24081508>
- Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, Verbanac D, Saso L (2021). Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome-narrative review. *Nutrients*, 13(7), 2452. <https://doi.org/10.3390/nu13072452>
- Sze KYP, Lee EKP, Chan RHW, Kim JH (2021). Prevalence of negative emotional eating and its associated psychosocial factors among urban Chinese undergraduates in Hong Kong: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 21, 583 <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10531-3>
- Şahin L, Aygün BK (2013). Adolesanda polikistik over sendromu. *Firat Tıp Derg.*, 18(2), 66-74. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/firattip/issue/6341/84577>
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH (2006). Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with

- polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum. Reprod.*, 21(1), 80–89. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei311>
- Tay CT, Teede HJ, Hill B, Loxton Deborah, Joham AE (2019). Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertil. Steril.*, (112)2, 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.027>
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 110(3), 364. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
- Tekiş İZ, Dokuyucu R, Üstün İ, Gökçe C, Çelik M, Serarslan G, Uçar E, Dolapçioğlu K, Öztürk H, Davran R, Ertekin F, Rızaoğlu H, Kaya H (2014). Hirsutizm nedeniyle başvuran hastaların tanısal açıdan değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest*, 5(1), 69-75. DOI: 10.5799/ahinjs.01.2014.01.0362
- Thackray VG (2019). Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, (30)1, 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.11.001>
- Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH, Chattha AJ (2020). Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 92, 338– 349. <https://doi.org/10.1111/cen.14153>
- Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R (2023). *Physiology, menstrual cycle*. In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
- Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD (2008). The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):33 70–80
- Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, Thackray VG (2018). Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab.*, 103(4), 1502–1511.
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
- Tremellen K, Pearce K (2012). Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA) – a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med. Hypotheses*, 79, 104–112.
- Uçar T, Derya Y, Taşhan ST (2015). Üniversite öğrencilerinde menstrual düzensizlik durumu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *TAF Prev Med Bull*, (14)3, 215-221.
- Wagh VD (2013). "Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials". *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.*, (2013)11, ID 308249.
<https://doi.org/10.1155/2013/308249>
- Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier JM, Fajloun Z (2019). Bee venom: overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24(16), 2997. doi:10.3390/molecules24162997
- WHO- World Health Organization (1986). *Ottawa Charter for Health Promotion*. Geneva.
- Xue X, Wu L, Wang K (2017). *Chemical Composition of Royal Jelly*. In: Alvarez-Suarez, J. (eds), *Bee Products - Chemical and Biological Properties*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1_8
- Yıldırım Saral N (2007). *Polikistik over sendromunda endotel fonksiyonunun bazı biyokimyasal parametreler ile incelenmesi [Evaluation of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome by some biochemical parameters]*. Uzmanlık tezi, İstanbul
- Yılmaz HK, Derya İpek K (2021). Probiyotikler ve kadın sağlığı üzerine etkileri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (23), 518-523. DOI: 10.31590/ejosat.827669
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y (2019). A New approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota. *J Am Coll Nutr*, 39(4), 371–382.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1657515>
- Zawadski JK, Dunaif A (1992). *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach*. In A. Dunaif. (Ed.), *The Polycystic Ovary Syndrome* (pp. 377–384). Cambridge, MA: Blackwell Scientific.
- Zhang Y, Qu Z, Lu T, Shao X, Cai M, Dilimulati D, Qu S (2023). Effects of a dulaglutide plus calorie-restricted diet versus a calorie-restricted diet on visceral fat and metabolic profiles in women with polycystic ovary

syndrome: a randomized controlled trial. *Nutrients*, 15(3), 556.
doi:10.3390/nu15030556

Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X (2020). Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *GebFra*, 80(02), 161-171 DOI: 10.1055/a-1081-2036

Zhu Q, Zhou H, Zhang A, Gao R, Yang S, Zhao C, Wang Y, Hu J, Goswami R, Gong L, Li Q (2016). Serum LBP is associated with insulin resistance in women with PCOS. *PloS one*, 11(1), e0145337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145337>.

BÖLÜM 8
PEYRONİE HASTALIĞI
Op. Dr. Metin KILIÇ¹

¹ S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
kilicmetin@hotmail.com ORCID ID: 0000-0003-4255-731X

GİRİŞ

Peyronie hastalığı (PH), ilk defa Fransız cerrah François Gigot de la Peyronie tarafından 1743 yılında tanımlanmıştır (Chung ve diğerleri, 2016). PH, genellikle ağrılı ereksiyon, eşlik eden penis shaftında fibrotik alan ve eğrilik ile karakterizedir. Etiyolojisi belirsiz olan bu durumu tedavi etmek için yıllardır çeşitli medikal ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavi girişimlerinin sayısı ve çeşitliliği, göreceli olarak etkili olmamalarının bir kanıtı olarak gözükmemektedir (Amin ve diğerleri, 2015; Gabrielsen, 2020). PH, genellikle penisin tunika albugineasında palpabl bir fibroz alanı ile ilişkilidir. Eğrilik genellikle penis ereksiyon halindeyken belirgindir, ancak bazen penis flask evredeyken de fark edilebilir. Penil plak olarak bilinen fibrotik bölgenin sertliği değişkendir ve bazen kalsifiye olabilir.

1.EPIDEMİYOLOJİ

Peyronie hastalığı (PH) ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlıdır. PH prevalansının %3-9 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Chung ve diğerleri, 2016). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, ABD'de kesin ve olası PH vakalarının prevalansının sırasıyla %0,7 ve %11 olduğunu göstermiştir, bu da PH'nin yetersiz teşhis edilen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (Stuntz, 2016). Peyronie hastalığı genellikle tipik başlangıç yaşı 50-60 olan yaşlı erkeklerdir ve insidansı 50 yaşından sonra artar. Araştırılan diğer bir ilişkili durum diabetes mellitustur (DM). Bazı çalışmalar DM varlığında prevalansın %33,2'ye kadar çıktığını göstermektedir (Bjekic ve diğerleri, 2006).

2.PATOFİZYOLOJİ

Diyabet hastalığının, Peyronie insidansını arttırdığı mekanizma, cinsel ilişki sırasında oluşan mikrotravmalardan sonra dokunun yeniden onarımı sürecinde oluşan doku değişikliğinin indüksiyonu gibi görünmektedir. Buna ek olarak, penisi cinsel ilişki sırasında daha az sert ve travmaya daha duyarlı hale getiren erektil disfonksiyon hastalığında risk artmaktadır. Testosteron eksikliği, prostat kanseri ve radikal prostatektomi ilişkili diğer durumlardır (Mulhall ve diğerleri, 2006). Peyronie hastalığı, elin palmar fasyasını etkileyen ve PH %10-20'sinde görülebilen Dupuytren hastalığı ve ayağın plantar aponevrozu etkileyen Ledderhose hastalığı gibi diğer eşzamanlı sistemik kollajen bozukluklarıyla da ilişkili olabilir (Amin ve diğerleri, 2016; Mulhall ve diğerleri, 2006).

Hastalığın akut ve kronik olmak üzere iki evresi vardır (Ralph ve diğerleri, 2010). Akut evre, ağrılı ereksiyonlar ve penisin tunikasında palpabl

bir nodül veya plak ile ilişkili olabilen aktif inflamatuvar fazdır. Bu evrede her zaman olmamakla birlikte peniste eğriliğin gelişmeye başladığı dönemdir. İkinci evre, hastalığın ve penil deformitenin stabilizasyonu ile kalsifiye olabilen sert, elle tutulur plakların görüldüğü kronik fazdır. Genel olarak, penil deformite PH'nın en yaygın ilk semptomudur (%52-94). Ağrı, hastalığın erken evrelerinde hastaların %20-70'inde ortaya çıkan, PH'nın en sık görülen ikinci semptomudur (Pryor ve diğerleri, 2002). Ağrı, erkeklerin %90'ında, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 12 ayda zamanla düzelme eğilimindedir (Mulhall ve diğerleri, 2006; Gelbard ve diğerleri 1990).

3.TANI

Hastalığın tanısı için genellikle anamnez ve fizik muayene yeterlidir. İlk değerlendirmenin amacı, hastalığın ne zaman nasıl başladığı, başlangıç semptomları ve ağrının eşlik edip etmediğidir. Hastaların en sık şikayetçi olduğu semptomlar penil kurtatür, ağrı ve peniste kısılmadır. Hastaların peyronie hastalığından önceki ve mevcut erektil fonksiyonları ile sigara, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, otoimmün hasarlıklar, psikolojik faktörler gibi başka sebepler açısından da değerlendirilmelidir. Hastalar penil kurtatürün ereksiyon esnasındaki yönü ve derecesi açısından sorgulanmalıdır. Yine hastalığa özgü Peyronie hastalığı anketi [PDQ], psikolojik ve fiziksel semptomlar, penis ağrısı ve eşlik eden semptomların değerlendirildiği bir formda kullanılabilir (Hellstrom ve diğerleri, 2013). Semptom süresinin kısa olması, ereksiyonda ağrı veya yakın zamanda penis deformitesinde değişiklik olan hastalar aktif hastalık olarak değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede en önemli kısım penis muayenesi oluşturur. Gerilmiş veya erekte penis uzunluğunun ölçülmesi önemlidir, çünkü sonraki tedavi kararları ve potansiyel medikolegal sonuçlar üzerinde bir etkisi olabilir. Plağın lokalizasyonu ve büyüklüğü belirlenir. Plak boyutu ile eğrilik derecesi arasında bir ilişki yoktur (Bekos ve diğerleri, 2008). Dupuytren kontraktürünü veya plantar fasyadaki Ledderhosen skarını tespit etmek için eller ve ayaklar muayene edilir (Mulhall ve diğerleri, 2006). Ereksiyon ile penil eğriliğin objektif bir değerlendirmesi zorunludur. Bu değerlendirmeyi bir vakum destekli ereksiyon cihazıyla veya vazoaktif ajanların intrakavernozal enjeksiyonuyla veya evde doğal ereksiyon esnasında (önerilen) penisin fotoğraflanmasıyla elde edilebilir. Ancak hastanın cinsel olarak uyarıldığında oluşan benzer veya daha iyi bir ereksiyon indükleyebildiği için intrakavernozal enjeksiyon yönteminin daha üstün olduğu öne sürülmüştür. Erektile fonksiyon, uluslararası erektil işlev formu (IIEF) kullanılarak

değerlendirilebilir (Nguyen ve diğerleri, 2017). PH'nda erektil disfonksiyon yaygındır ve %30-70,6 oranında görülür (Gholami ve diğerleri, 2003; Kadioglu ve diğerleri, 2000).

Radyolojik olarak plak boyutunun ultrasonografi ile ölçümü hatalı sonuçlara neden olabilmekte ancak plağın varlığını, kalsifiye olup olmadığını ve yerini değerlendirmek için yardımcı olabilir (McCauley ve diğerleri, 2020; Porst ve diğerleri, 2010). Penil Doppler US, penil hemodinami ve ED etiyojisinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (Kadioglu ve diğerleri, 2000). Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans görüntüleme eğriliğın tanısında sınırlı bir role sahiptir ve rutin olarak önerilmemektedir.

Peyronie hastalığı için laboratuvarında spesifik bir kan testi mevcut değildir.

4.TEDAVİ

Peyronie hastalığın tedavisi konservatif ve cerrahi tedavi olarak iki ana gruba ayrılır. Konservatif tedavide oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon, şok dalgası tedavisi (SWT) ve topikal tedaviler tedavi seçenekleri arasındadır.

4.1.Oral tedaviler

PH konservatif tedavisinde çok çeşitli oral farmakoterapotik ajanlar kullanılmıştır ve bu farmakoterapotik ajanlara ilişkin çalışmaların sonuçları genellikle çelişkilidir. Avrupa üroloji derneği (EAU) kılavuzlarında pentoksifilin, E vitamini, tamoksifen, prokarbazin, potasyum paraaminobenzoat (potaba), omega-3 yağ asitleri veya E vitamini ve L-karnitin kombinasyonu dahil olmak üzere birçok ilaç kullanılmıştır. Ancak plasebo kontrollü çalışmalarda eğriliğe klinik olarak anlamlı bir iyileşmeye yol açan hiçbir oral ajan gösterilmemiştir. Sonuç olarak, PH ile ilgili Amerika Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu tarafından önerilen tek oral ilaç, ağrıyı azaltmak için nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardır (NSAID) (Da Silva ve diğerleri, 2022).

4.1.1.Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, ilk olarak 2003 yılında, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β 1'in inhibisyonu yoluyla kollajen birikimini azaltmak ve apoptozu artırmak için PH tedavisinde önerildi. Yapılan çalışmalarda bu ajanlardan Tadalafilin kontrol grubuna kıyasla eğriliğın azalmasında ve septal skarların yeniden şekillendirmesinde yardımcı olduğu ve sildenafilin ise erektil fonksiyonları ve ağrıyı iyileştirebildiği gösterilmiştir (Ozturk ve diğerleri, 2014).

4.1.2. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar

Aktif evre PH'deki hastalara penil ağrıyı azaltmak için nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) önerilebilir.

4.2. İntralezyonel tedaviler

Farmakolojik olarak aktif bir ajanın doğrudan penis plaklarına enjeksiyonu diğer bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntemin en önemli avantajı plak içine ilacın daha yüksek konsantrasyonları verilebilmesine imkân sağlamaktadır. Ancak özellikle yoğun veya kalsifiye bir plak mevcut olduğunda, bileşiğin hedef alana verilmesi zor olabilmektedir.

4.2.1. Kalsiyum kanal antagonistleri

Lezyon içi kalsiyum kanal antagonisti olan Verapamil veya Nikardipin gibi ilaçlar kollajenaz aktivitesini artırarak ve aynı zamanda kollajen üretimini azaltarak fibroblast metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (Alizadeh ve diğerleri, 2014). PH ile ilgili dört prospektif çalışmasını içeren sistematik bir incelemede, verapamil penis eğriliğini, plak boyutunu ve penis ağrısını iyileştirmiştir (Müller ve Mulhall, 2009; Russell ve diğerleri, 2007). Farklı tedavi protokollerinin kullanılması ve sonuçların çelişkili olması nedeniyle rutin tedavi seçeneği olarak kullanımı halen tartışmalıdır (Alizadeh ve diğerleri, 2014; Müller ve Mulhall, 2009; Russell ve diğerleri, 2007).

4.2.2. Kollajenazlar

PH tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç olan kolajenaz Clostridium histolyticum (CCH), C. histolyticum bakterisi tarafından üretilir ve bağ dokularında kollajen tip I ve III'ü seçici olarak bozar ve gerilemesine sebep olur. Orijinal tedavi protokolü, dört sıklusa kadar, her 6 haftada bir 24-72 saat arayla 0,58 mg CCH'nin iki enjeksiyonundan oluşur. Değiştirilmiş protokoller üzerinde çalışılıyor ancak optimize edilmiş dozaj konusunda hala bir fikir birliği yoktur (Gelbard ve diğerleri, 2013).

Kollajenazların etkinlik ve güvenliğini değerlendiren IMPRESS (Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies) 1 ve 2 çalışmalarında kurvatürde ortalama iyileşme %34 oranında izlenirken, plasebo grubunda %18,2 olarak saptanmıştır. Hasta seçim kriterleri net olmamakla birlikte en fazla faydayı, eğriliğin 30° ile 60° arasında olan, hastalık süresinin >12 aydan uzun olan, cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan

(IIEF>17) ve plakta kalsifikasyon olmayan hastalar görmektedir (Masterson ve diğerleri, 2019).

4.2.3.İnterferon alfa-2b

İnterferon a-2b'nin (IFN-a2b) fibroblast proliferasyonu, ekstraselüler matriks üretimini ve fibroblastlar tarafından kollajen üretimini azalttığı ve PH plaklarında yara iyileşme sürecini iyileştirdiği in vitro gösterilmiştir (Duncan ve diğerleri, 1991). IFN- α 2b plak lokalizasyonundan bağımsız olarak çoğu hastada kurvatürde $> \%20$ oranında azalma sağlar (Stewart ve diğerleri, 2015). IFN- α 2b bağlı sinüzit ve grip benzeri semptomları içeren hafif yan etkiler nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

4.2.4.Steroidler, hyaluronik asit ve botulinum toksini (botox).

Plak içine betametazon uygulamasıyla yapılan tek kör, plasebo kontrollü tek çalışmada, ereksiyon sırasında penil deformite, penil plak boyutu ve penil ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir (Cipollone ve diğerleri, 1998). Doku atrofisi, derinin incilmesi ve bağıışıklığın baskılanması olumsuz etkileridir (Desanctis ve diğerleri, 1967). Yakın zamanda yayınlanan bir randomize olmayan çalışmada akut faz PH'nda intralezyonel hyaluronik asit enjeksiyonu intralezyonel verapamil ile karşılaştırıldığında ağrı, eğrilik ve IIEF-15'te anlamlı iyileşme bildirilmiştir (Cocci ve diğerleri, 2021). PH'lı erkeklerde lezyon içi botoks enjeksiyonlarını değerlendiren tek bir çalışma olduğu için, EAU kılavuzları bu tedavileri destekleyecek güçlü bir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (Munoz-Rangel ve diğerleri, 2015).

4.2.5.PRP (platelet rich plasma)

PRP'nin PH üzerindeki etkisini araştıran deneysel bir hayvan çalışmasında, plak boyutunda herhangi bir azalma gösterilmemiştir, ancak PRP kullanımı, tip III/tip I kollajen oranı ve kollajen/düz kas oranında artışla sonuçlanmıştır (Culha ve diğerleri, 2019). EAU kılavuzlarına Peyronie hastalığı olan hastalarda PRP'nin etkisi henüz kanıtlanmamıştır ve deneysel olarak kabul edilmesi bildirilmiştir.

4.3.Topikal tedaviler

4.3.1.Topikal verapamil and H-100 jel

Topikal tedavi olarak verapamil, H-100 Jel (nikardipin, süperoksit dismutaz ve emu yağı içeren bir bileşik) veya steroidler kullanılabilir. İyontoforez yöntemi (Transdermal elektriksel ilaç uygulaması) ile beraber kullanılabilen bu yöntemle tunica albuginea içinde yeterli konsantrasyonda aktif bileşik seviyelerine ulaşılması hedeflenir (Twidwell ve diğerleri, 2016). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre topikal tedavilerin PH kullanımını yeterli kanıt olmadığı için kullanımı önerilmemektedir.

4.3.2.ESWT (Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi)

Penise düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (LI-ESWT) uygulanarak neovaskülarizasyonu indüklediği ve lokal kan akışını arttırdığı kabul edilmektedir (Muller ve diğerleri, 2009). Çalışmalarda ağrının giderilmesinde olumlu iken, ancak penis eğriliği ve plak boyutu üzerinde etkisi saptanmamıştır.

4.3.3.Penil traksiyon tedavisi (PTT)

Penil traksiyon tedavisinin amacı cerrahi olmayan eğriliği azaltmak, çevresini genişletmek ve penil kısalmayı iyileştirmektir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda hasta sayısının az olması ve çalışma tasarımında ki heterojeniteler nedeniyle klinik kanıtlar sınırlıdır (Ziegelmann ve diğerleri, 2019).

4.3.4.Vakum ereksiyon cihazları (VED:Vacuum erection device)

Vakumlu ereksiyon cihazı (VED) tedavisi, kavernoözlerin genişlemesine, retrograd venöz kan akışının azalmasına ve arteriyel kan akımında artışa neden olur (Broderick ve diğerleri, 1992). Patogenezdeki rolleri göz önüne alındığında, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α , TGF- β 1, kollajenaz ve apoptozdaki azalmalar ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve α -düz kas aktinindeki artışlar gibi intrakorporeal moleküller, VED uygulamasından etkilenir (Paulis ve diğerleri, 2013). Yalnızca bir klinik çalışma, VED tedavisinin etkinliğini monoterapi olarak değerlendirmiştir ve bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Penil traksiyon ve vakum cihazları, veriler sınırlı olmasına rağmen, penil deformiteyi azaltmak için veya multimodal tedavinin bir parçası olarak sunulabilir.

4.4 Cerrahi tedavi

Tunikal kısaltma prosedürleri

- Nesbit plak eksizyonu
- Yachia plak insizyonu
- Essed-Schroder plak plikasyonu
- Lue 16-dot plikasyonu

Tunikal uzatma/greftleme prosedürleri

- Parsiyel insizyon ve greftleme (PIG)
- Parsiyel eksizyon ve greftleme (PEG)

Penil protez takılması

4.4.1. Tunikal kısaltma prosedürleri

Tunikal kısaltma operasyonları, penisin uzun olan konvex tarafının kısaltılmasıdır. Yeterli penis uzunluğuna sahip, kompleks deformiteleri olmayan ve erektil fonksiyonu iyi olan şiddetli eğriliği olmayan hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca ileri derecede eğriliği ($>60^\circ$) olan, yeterli erektil fonksiyona ve penis uzunluğuna sahip, daha kompleks prosedürler istemeyen hastalara bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Bu cerrahi yaklaşımların avantajları, ereksiyon üzerine minimum etki ile iyi kozmetik sonuç, daha kısa operasyon süresidir. İnsizyon ve eksizyon prosedürlerinde sonuç ve memnuniyet oranları benzerdir (Devine ve diğerleri, 1974).

5.4.2. Tunikal uzatma/greftleme prosedürleri

Tunikal uzatma işlemleri, kısa penis uzunluğu olan, geniş plaklı ve ileri derecede eğriliği olan ($>60^\circ$) veya kompleks deformiteleri olan hastalarda kullanılır. Konkav deformitenin olduğu tarafta, plağın bir kısmı çıkarılarak veya çıkarılmadan insize edilerek bir greft ile kapatılmasıdır. Plağın konumuna bağlı olarak, nörovasküler yapıların mobilizasyonu gerekebilir (Devine ve diğerleri, 1974). Bu tip işlemlerin ED problemlerine yol açabileceği bilgisi hastaya önceden anlatılmalıdır (Da Silva ve diğerleri, 2022).

5.4.3.Penil Protez İmplantasyonu

Medikal tedaviden fayda görmeyen erektil disfonksiyonu olan hastalara penil protez takılması işlemidir. Penil protez implantasyonu ile yeterli penil sertlik ve fonksiyonel penil eğriliğinin düzeltilmesi sağlanmaktadır. En çok kullanılan penil protez tipi şişirilebilir olanlardır, ancak araştırmalar, malleabl (bükülebilir/yarı sert) tip protezlerle benzer etkin sonuçlar alınmıştır (Devine ve diğerleri, 1974).

KAYNAKÇA

- Alizadeh M, Karimi F, Fallah MR. Evaluation of verapamil efficacy in Peyronie's disease compared with pentoxifylline. *Glob J Health Sci.* (2014) 6:23–30. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n7p23>
- Amin S, Herati Alexander W. Pastuszak the genetic basis of peyronie disease: a review. *Sexual Med Rev.* (2016) 4:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.10.002>
- Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol*, 2008. 53: 644. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.07.013>
- Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, Marinkovic JM. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int*, 2006. 97: 570. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.05969.x>
- Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White RD. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol*, 1992. 147: 57. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37132-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37132-x)
- Chung E, Ralph D, Kagioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, et al. Evidence-based management on Peyronie's disease. *J Sex Med.* (2016) 13:905–23. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.062>
- Cipollone G, Nicolai M, Mastroprimiano G, Iantorno R, Longeri D, Tenaglia R. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl*, 1998. 70: 165.
- Cocci A, Di Maida F, Cito G, Verrienti P, Laruccia N, Campi R, Mari A, Di Mauro M, Falcone M, Cacciamani GE, Garaffa G, Minervini A, Russo GI. Comparison of Intralesional Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. *World J Mens Health*, 2021.39: 352. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190108>
- Culha, MG, Erkan E, Cay T, Yucetas U. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Peyronie's Disease in Rat Model. *Urol Int*, 2019. 102: 218. <https://doi.org/10.1159/000492755>
- Da Silva GVM, Davila FJ, Rosito TE, Martins FE. Global perspective on the management of Peyronie's disease. *Front Reprod Health.* 2022; 4:863844. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.863844>

- Desanctis PN, Furey CA. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol*, 1967. 97: 114. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62993-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62993-8)
- Devine CJ, Horton CE. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol*. (1974) 111:44–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59886-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59886-9)
- Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol*, 1991. 25: 89. <https://doi.org/10.3109/00365599109024539>
- Gabrielsen JS. Peyronie's disease: is it genetic or not? *Transl Androl Urol*. (2020) 9: S262–8. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.10.21>
- Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJG, McMahan CG, Smith T, Tursi J, et al. Clinical efficacy safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease from 2 large double-blind randomized placebo-controlled phase 3 studies. *J Urol*. (2013) 190:199–207. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.087>
- Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 1990. 144: 1376. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39746-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39746-x)
- Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. *J Urol*, 2003. 169: 1234. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000053800.62741.fe>
- Hellstrom WJ, Feldman R, Rosen RC, Smith T, Kaufman G, Tursi J. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol*, 2013. 190: 627. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.090>
- Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2000. 12: 263. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900569>
- Masterson TA, Rezk A, Ramasamy R. Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. *World J Urol*. (2019) 38:279–85. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02850-3>
- McCauley JF, Dean RC. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. *World J Urol*, 2020. 38: 263. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02928-y>

- Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* (2006) 175:2115–8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(06\)00270-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(06)00270-9)
- Muller A, Mulhall JP. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med,* 2009. 6: 848. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01081.x>
- Munoz-Rangel, CA, et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J,* 2015. 12: 2105.
- Nguyen HMT, Anaissie J, DeLay KJ, Yafi FA, Sikka SC, Hellstrom WJG. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. *J Sex Med,* 2017. 14: 1220. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.008>
- Ozturk U, Yesil S, Goktug HNG, Gucuk A, Tuygun C, Sener NC, Nalbant I, Imamoglu MA. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci,* 2014. 183: 449. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-1036-5>
- Paulis G, Cavallini G, De Giorgio G, Quattrocchi S, Brancato T, Alvaro R. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets,* 2013. 12: 403. <https://doi.org/10.2174/1871528112666131205112432>
- Porst H, Vardi Y, Akkus E, Melman A, Park NC, Seftel AD, Teloken C, Wyllie M. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med,* 2010. 7: 414. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01623.x>
- Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res,* 2002. 14: 414. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900877>
- Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, Levine L. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med,* 2010.7: 2359. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01850.x>
- Russell S, Steers W, McVary KT. Systematic evidence-based analysis of plaque injection therapy for Peyronie's disease. *Eur Urol.* (2007) 51:640–647. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.042>
- Stewart CA, Yafi FA, Knoedler M, Mandava SH, McCaslin IR, Sangkum P, Sikka S, Trost L, Hellstrom WJG. Intralesional Injection of Interferon-alpha2b Improves Penile Curvature in Men with

- Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. *J Urol*, 2015. 194: 1704. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.096>
- Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F, Kyriakides T, Glass D. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. *PLoS One*, 2016. 11:(2) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150157>
- Twidwell J, Levine L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 41 <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0303-z>
- Ziegelmann M, Savage J, Toussi A, Alom M, Yang D, Kohler T, Trost L. Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Urol*, 2019. 202: 599. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000245>

BÖLÜM 9

LEGİONELLA PNEUMOPHİLA PATOGENEZİ

Elif AYDIN ¹

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tavşanlı Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tavşanlı, Kütahya
elifkn@hotmail.com 0000-0003-0877-453X

GİRİŞ

Legionella, ilk defa 1977 Philadelphia'daki bir otelde Amerikan Lejyonu kongresinde, kongre üyelerinden bazılarında mortal seyreden büyük bir pnömoni salgını sırasında tanımlanmıştır. Bu salgında 221 lejyonerden 34'ü pnömoni sebebi ile kaybedilmiştir (Fraser vd.,1977). Klinik ve epidemiyolojik veriler dikkate alınarak yapılan çalışmalarda bu hastalık etkenine özel olarak izole edilen bakteriyi *Legionella pneumophila* olarak adlandırmışlardır (Fraser vd.,1977; Yu,1995).

Legionella türleri, 40 yılı aşkın bir süredir tanımlanmış olan ve kontamine aerosoller yoluyla insan akciğerine ulaşıldığında, insan patojenleri olabilen ve Lejyoner hastalığı adı verilen, %15'e varan yüksek ölüm oranına sahip ciddi bir atipik bir pnömoniye neden olabilir. Genellikle yaşlıları ve bağışıklık sistemi baskılanmış insanları enfekte edebilen fırsatçı patojendirler (Newton vd.,2010). Lejyoner hastalığı insidansının son yıllarda arttığı ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ölüm oranının hala yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, Lejyoner hastalığı önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir (Herwaldt ve Marra,2018).

Legionellae, dünya çapında doğal ve insan yapımı tatlı su sistemlerinde her yerde bulunur (Fields, vd.,2002). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Batı Avrupa ve Japonya'daki nemli saksı toprağında ve Tayland'daki tarım bölgelerinin yerli topraklarında da izole edilmiştir (Den vd., 2007; Casati vd., 2009; Pravinkumar vd.,2010; Velonakis vd.,2010; Travis vd.,2012). Doğal su sistemlerinde *Legionella* genellikle düşük konsantrasyonlarda bulunur fakat doğal kaplıcalar bunun dışında tutulmaktadır (Atlas,1999).

SINIFLANDIRMA

Lejyoner hastalığına neden olan tek türün *Legionellaceae* familyası içinde bulunan *L.pneumophila* olarak biliniyordu. Ancak birçok *Legionella* türünün bu hastalığa neden olduğu çevresel örnekler ve klinik çalışmalarda izole edilmiştir (Brenner,1979). DNA hibridizasyonu, Guanin+Sitozin içeriğine göre genomik DNA boyut karşılaştırması, 16s rRNA'nın oligonükleotid kataloglaması ve plazmid analizi gibi moleküler teknikler ile yeni türler tespit edilmektedir. Morfolojisi, gram boyanma özelliği, spesifik besiyerinde büyümesi, ubikinon içeriği, yağ asidi ve hücre zarı gibi bazı

fenotipik özellikler, bakteriyel DNA'nın karşılaştırılması ve protein-peptid antijenik analizinin kullanımı, bakterileri cins düzeyinde tanımak için kullanılmaktadır (Bangsborg,1997; Fang vd.,1989).

Bakterinin genom büyüklüklerinin 2.5×10^9 dalton, DNA'daki toplam guanin/sitozin (G+C) oranlarının ise %39 olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmalar ile Legionellaceae familyası, Legionella (*L.pneumophila*), Tatlockia (*T. micdadei*, *T. maceachernii*) ve Fluoribacter (*F. gormanii*, *F.bozemanii*, *F. dumoffii*) olmak üzere üç cins tespit edilmiştir (Brenner vd., 1979). 16S rRNA analizlerinden yola çıkarak kabul gören sadece "Legionella" cinsi olmuştur (Harrison ve Saunders,1994).

Günümüzde ise Legionella'nın tanımlanan 60 türü ve 79'dan fazla olan birbirinden farklı serogrubu vardır (Tablo 1) (Adeleke vd.,2001;Lo Presti vd.,2001). Bu türler patojeniteden sorumlu olmasına rağmen, Lejyoner hastalığına en fazla *L. pneumophila* türü (%90'dan fazla) neden olmaktadır (Aydın vd., 2023). *L.pneumophila* 16 serogrup içermekte olup insanlarda en sık enfeksiyon etkeni olanlar sırasıyla *L. pneumophila* serogrup 1, 4 ve 6 dır (Eberly, 2007).

L.pneumophila'da serogruplar direkt floresan boyama (DFA) ile tanımlanmıştır (Borella,2005). Çoklu antikor reaktifleri *L.pneumophila*'nın bilinen serogruplarını belirlemek için gerekir. Legionella türlerine özgü antijenleri tanımlamak için IFA, aglütinasyon veya absorbe antiserumlar gerekir (Orrison,1983; Gosting,1984).

MORFOLOJİSİ

L. pneumophila, iç zarın ve dış zarın elektron mikroskobu ile ince kesitlerde kolayca ayırt edilebildiği tipik bir Gram-negatif zarf sergiler. *Legionella*, 2-20 µm uzunluğunda ve 0,3-0,9 µm genişliğinde olan, zorunlu aerob, kapsülsüz, hareketli, sporsuz, yavaş üreyen non-fermentatif kokobasillerdir. Doku ve klinik örneklerde, organizmalar kokobasildir ve 1-2 µm boyutlarındadır. Hareketli türler genellikle tek bir polar flagellası ile sağlanırken, hücre duvarında yaygın piluslar yer alır (Harrison,2006). Legionellaceae familyasına ait türler, içte ve dışta bulunan bir peptidoglikan tabaka, trilaminar membran ve bazılarında polisakkarit yapıda bir kapsül içermektedir (Rodgers,1980). *L.pneumophila* hücre duvarı, ince bir peptidoglikan ve lipopolisakkarit tabakası yapılarından diaminopimerik asit ve 2-keto-3 deoksioktonat içerir (Rodgers,1980; Abu K,1998).

Hücrel yağ asitlerinin dallı zincirli olması nedeni (%80'den fazlası) ile Gram negatif bakterilerden farklılık gösterirler. Bu özellikleri gram pozitif bir bakteri olan *Cornebacterium* cinsi ve mikolik asit gibi uzun karbon zinciri içeren *Mycobacterium* cinsine benzemektedir (Bilgiler,1999).

Bazı kültür ortamlarında büyümeden sonra uzamış filamentli formlar görülebilir. Optimal büyüme ve bakterinin hem klinik hem de çevresel kaynaklardan ilk izolasyonu için çözünür demir ve l-sistein gereklidir. Demir, l-sistein, α -ketoglutarat ve organik bir tamponla (BCYEa agar) tamponlanmış kömür içeren maya özütü agarı, klinik izolasyon için tercih edilen büyüme ortamıdır. Bakteri üremesini desteklemek için agarın pH'ı kritiktir ve N-2-asetamino-2-aminoetansülfonik asit (ACES) eklenerek pH 6.9'a ayarlanmalıdır (Maiwald vd.,1998).

EPİDEMİYOLOJİSİ

Legionella familya türleri, 0-63 °C sıcaklık, 2,7-8.3 pH ve 0,2-15,0 mg/L arasında çözünmüş oksijen içeriği gibi geniş bir spektrum aralığında yıllarca canlı kalabilmektedirler (Verissimo vd., 1991; Harrison ve Saunders,1994; Bartram vd.,2007). Üremek için gerekli sıcaklık 32-42°C arası, pH ise 5,0- 8,5 aralığında olan optimum değerler olmalıdır. 20° C altı sıcaklıklarda çok az veya hiç üreme olmaz. 70° C'de anında ölür (Anonim,2015). *Legionella* spp. nehirler, akarsular, göller, göletler ve termal havuzlardaki doğal su ortamları, nemli toprak, çamur ve yağmur ormanlarının gölgesinde bile bulunurlar (Procop vd.,2017). Legionellalar doğal su ortamlarında az sayıda bulunduğundan insan yapımı su dağıtım sistemlerine de düşük oranında da geçiş yaparlar. Ancak Legionellalar için en uygun üreme ortamları su dağıtım sistemlerindeki durgun alanlardır. Su depolarının dip kısmında bulunan çökelti içindeki kommensal flora ile simbiyotik ilişki içindedirler. Korunma ve besin sağlayan (klima sistemleri, sıcak su sistemleri, musluklar, soğutma kuleleri, duş başlıkları, solunum vantilatörleri, jakuziler, termal yaşam alanları, havuzlar ve su depoları gibi) uygun sıcaklığa sahip olan, su sistemlerinde ve hava ortamlarında hem hızlı ürerler hem de yaşamaya devam ederler. Bu organizmalar, kloro karşı dirençli olmaları, buldukları ortamlarda biyofilm oluşturabilmelerinden dolayı, üreyebilir ve uzun süre canlı kalabilirler (Tuğrul, 2000; Pınar, 2002; Newton vd.,2010).

Legionella türleri, saprofit bir yaşam sürdürdüklerinden dolayı doğada üremek, gelişmek ve yaşamlarını sürdürmek için protozoonlara ihtiyaç duyarlar. Bu bakteriler aynı zamanda aquatikdirler. Doğal su ortamlarında

bulunan *Legionella* türleri, *Acanthamoeba polyphaga* ve *Hartmannella* gibi su amiplerinde, mavi-yeşil alg vakuollerinde ve deve kamçılı protozoonların hücrelerinde çoğalıp olgunlaşınca, bu hücreleri parçalarlar ve yeni bir konak için suda bir süre serbest olarak bulunurlar (Breiman,1990; Tuğrul, 2000).

L. pneumophila, makrofajlar, siliyer protozoa ve epitel hücreleri gibi farklı memeli hücreleri de dahil olmak üzere çok çeşitli konakçıyı enfekte eden ve çoğaltan bir patojendir (Fields,1996; Lau ve Ashbolt,2009). *L. pneumophila*, serbest yaşayan amip veya akciğer alveolar makrofajları tarafından yutulduğunda, karmaşık patojen-konak etkileşimleri, sofistike bir *Legionella* içeren vakuol (LCV) içinde hücre içi replikasyonuna yol açar (Isberg, 2009). Su ortamlarındaki serbest yaşayan amipler, bu bakteriler için doğal rezervuar ve koruyucu nişdir, ancak klima sistemleri, soğutma kuleleri veya duşlar gibi aerosolize sistemlerin geliştirilmesi, *L.pneumophila*'nın su damlacıkları içeren Lejyonella solunduğunda insan alveoler makrofajlarıyla da karşılaşmasına izin vermiştir (Lau ve Ashbolt, 2009). *L. pneumophila*, bağışıklığı baskılanmış ve yaşlılarda solunum yetmezliği olan ciddi bir hastalık geliştirme riski yüksektir, fakat sağlıklı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin *L. pneumophila*'yı kontrol etmesine izin verdiği düşünülmektedir, hatta insanlardan insanlara transmisyon vakası bildirilmemiştir (Shin, 2012).

Suda ve doğal su sistemlerinde bulunan *Legionella* türleri, oluşturduğu biyofilm tabakası içerisinde canlı kalmayı başarabilmektedirler (Breiman,1990). Biyofilm tabakası içinde etkileşim halinde bulunduğu mikroorganizmalardan bazıları *Legionella* türlerinin üremesini engeller iken bazıları da üremelerini desteklemektedirler. *Legionella* türlerinin çoğalmalarına engel olanlar *Aeromonas*, *Aspergillus*, *Staphylococcus* ve *Bacillus* türleri, *Streptococcus viridans* grubu pnömokoklar, *Vibrio fluvialis*, *Pseudomonas vesicularis* iken, yeşil algler, *Cyanobacteriler* ve *Fischerella* ise çoğalmalarını desteklemektedirler (Açıkgöz, 1997).

Bazı *Legionella* türleri, bu bakteriye özgü besiyerlerinde büyüme göstermezler ve *Legionella* benzeri amip patojenleri (LLAP) olarak isimlendirilmektedirler. Bu türler,

bakterilerin protozoon konakçılarıyla birlikte yetiştirilerek izole edilir ve korunur. Nadir bir insan patojeni olan LLAP suşu, bir pnömoni hastasının balgamından amipte zenginleştirilerek izole edilmiştir (Rowbotham,1993).

LEGİONELLA TÜRLERİNİN ENFEKSİYON KAYNAKLARI

Legionella türlerinin büyüme ve üremesi için insan yapımı su sistemleri, doğal su ortamlarından daha uygundur (Tobin vd.,1986; Cramer,2003). *Legionella*'nın sebep olduğu ana enfeksiyon kaynağı, hastanelerin ve otellerin duş ve banyolarındaki su sistemleridir. Ayrıca, soğutma kuleleri, hastanelerde kullanılan solunum tedavi ekipmanları ve nazogastrik tüpler de kaynak olarak bilinmekte ve hastane enfeksiyonları açısından bu bakteri tehlike oluşturmaktadır (Euzéby,2019).

Lejyoner hastalığı toplum kaynaklı ve seyahat ilişkili enfeksiyon olmak üzere iki kaynak olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontamine olmuş su ile temas edilmesi ve kontrolsüz olarak sulara bırakılan endüstriyel atıkları toplum kaynaklı enfeksiyondur (Euzéby,2019). Deniz (gemilerde) ve kara üzerindeki (otellerde) tatil merkezlerinde bulunan duş ve jakuzi gibi veya kontamine olmuş su sistemlerinde ise seyahat ilişkili enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Procop vd.,2017).

Legionella türlerinin izole edilebildiği alanlar:

- Soğutma kuleleri
- Klima cihazlarında bulunan sular
- Sıcak ve soğuk su sistemleri
- Duş başlıkları ve sıcak su muslukları
- Sıcak ve soğuk su tankları,
- Sıcak ve soğuk su depoları
- Hastanede kullanılan solunum cihazları, nebulizör ve evaporatörler
- Dış ünitelerinde bulunan su boruları
- Kaplıcalar, termal banyolar, çamurlar, sıcak havuzlar,
- Fıskiyeler ve süs havuzları,
- Çeşmeler,
- Bahçe sulama havuzları,
- Balık yetiştirme havuzları
- Sağlık merkezlerinde bulunan göz ve vücut yıkama duşlarında ve fıskiye tipi yangın söndürme sistemlerinin içinde kalan durgun su
- Oda nemlendiricileri (Anonim, 2015).

BULAŞMA YOLLARI

Legionella türlerinin insandan insana bulaştığına dair herhangi bir kanıt söz konusu olmayıp ana enfeksiyon kaynağı kontamine su kaynaklarıdır. Bu bakteriye yakalanma olasılığı, su kaynağında bulunan kolonizasyon düzeyi, kontamine suya maruziyetin yoğunluğu ve kontaminasyona maruz kalan kişinin duyarlılığı ile orantılıdır (Anonim, 2015).

Soğutma kulelerinde bulunan fanlar, sprey nemlendirme cihazları, duş başlıkları ve dekoratif fiskiyelerden havaya bulaşan, 5µm'den küçük *Legionella* aerosollerin solunum yolu ile akciğer alveollerine ulaştıkları düşünülmektedir (Anonim, 2015). Yani bakterinin insanlara bulaş yolu, aerosol, entübasyon veya aspirasyon esnasında kontamine ortam havasının solunması ile oluşmaktadır (Yu,1993; Çotuk vd., 1998).

Aerosoller içerisinde bulunan *Legionella* türlerinin hava akımı ile 1,6 km'den fazla bir mesafeye, damlacık şeklinde ise 1,5-3 km mesafedeki uzaklığa taşınabilmektedir. Ayrıca damlacık içinde 2 saatten fazla kalabildiği bildirilmiştir (Memish vd.,1992; Hlady vd.,1993).

LEGİONELLA VİRÜLANS FAKTÖRLERİ ve PATOGENEZ

Legionella patogenezi için en önemli özellik, hücre içinde üreme yeteneğine sahip olmalarıdır. Aynı zamanda bakteri hücrelerinin konakçı hücreye bağlanması, hücreden hücreye bulaşması, hücre içi replikasyon ve hayatta kalma yeteneği gibi tüm enfeksiyon süreci, protozoa ve memeli hücrelerindeki patogenezi göstermektedir (Zhan vd.,2010). *Legionella*'nın yaşam döngüleri taramalı ve transmisyon elektron mikroskobu ile mikroskopik gözleme, çeşitli bakteri ve konakçı hücre bileşenlerinin etiketlenmesinden sonra floresan mikroskopisine dayanmaktadır (Horwitz ve Maxfield,1984).

Fagolizozom oluşumunun önlenmesi *Legionella* türleri için önemli olan bir virülans faktörüdür. Çünkü, yapılan çalışmalarla *L. pneumophila*'nın fagozom-lizozom füzyonundan kaçarak insan makrofajlarında hücre içi olarak çoğalabildiği bildirilmiştir. Fagosite bakteriler, lizozomlarla kaynaşmadan bir fagozom içinde bulunurlar (Bartram vd.,2007).

Legionella için yapılan moleküler çalışmalarda, birkaç patojenite adaları (PAI) ve virülans geni tarafından kodlanan virülans faktörleri tespit edilmiştir. *Legionella* patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülen patojenite adacıklarında bulunan bu genler, dotB, dotF / icmG, icmX / proA, dotO /

icmB, cpxR / A, iraAB, rtxA, lvh ve lvgA, CpxR ve cpxA'dır (59-66). Bunlar, Legionella salgılama sistemlerin önemli bir parçası olarak tüm enfeksiyon sürecinde önemli rolleri vardır.

Hücre zarfı ile ilgili virülans faktörleri

Legionella, flagella, tip II salgılama sistemi (T2SS), lipopolisakarit (LPS), pili ve bazı dış zar proteinleri gibi patojenite için önemli olan yapılara sahiptir. Bunların çoğu, dış zar vezikülleri (OMV), peptidoglikan ile ilişkili lipoprotein (PAL), majör hücre ile ilişkili fosfolipaz A/ lizofosfolipaz A (PlaB), majör salgılanan fosfolipaz (PlaA), PlaC, majör dış zar dahil olmak üzere *L. pneumophila* hücre zarfını oluşturan membran proteini (MOMP), makrofaj enfektivite güçlendirici (Mip), Hsp60 ve FeoB oluşturur (Bandyopadhyay vd., 2007).

Konak hücrelere bağlanması, hayatta kalması ve çoğalması ile ilgili virülans faktörleri

Birçok protein ve genin dahil olduğu Legionella enfeksiyon döngüsünün ilk adımı, bakterilerin hücre tutunarak konakçıya giriş yapmasıdır. *L. pneumophila*'nın konakçı hücrelere bağlanmasına ve girişine katılan bakteriyel faktörler, EnhC, Hsp60, Lpn E, RtxA ve LvhB2 proteinleridir. Ayrıca MOMP tip 4 pili, LadC, Lcl de bu süreçlerde kritik rol oynar (Cirillo vd., 2000; Cirillo vd., 2001; Ridenour vd., 2003; Newton vd., 2006).

Konakçı hücrelere girdikten sonra, Legionella'nın konakçı hücrelerin farklı çevresel koşullarında hayatta kalması ve çoğalması gerekir. Bunun için, Mip proteini, Sid (SidC, SdcA ve SidJ) ailesi ve demir edinimi rol oynamaktadır (Zhu, 2015).

Sekresyon Sistemleri

Birçok bakteriyel patojen, özel protein sekresyon sistemlerini kullanarak, virülans efektor proteinleri veya diğer faktörleri konakçı hücrelere aktarırlar. Konağın savunma mekanizmalarını etkileyen bu virülans faktörleri, patojenin canlılığını sürdürmesini sağlar kolaylaştırır. Legionella ayrıca konakçı hücrelerin virülans ve / veya hücre içi enfeksiyonunu teşvik eden çok sayıda faktör salgılayabilir. Bu virülans faktörleri, enfeksiyonu kritik olarak destekleyen hem proteinleri hem de protein olmayan molekülleri içerir (Backert ve Meyer, 2006; Galán vd., 2014) Legionella sekresyon sistemleri;

Dot / Icm Tip IV salgı sistemi, Lsp Tip II Salgı Sistemi, Tat, Lss ve Lvh Salgı Sistemleridir (Zhu, 2015).

LEJYONER HASTALIĞINDA KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Lejyonelloz, kendi kendini sınırlayan grip benzeri bir hastalık olan Pontiac ateşi ve şiddetli çoklu sistem hastalığı olan bir pnömoni olarak iki farklı klinik durum şeklinde görülmektedir. Ayrıca, enfekte olan birçok kişi asemptomatik olarak kalabilir (Boshuizen vd., 2001).

Pontiac ateşinin net bir tanılama yoktur. Tanı genellikle epidemiyolojik, klinik, klinik laboratuvar ve çevresel mikrobiyoloji bulguları temelinde konur. Epidemiyolojik ve klinik bulgular genellikle kısa bir kuluçka döneminin ortak kaynaklı bir salgını ve halsizlik, kas ağrısı ve ateş ile karakterize kısa süreli, ölümcül olmayan, pnömonik olmayan bir hastalığı içerir. Risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı görülmemektedir. Bugüne kadar kuluçka döneminin süresi, klinik semptomları veya Legionella'nın nedensel türleri hakkında bir fikir birliği yoktur (Tossa vd., 2006; Edelstein, 2007).

Pontiac ateşinin kuluçka süresi 6-12 saat arasındadır. Hastalığın belirtileri üşüme, titreme, ateş, halsizlik, kas ağrıları ve baş ağrısı şeklindedir. Fotofobi, baş dönmesi, ense sertliği ve konvülsiyon gibi belirtiler de görülebilir. Hastalık genellikle hastaneye yatış olmadan ve antibiyotik tedavisi gerektirmeden kendiliğinden iyileşebilmektedir. Pontiac ateşinden dolayı ölüm bildirilmemiştir (Edelstein, 2008).

Legionella hastalığının (LH) 2-10 gün arasında kuluçka süresi bulunmaktadır (Boshuizen vd., 2001). Birkaç saat ile birkaç güne kadar sürebilen, baş ağrısı, miyalji, yorgunluk ve anoreksi semptomları olan bir prodromal hastalık ortaya çıkabilir. Kaviter akciğer hastalığı, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle bazı katı organ nakli hasta gruplarında nispeten yaygındır ve uzun süreli tedavi gerektirir (Edelstein, 2006).

Legionella hastalarını, pnömokok pnömonisi olan hastalardan klinik olarak ayırt edilememektedir. Yapılan çalışmalar, iki hastalığın neredeyse aynı klinik ve radyolojik bulgulara sahip olduğunu ve spesifik olmayan laboratuvar test sonuçlarının iki hastalık arasında ayırım yapamayacağını göstermiştir (Granados vd.,1989;Roig vd.,1991;Fields vd.,2002). LH' nın spesifik olmayan özellikleri ateş, prodüktif olmayan öksürük, kas ağrısı,

titreme, nefes darlığı ve ishali içerir (Tsay vd.,1979). Nörolojik semptomlar baş ağrısı ve uyuşukluktan ensefalopatiye kadar değişmekte ve en sık görülen nörolojik anormallik ise mental durum değişikliğidir (Morelli vd.,2006). Zatürre ve baş ağrısı, konfüzyon, hiponatremi, yüksek kreatin kinaz varlığında şüphelenmelidir (Pedro-Botet ve Sabria ,2005). Ek olarak, akut konsolide pnömoni birkaç günlük β -laktam antimikrobiyal tedaviye cevap vermezse veya pnömoni yoğun bakımda yatmayı ihtiyaç duyulacak kadar şiddetli ise tanı daha olası hale gelir (Fields vd.,2002).

LH, çocuklarda çok nadir bir pnömoni nedeni olarak kabul edilir; bu çocukların çoğu bağışıklığı baskılanmıştır. Yeni doğanlardaki tüm LH vakaları hastane kaynaklı ve hastaların çoğunda erken olgunluk, bronkopulmonar displazi ve kortikosteroid kullanımı dahil potansiyel risk faktörleri vardır (Greenberg vd.,2006).

Mortalite oranları, hastanın alta yatan sağlığına, spesifik tedavinin çabukluğuna ve hastalığın sporadik mi, hastane kaynaklı mı yoksa büyük bir salgının parçası mı olduğuna bağlı olarak %1'den az ile %80 arasında değişen oldukça değişkendir. Hastalığı hastane kaynaklı ölüm oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde son 20 yılda %50'den fazla azalmıştır; toplum kökenli vakaların ölüm oranlarında benzer bir düşüş de gözlemlenmiştir. Ölüm oranlarındaki düşüşlerin, özellikle üriner antijen testinin kullanılması yoluyla hastalığın daha iyi ve daha hızlı tanınmasından ve *L. pneumophila*'ya karşı aktif ilaçları içeren pnömoni için ampirik tedavinin daha yaygın kullanımından kaynaklandığı görülmektedir (Benin vd., 2002).

TEDAVİ

L.pneumophila makrofajların ve fagosit hücrelerin içinde üreme özelliğinden dolayı, fagositler içine girebilen ve biyolojik etkinliklerini burada gösterebilen ilaçlar kullanılmalıdır. Kinolonlar (levofloksasin ve siprofloksasin gibi), Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, telitromisin, azitromisin) ve tetrasiklinler (doksisisiklin) uygun tedavi seçenekleridir (Brooks vd., 2014). Doğal direnç nedeni Penisilin bu bakteri üzerinde etkili değildir (Akalın,1993). Tedaviye 2-5 gün içinde cevap verilip, 10-14 gün tedavi sürecidir. Ancak bu süre immün süpresif hastalarda 21 güne kadar uzayabilmektedir (Mülazimoğlu, 2002).

LABORATUVAR TANISI

Legionella izolasyonunda sırasıyla mikroskopi, kültür ve seroloji yöntemleri, idrarda Legionella antijen tespiti ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde tanıda sık kullanılan kültür yöntemi altın standart yöntemdir (Murray vd., 2010; Procop vd.,2017).

Direk Boyama

Tanı için sık kullanılan boya yöntemi Gram, Giemsa ve Gümüşleme boyamalarıdır. Gram boyama yöntemi ile klinik örneklerde bulunan Legionellalar zayıf boyandıklarından dolayı, Giemsa boyası tercih edilmektedir. Doku örnekleri için de Dieterle gümüş boyası yöntemi kullanılabilir (Murray vd., 2010).

Kültür

Legionella tespiti için altın standart, %100 özgülüğe sahip kültür yöntemidir. Bu yöntem için, balgam başta olmak üzere, boğaz sürüntüsü, biyopsi materyali, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve kan gibi çeşitli klinik ve çevresel örnekler kullanılmaktadır (Stout vd.,2003; Diederer,2008).

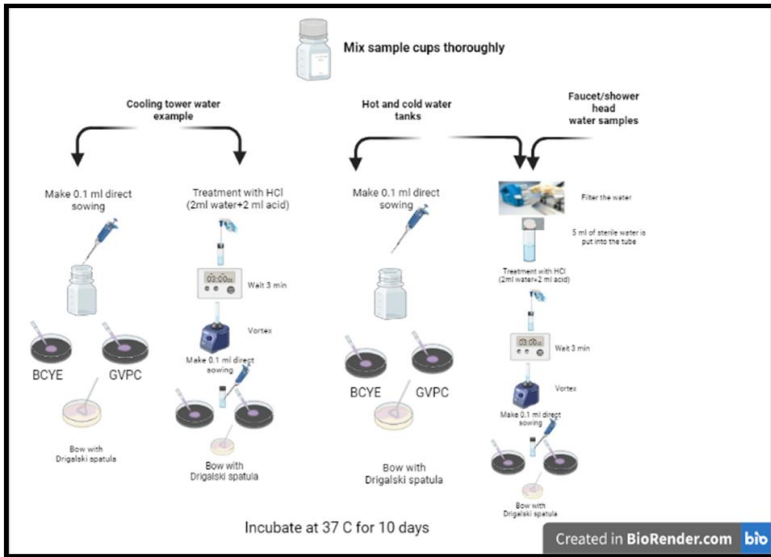
L. pneumophila ilk olarak embriyonlu tavuk yumurtası ve gine domuzları kullanılarak izole edilmiştir (Brenner vd.,1979). *L. pneumophila* ile enfekte olan yumurta sarısı süspansiyonundan 17 farklı besiyerine ekim yapılmış ve %1 IsoVitaleX (Cockeysville, BBL Microbiology Systems, Md.) ve %1 hemoglobin eklenen Muller-Hilton agar, *Legionellanın* üreyebildiği tek besiyeridir. Çözünür ferrik pirofosfatın ve L-sistein hidroklorür sırasıyla hemoglobinin ve IsoVitalax yerine kullanılabileceği ve *L. pneumophila* bakterilerinin üreyebilmesi için en uygun üreme sıcaklığının 35 °C , ortamın %2,5 CO₂, ve pH'nın 6.9 olduğu tespit edilmiştir (Feeley vd.,1979).

Legionellalar üreyebilmek için L-sistein ve demir bileşiklerine ihtiyaç duyarlar. Kültür için en yaygın olarak kullanılan besiyeri, tamponlu aktif kömür ve maya özütü BCYE (Buffered Charcoal Yeast Extract) agardır (Murray vd.,2010). BCYE agarda bulunan maya özütü, bakteri için önemli besin kaynağını oluşturur. Demir bileşikleri ve L-sistein üremeyi uyarmak için, Aktif kömür ise besiyerinde ışık teması sonucu oluşabilecek peroksit bileşiklerini ve süperoksit radikallerini nötralize etmek amacı ile kullanılır (Feeley vd.,1979).

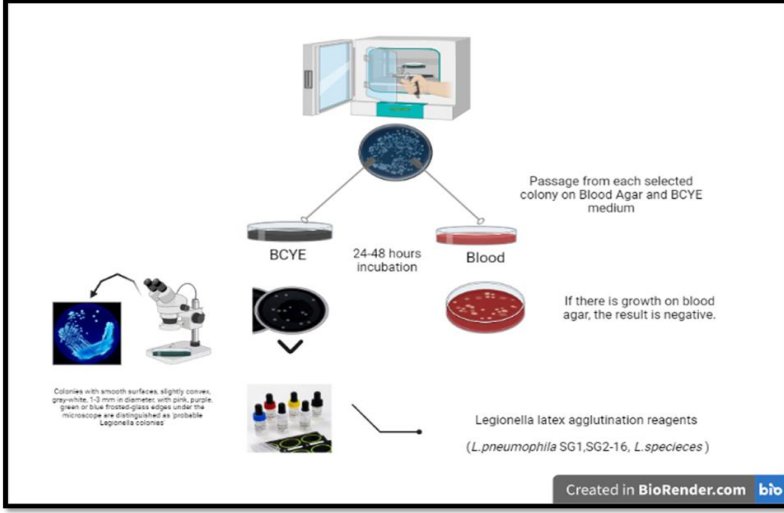
Legionella dışındaki olası mikroorganizmaların üremesini engellemek ve olası kontaminasyon riskini önlemek için BCYE besiyerine vankomisin,

sikloheksimid ve polimiksin B antibiyotiklerini ekleyerek GVPC (Glisin Vankomisin Polimiksin Sikloheksimid) besiyeri elde edilmektedir (Feeley vd.,1979; Pasculle vd.,1980).

ISO 11731 standardı kapsamında *Legionella* kültürü için BCYE agar, kullanılmaktadır (Anonim,2014). Bakteriler bu agar üzerinde, 35-37°C'de, %5 CO₂'li ortamda,> %85 nemli ortamda ve 5-10 gün içinde üreyebilmektedirler (Feeley, vd.,1979). İnkübasyondan 3-4. günden sonra plakların çıplak gözle incelenmesiyle 1-3mm çapında, gri-beyaz renğinde, yüzeyleri düzgün, hafif bombeli, mikroskop altında ise kenarları yeşil, pembe, mor veya buzlu cam görünümünde olan koloniler şüpheli *Legionella* olarak değerlendirilir. İnkübasyon süresi 10 güne kadar devam etmektedir (Anonim,2014). Bu koloniler koyun kanlı agar ve BCYE agara pasajlanır. L-sistein içermeyen koyun kanlı agarda *Legionella*'nın ürememesi fakat *Legionella* dışındaki bakterilerin üremesi beklenir. BCYE agarda üreyebilen kolonilerin koyun kanlı agarda üreyememesi tanı aşaması için önemlidir ve serogrupsu yapılabılır (Şekil 1-2) (Aydın vd., 2023).



Şekil 1. Farklı örnekleme noktalarından alınan numunelerin laboratuvarda kültür için hazırlanması ve birincil kültür ortamına ekimi için akış şeması (Aydın vd., 2023).



Şekil 2. Su numunesinin birincil kültüründe koloni mikroskobu ile belirlenen şüpheli kolonilerden kanlı agar ve BCYE agar plaklarına paralel pasaj yöntemi ve sonraki tanımlama adımları (Aydın vd., 2023).

Seroloji

Philadelphia salgını sonucu hastaların antikorlarını tespit etmek ve hastalıkların nedenini belirlemek için Immün Floresan Assay (IFA) yöntemi kullanıldı. Salgından bugüne kadar, *Legionella* spp.'ye karşı antikorları tespit etmek amacıyla birçok serolojik test metodolojisi geliştirilmiştir (Harrison ve Taylor, 1988). IFA ve enzime bağlı immüno-sorbent testleri (ELISA) en sık kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde ELISA testleri, daha az öznel oldukları, IFA testinden daha doğru olduğu düşünüldüğü ve otomatik performans potansiyeline sahip oldukları için birçok laboratuvar tarafından IFA testi yerine tercih edilmektedir. Serolojik testlerin bildirilen duyarlılıkları, %41 ila %94 arasında önemli ölçüde değişmektedir (Den Boer ve Yzerman, 2004).

Serokonversiyon, serolojik testlerin önemli bir sınırlaması bu testlerin birkaç hafta sürmesidir. *Legionella* hastalarının yaklaşık %25-%40'ı semptomların başlamasından sonraki ilk hafta içinde serokonversiyona uğrar. Çoğu durumda, 3-4 haftalık bir sürede antikor titresinde 4 kat artış tespit edilirken bazı durumlarda ise 10 haftadan fazla sürebilir. Akut faz karşılıklı >256'lık IFA antikor titreleri pnömoni teşhisi için bir zamanlar için yeterli kabul edilmiştir, fakat klinik lejyonelloz kanıtı olmayan kişilerde *Legionella* antikor pozitifliğinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bunun güvenilir olmadığı belirlendi (Plouffe vd., 1995). *L. pneumophila* serogrup 1

antijeni kullanılarak serokonversiyonun özgüllüğü IFA'da yaklaşık %99 olarak bildirilmiştir (Wilkinson vd.,1981;Harrison ve Taylor, 1988). Serolojik testlerin bir dezavantajı, tüm Legionella türlerini ve gruplarını doğru bir şekilde tespit edememesidir. *L. pneumophila* serogrup 1'e serokonversiyonun genellikle yüksek düzeyde tanısal olduğu kabul edilse de diğer türlere ve serogruplara serokonversiyonun duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak doğrulanmamıştır. Kısaca, dört kat immünoglobulin G (IgG) veya IgM titre artışı ile teşhis sadece geriye dönük olarak yapılabilir ve nadiren hastanın ilk tedavisini etkiler. Bu nedenle Legionella hastalığının erken evresinde teşhis etmek için ek testlere ihtiyaç vardır (Murdoch, 2003).

İdrarda Legionella antijeni tespiti

Legionella antijenürisinin tespiti Philadelphia'daki ilk salgından kısa bir süre sonra kullanılmıştır (Berdal, vd.,1979). Lejyonella antijenürisi semptomların başlangıcından 1 gün kadar kısa sürede tespit edilebilir ve günler hatta haftalar arasında devam eder. Bir örnekte, antijenin atılımının 300 günden fazla gerçekleştiği tespit edilmiştir (Kohler vd.,1984). Tespit edilen antijen, Legionella hücre duvarının lipopolisakkarit bölümünün bir bileşenidir ve ısıya dayanıklıdır (Kohler vd.,1981;Williams ve Lever,1995). Üriner antijen testleri makul duyarlılık ve yüksek özgüllüğü ile LH'nın laboratuvar teşhisinde devrim yaratarak, onu teşhis için en yaygın laboratuvar testi haline getirdi (Joseph vd.,2004). Testin idrar dışındaki örneklerle uygulanması Lejyoner hastalığının hızlı teşhisi için faydalı olabilir, ancak daha fazla doğrulamaya ihtiyaç vardır. Avrupa'da, üriner antijen tespiti ile teşhis edilen vakaların oranı 1998'den bu yana çarpıcı bir artış göstermiştir, 1995'te teşhis edilen vakaların %15'ini temsil ederlerken, 1998'de bu oran %33'e, 2004'te %74'e ve 2006'da tüm vakaların %90'ından fazlasına yükselmiştir (Joseph ve Ricketts,2006).

Hem radyoimmünoassay (RIA) hem de enzim immünoassay (EIA) metodolojilerini kullanan ticari kitler birkaç yıldır kullanılarak, benzer performans özellikleri gösterirler. Aglütinasyon deneyleri de kullanıldı, ancak bu deneyler kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllük göstermediler. Bunlara ek olarak, EIA tahlillerine benzer duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olan immünokromatografik yöntemler de geliştirilmiştir. Çoğunluk, *L. pneumophila* serogrup 1'in Pontiac (MAb 2+) monoklonal antikor tipinin saptanması için en duyarlıdır (%90'a kadar), *L. pneumophila* serogrup 1'in diğer monoklonal antikor tipleri için daha az duyarlıdır (~60%) ve diğer *L. pneumophila* serogrupları ve diğer Legionella türleri için (~%5) zayıf

duyarlıdır (Harrison vd., 1998; Helbig vd., 2003; Edelstein, 2004;). Toplumdan edinilmiş LH vakalarının çoğuna (yaklaşık %90) *L. pneumophila* serogrup 1'in Pontiac alt tipi neden olduğundan, bu testin ortalama duyarlılığı %70- %80 aralığındadır. Bu tahlillerin önemli özelliği, nispeten nadir bir hastalığı test ederken bir gereklilik olan yüksek özgüllükleridir (>%99).

Üriner antijen tespitinin duyarlılığı, hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili görünmektedir. Hafif LH'lı hastalar için test duyarlılıkları %40 ile 53 arasında değişirken, şiddetli LH'sı olan hastaların duyarlılıkları %88-100'e ulaştığı için acil özel tıbbi bakıma ihtiyaçları oluşur. Bu bulguların hafif pnömonili hastalarda tanı süreci için etkileri vardır ve hafif pnömonili hastaların tek başına idrar antijen testleri kullanılırsa tanı konulabileceğini düşündürür. Konsantrasyon idrar örneklerinin kullanılması, özgüllükte önemli bir azalma olmaksızın duyarlılığı arttırmıştır. Bu konsantrasyon adımı zaman ve emek yoğun olduğundan, bazı laboratuvarlar bu yaklaşımı yalnızca belirsiz sonuçlar olması durumunda kullanır (Yzerman vd., 2002).

Legionella nükleik asidinin tespiti

L. pneumophila'nın DNA'sını saptamak için tasarlanan ilk tahlil, Legionella spp'nin tüm suşlarına özgü radyo-etiketli bir ribozomal probdur (Gen-Probe, San Diego, Kaliforniya). Araştırmacılar bu tahlil için değişen duyarlılık ve özgüllük bildirmişlerdir. Proben bir hastanede kullanılması 13 yanlış pozitif vakayla sonuçlanması testin piyasadan kaldırılmasına neden olmuştur (Doebbeling vd.,1988).

PCR, çok az miktarda Legionella DNA'sının spesifik amplifikasyonunu sağlar ve kısa bir süre içinde sonuçlar sağlayabilir. Ayrıca herhangi bir Legionella türü ve serogrubunun neden olduğu enfeksiyonları tespit etme potansiyeline sahiptir. Balgamda *L. pneumophila*'nın 1-14 serotiplerini saptayan yeni bir ticari test (BD Probe Tec ET *L. pneumophila*; Becton Dickinson) FDA tarafından onaylanmış, ancak performans özelliklerine ilişkin yayınlanmış veriler eksik kalmıştır (Wilkinson vd.,1986; Pasculle, vd.,1989; Diederren,2008).

Real-time PCR, PCR için manuel zamanı en aza indirdiği ve PCR sonrası analiz fazlalıklarının kullanılmasını sağladığı için rutin tanıya faydalar sağlamıştır. Teşhis amaçlı PCR tahlilleri esas olarak 16S rRNA genleri ,235-5S spacer bölgesini, 5S rDNA'yı (Fields vd.,2002; Pedro-Botet ve Sabria, 2005), makrofaj inhibitör güçlendirici (mip) geni içindeki spesifik bölgeleri hedeflemiştir (Diederren,2008).

KAYNAKÇA

- Abu Kwaik, Y. (1998). Fatal attraction of mammalian cells to *Legionella pneumophila*. *Molecular microbiology*, 30(4), 689-695.
- Açıkgöz, N. (1997). Biyofilmler. *Mikrobiyol bülteni*, 31, s. 299-310.
- Adeleke, A. A., Fields, B. S., Benson, R. F., Daneshvar, M. I., Pruckler, J. M., Ratcliff, R. M., ... & Halablab, M. A. (2001). *Legionella drozanskii* sp. nov., *Legionella rowbothamii* sp. nov. and *Legionella fallonii* sp. nov.: three unusual new *Legionella* species. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 51(3), 1151-1160.
- Akalin, H. E. (1993). *Atypical pneumonias: therapeutic possibilities. International Journal of Antimicrobial Agents*, 3, S75-S79.
- Altman, E., & Segal, G. (2008). The response regulator CpxR directly regulates expression of several *Legionella pneumophila* icm/dot components as well as new translocated substrates. *Journal of bacteriology*, 190(6), 1985-1996.
- Atlas, R. M. (1999). *Legionella: from environmental habitats to disease pathology, detection and control. Environmental Microbiology*, 1(4), 283-293.
- Backert, S., & Meyer, T. F. (2006). Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Current opinion in microbiology*, 9(2), 207-217.
- Bandyopadhyay, P., Liu, S., Gabbai, C. B., Venitelli, Z., & Steinman, H. M. (2007). Environmental mimics and the Lvh type IVA secretion system contribute to virulence-related phenotypes of *Legionella pneumophila*. *Infection and immunity*, 75(2), 723-735.
- Bangsberg, J. M. (1997). Antigenic and genetic characterization of *Legionella* proteins: Contribution to taxonomy, diagnosis and pathogenesis. *Apmis*, 105(S70), 5-53.
- Bartram, J., Chartier, Y., Lee, J. V., Pond, K., & Surman-Lee, S. (Eds.). (2007). *Legionella and the prevention of legionellosis. World Health Organization*.
- Benin, A. L., Benson, R. F., & Besser, R. E. (2002). Trends in legionnaires disease, 1980–1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, 35(9), 1039-1046.
- Berdal, B. P., Farshy, C. E., & Feeley, J. C. (1979). Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine by enzyme-linked immunospecific assay. *Journal of clinical microbiology*, 9(5), 575-578.

- Bilgiler, G. (1999). Legionella türlerinin mikrobiyolojik özellikleri ve laboratuvar tanısı. *Flora*, 4(1), 9-25.
- Borella, P., Montagna, M. T., Stampi, S., Stancanelli, G., Romano-Spica, V., Triassi, M., ... & Boccia, S. (2005). Legionella contamination in hot water of Italian hotels. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(10), 5805-5813.
- Boshuizen, H. C., Neppelenbroek, S. E., van Vliet, H., Schellekens, J. F., Boer, J. W. D., Peeters, M. F., & Conyn-van Spaendonck, M. A. (2001). Subclinical Legionella infection in workers near the source of a large outbreak of Legionnaires disease. *The Journal of infectious diseases*, 184(4), 515-518.
- Brassinga, A. K. C., Hiltz, M. F., Sisson, G. R., Morash, M. G., Hill, N., Garduno, E., ... & Hoffman, P. S. (2003). A 65-kilobase pathogenicity island is unique to Philadelphia-1 strains of Legionella pneumophila. *Journal of bacteriology*, 185(15), 4630-4637.
- Breiman, R. F., Fields, B. S., Sanden, G. N., Volmer, L., Meier, A., & Spika, J. S. (1990). Association of shower use with Legionnaires' disease: possible role of amoebae. *Jama*, 263(21), 2924-2926.
- Brenner, D. J., STEIGERWALT, A. G., & McDADE, J. E. (1979). Classification of the Legionnaires' disease bacterium: Legionella pneumophila, genus novum, species nova, of the family Legionellaceae, familia nova. *Annals of internal medicine*, 90(4), 656-658.
- Brooks, G., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., & Mietzner, T. A. (2014). Jawetz, Melnick, Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. *O. Şadi Yenlen (Çeviri Ed.), Nobel Tıp Kitapları*.
- Casati, S., Gioria-Martinoni, A., & Gaia, V. (2009). Commercial potting soils as an alternative infection source of Legionella pneumophila and other Legionella species in Switzerland. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(6), 571-575.
- Cirillo, S. L., Bermudez, L. E., El-Etr, S. H., Duhamel, G. E., & Cirillo, J. D. (2001). Legionella pneumophila entry gene rtxA is involved in virulence. *Infection and immunity*, 69(1), 508-517.
- Cirillo, S. L., Lum, J., & Cirillo, J. D. (2000). Identification of novel loci involved in entry by Legionella pneumophila. *Microbiology*, 146(6), 1345-1359.
- Cramer, M. (2003). Legionnaires disease: a case study. *American Journal of Critical Care*, 12(3), 234-238.

- Çotuk, A., Zeybek, Z., Kimiran, A., Türetgen, İ., & Kalaç, Y. (1998). Farklı binaların sistemlerinde Legionella pneumophila izolasyonu. *Kükem Dergisi*, 21(3), s. 7-12.
- Den Boer, J. W., & Yzerman, E. P. F. (2004). Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23, 871-878.
- Den Boer, J. W., Yzerman, E. P. F., Jansen, R., Bruin, J. P., Verhoef, L. P. B., Neve, G., & Van der Zwaluw, K. (2007). Legionnaires' disease and gardening. *Clinical microbiology and infection*, 13(1), 88-91.
- Diederer, B. M. W. (2008). Legionella spp. and Legionnaires' disease. *Journal of infection*, 56(1), 1-12.
- Eberly BJ, Whelen AC. *Legionella*. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. (eds). *Textbook of Diagnostic Microbiology*. Elsevier 2007; 485-493.
- Edelstein, P. (2008). Legionnaires Disease: History and Clinical Findings. K. H. Swanson *Legionella Molecular Microbiology*.
- Edelstein, P. H. (2004). Urinary antigen detection for Legionella spp. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 3, 1-7.
- Edelstein, P. H. (2006). Clinical Features of Legionnaires' Disease: A Selective Review. *Legionella: State of the art 30 years after its recognition*, 1-7.
- Edelstein, P. H. (2007). Urine antigen tests positive for Pontiac fever: implications for diagnosis and pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, 44(2), 229-231.
- Edelstein, P., & Christian, L. (2015). *Legionella*. *American Society for Microbiology*, 49, s. 887-888.
- Euzéby JP, List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature-Genus Legionella. 24.05.2019, URL: <http://www.bacterio.net/legionella.html>
- Fang, G., Yu, V. L., & Vickers, R. M. (1989). Disease due to the Legionellaceae (other than Legionella pneumophila). Historical, microbiological, clinical, and epidemiological review. *Medicine*, 68(2), 116-132.
- Feeley, J. C., Gibson, R. J., Gorman, G. W., Langford, N. C., Rasheed, J. K., Mackel, D. C., & Baine, W. B. (1979). Charcoal-yeast extract agar: primary isolation medium for Legionella pneumophila. *Journal of clinical microbiology*, 10(4), 437-441.

- Feldman, M., & Segal, G. (2004). A specific genomic location within the icm/dot pathogenesis region of different Legionella species encodes functionally similar but nonhomologous virulence proteins. *Infection and immunity*, 72(8), 4503-4511.
- Fields, B. S. (1996). The molecular ecology of legionellae. *Trends in microbiology*, 4(7), 286-290.
- Fields, B. S., Benson, R. F., & Besser, R. E. (2002). Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clinical microbiology reviews*, 15(3), 506-526.
- Fraser, D. W., Tsai, T. R., Orenstein, W., Parkin, W. E., Beecham, H. J., Sharrar, R. G., ... & Field Investigation Team*. (1977). Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 297(22), 1189-1197.
- Galán, J. E., Lara-Tejero, M., Marlovits, T. C., & Wagner, S. (2014). Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells. *Annual review of microbiology*, 68, 415-438.
- Gosting, L. H., Cabrian, K. A. T. H. Y., Sturge, J. C., & Goldstein, L. C. (1984). Identification of a species-specific antigen in Legionella pneumophila by a monoclonal antibody. *Journal of Clinical Microbiology*, 20(6), 1031-1035.
- Granados, A., Podzamczar, D., Gudiol, F., & Manresa, F. (1989). Pneumonia due to Legionella pneumophila and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *European Respiratory Journal*, 2(2), 130-134.
- Greenberg, D., Chiou, C. C., Famigilletti, R., Lee, T. C., & Victor, L. Y. (2006). Problem pathogens: paediatric legionellosis—implications for improved diagnosis. *The Lancet infectious diseases*, 6(8), 529-535.
- Harrison TG, Legionella, Topley and Wilsons Microbiology and microbial Infections 10th Edward Arnold (publishers) Ltd. London, 2006, pp 1761-1785.
- Harrison, T. G., & Saunders, N. A. (1994). Taxonomy and typing of legionellae. *Reviews in Medical Microbiology*, 5(2), 79-90.
- Harrison, T. G., & Taylor, A. G. (1988). The diagnosis of Legionnaires' disease by estimation of antibody levels. *A laboratory manual for Legionella*, 1, 113-135.
- Harrison, T., Uldum, S., Alexiou-Daniel, S., Bangsberg, J., Bernander, S., Drašar, V., ... & Fehrenbach, F. (1998). A multicenter evaluation of

- the Biotest Legionella urinary antigen EIA. *Clinical microbiology and infection*, 4(7), 359-365.
- Helbig, J. H., Uldum, S. A., Bernander, S., Lück, P. C., Wewalka, G., Abraham, B., ... & Harrison, T. G. (2003). Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *Journal of clinical microbiology*, 41(2), 838-840.
- Herwaldt, L. A., & Marra, A. R. (2018). Legionella: a reemerging pathogen. *Current opinion in infectious diseases*, 31(4), 325-333.
- Hlady, W. G., Mullen, R. C., Mintz, C. S., Shelton, B. G., Hopkins, R. S., & Daikos, G. L. (1993). Outbreak of Legionnaire's disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 138(8), 555-562.
- Horwitz, M. A., & Maxfield, F. R. (1984). Legionella pneumophila inhibits acidification of its phagosome in human monocytes. *The Journal of cell biology*, 99(6), 1936-1943.
- Isberg, R. R., O'connor, T. J., & Heidtman, M. (2009). The Legionella pneumophila replication vacuole: making a cosy niche inside host cells. *Nature Reviews Microbiology*, 7(1), 13-24.
- Joseph JA. European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires' disease in Europe 2000e2002. *Epidemiol Infect* 2004; 132:417e24.13. Helbig JH, Bernander
- Joseph, C. A., & Ricketts, K. D. (2006). Legionnaires' Disease in Europe 1995-2004: A Ten-Year Review. *Legionella: State of the Art 30 Years after Its Recognition*, 87-93.
- Kohler, R. B., Winn Jr, W. C., & Wheat, L. J. (1984). Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires disease. *Journal of clinical microbiology*, 20(4), 605-607.
- Kohler, R. B., Zimmerman, S. E., Wilson, E., Allen, S. D., Edelstein, P. H., Wheat, L. J., & White, A. (1981). Rapid radioimmunoassay diagnosis of Legionnaires' disease: detection and partial characterization of urinary antigen. *Annals of internal medicine*, 94(5), 601-605.
- Lau, H. Y., & Ashbolt, N. J. (2009). The role of biofilms and protozoa in Legionella pathogenesis: implications for drinking water. *Journal of applied microbiology*, 107(2), 368-378.
- Lo Presti, F., Riffard, S., Meugnier, H., Reyrolle, M., Lasne, Y., Grimont, P. A., ... & Freney, J. (2001). Legionella gresilensis sp. nov. and Legionella beliardensis sp. nov., isolated from water in France.

- International journal of systematic and evolutionary microbiology, 51(6), 1949-1957.
- Maiwald M, Helbig JH, Lu'ck PC. Laboratory methods for the diagnosis of Legionella infections. *J Microbiol Methods* 1998; 33:59e79.
- Memish, Z. A., Oxley, C., Contant, J., & Garber, G. E. (1992). Plumbing system shock absorbers as a source of Legionella pneumophila. *American Journal of Infection Control*, 20(6), 305-309.
- Morelli, N., Battaglia, E., & Lattuada, P. (2006). Brainstem Involvement in Legionnaires' Disease. *Infection*, 34(1).
- Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:64e9.
- Aydin, E. , Dicle, Y. & Tuna, D. K. (2023). A Study on The Presence of Legionella pneumophila in Hospital Water Samples from Eastern Turkey . *Dicle Tıp Dergisi* , 50 (2) , 173-180 .
- Mülazimoğlu, L. (2002). Legionella. A. Topçu, G. Söyletir, & M. Doğanay içinde, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. (s. 1667-1670). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Nakayama, S. I., & Watanabe, H. (1998). Identification of cpxR as a positive regulator essential for expression of the Shigella sonnei virF gene. *Journal of bacteriology*, 180(14), 3522-3528.
- Newton, H. J., Ang, D. K., Van Driel, I. R., & Hartland, E. L. (2010). Molecular pathogenesis of infections caused by Legionella pneumophila. *Clinical microbiology reviews*, 23(2), 274-298.
- Newton, H. J., Sansom, F. M., Bennett-Wood, V., & Hartland, E. L. (2006). Identification of Legionella pneumophila-specific genes by genomic subtractive hybridization with Legionella micdadei and identification of lpnE, a gene required for efficient host cell entry. *Infection and immunity*, 74(3), 1683-1691.
- Orrison, L. H., Bibb, W. F., Cherry, W. B., & Thacker, L. E. R. O. Y. (1983). Determination of antigenic relationships among legionellae and non-legionellae by direct fluorescent-antibody and immunodiffusion tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 17(2), 332-337.
- Pasculle, A. W., Feeley, J. C., Gibson, R. J., Cordes, L. G., Myerowitz, R. L., Patton, C. M., ... & Dowling, J. N. (1980). Pittsburgh pneumonia agent: direct isolation from human lung tissue. *Journal of Infectious Diseases*, 141(6), 727-732.
- Pasculle, A. W., Veto, G. E., Krystofiak, S. H. A. R. O. N., Mc Kelvey, K. E. V. I. N., & Vrsalovic, K. (1989). Laboratory and clinical evaluation of

- a commercial DNA probe for the detection of *Legionella* spp. *Journal of clinical microbiology*, 27(10), 2350-2358.
- Pedro-Botet ML, Sabria M. Legionellosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:625e34.
- Pınar, A. (2002). Doğa kaynaklı insan patojeni *Legionella*; tanı ve korunma yaklaşımları. *Hacettepe tıp dergisi*, 33(2), 93-98.A.
- Plouffe, J. F., File Jr, T. M., Breiman, R. F., Hackman, B. A., Salstrom, S. J., Marston, B. J., & Fields, B. S. (1995). Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Clinical infectious diseases*, 20(5), 1286-1291.
- Pravinkumar, S. J., Edwards, G., Lindsay, D., Redmond, S., Stirling, J., House, R., ... & Brown, A. (2010). A cluster of Legionnaires' disease caused by *Legionella longbeachae* linked to potting compost in Scotland, 2008-2009. *Eurosurveillance*, 15(8), 19496.
- Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., & Janda, W. M. (2017). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic* (pp. 845-853). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Ridenour, D. A., Cirillo, S. L., Feng, S., Samrakandi, M. M., & Cirillo, J. D. (2003). Identification of a gene that affects the efficiency of host cell infection by *Legionella pneumophila* in a temperature-dependent fashion. *Infection and immunity*, 71(11), 6256-6263.
- Rodgers, F. G., Greaves, P. W., Macrae, A. D., & Lewis, M. J. (1980). Electron microscopic evidence of flagella and pili on *Legionella pneumophila*. *Journal of Clinical Pathology*, 33(12), 1184-1188.
- Roig, J., Aguilar, X., Ruiz, J., Domingo, C., Mesalles, E., Manterola, J., & Morera, J. (1991). Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. *Chest*, 99(2), 344-350.
- Rowbotham TJ. *Legionella-like amoebal pathogens*. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AM, editors. *Legionella: current status and emerging perspectives*. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1993. p. 137e40.
- Segal, G., Russo, J. J., & Shuman, H. A. (1999). Relationships between a new type IV secretion system and the icm/dot virulence system of *Legionella pneumophila*. *Molecular microbiology*, 34(4), 799-809.
- Shin, S. (2012). Innate immunity to intracellular pathogens: lessons learned from *Legionella pneumophila*. In *Advances in applied microbiology* (Vol. 79, pp. 43-71). Academic Press.

- Stout JE, Rihs JD, Yu VL. Legionella. İçinde Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington DC: ASM Pres; 2003. pp. 809-823.
- THSK, 2015. Lejyoner Hastalığı Kontrol Program Rehberi
- THSK, 2014.Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. Suda Legionella Türlerinin Tanımlanması.
- Tobin, R. S., Ewan, P., Walsh, K., & Dutka, B. (1986). A survey of Legionella pneumophila in water in 12 Canadian cities. *Water Research*, 20(4), 495-501.
- Tossa, P., Deloge-Abarkan, M., Zmirou-Navier, D., Hartemann, P., & Mathieu, L. (2006). Pontiac fever: an operational definition for epidemiological studies. *BMC Public Health*, 6(1), 1-10.
- Travis, T. C., Brown, E. W., Peruski, L. F., Siludjai, D., Jorakate, P., Salika, P., ... & Fields, B. S. (2012). Survey of Legionella species found in Thai soil. *International journal of microbiology*, 2012.
- Tsai, T. F., Finn, D. R., Plikaytis, B. D., McCauley, W. I. L. L. I. A. M., Martin, S. M., & Fraser, D. W. (1979). Legionnaires' disease: clinical features of the epidemic in Philadelphia. *Annals of internal medicine*, 90(4), 509-517.
- Tuğrul HM. Legionella türleri. İçinde Serter D, Ertem E, Gökengin D, editörler. *Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000; s. 308-312.
- Velonakis, E. N., Kiouisi, I. M., Koutis, C., Papadogiannakis, E., Babatsikou, F., & Vatopoulos, A. (2010). First isolation of Legionella species, including L. pneumophila serogroup 1, in Greek potting soils: possible importance for public health. *Clinical microbiology and infection*, 16(6), 763-765.
- Verissimo, A., Marrao, G., da Silva, F. G., & Da Costa, M. S. (1991). Distribution of Legionella spp. in hydrothermal areas in continental Portugal and the island of Sao Miguel, Azores. *Applied and environmental microbiology*, 57(10), 2921-2927.
- Vincent, C. D., Friedman, J. R., Jeong, K. C., Buford, E. C., Miller, J. L., & Vogel, J. P. (2006). Identification of the core transmembrane complex of the Legionella Dot/Icm type IV secretion system. *Molecular microbiology*, 62(5), 1278-1291.
- Wilkinson, H. W., Cruce, D. D., & Broome, C. (1981). Validation of Legionella pneumophila indirect immunofluorescence assay with epidemic sera. *Journal of Clinical Microbiology*, 13(1), 139-146.

- Williams, A., & Lever, M. S. (1995). Characterisation of Legionella pneumophila antigen in urine of guinea pigs and humans with Legionnaires' disease. *Journal of Infection*, 30(1), 13-16.
- Yu, V. L. (1995). Legionella pneumophila (Legionnaires' disease). Principles and practice of infectious diseases, 2087-2097.
- Yzerman, E. P., Boer, J. W. D., Lettinga, K. D., Schellekens, J., Dankert, J., & Peeters, M. (2002). Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *Journal of clinical microbiology*, 40(9), 3232-3236.
- Zhan, X. Y., Hu, C. H., & Zhu, Q. Y. (2010). Research advances of Legionella and Legionnaires' disease. *Frontiers of Medicine in China*, 4(2), 166-176.
- Zhu, Q. Y. (2015). Legionella pathogenesis and virulence factors. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 3(2), 15.
- Zink, S. D., Pedersen, L., Cianciotto, N. P., & Abu Kwaik, Y. (2002). The Dot/Icm type IV secretion system of Legionella pneumophila is essential for the induction of apoptosis in human macrophages. *Infection and immunity*, 70(3), 1657-1663.

Tablo 1. Legionella cinsinde bulunan türler ve serogrup sayıları (32)

Türler	Serogrup sayısı	İnsandanda izolasyon	Çevreden izolasyon	UV de görünüm	Türler	Serogrup sayısı	İnsandanda izolasyon	Çevreden izolasyon	UV de görünüm
<i>L. adelaidensis</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L.londiniensis</i>	1	+	+	Renk yok
<i>L. anisa</i>	1	+	+	Parlak Beyaz Mavi / Soluk Sarı Yeşil	<i>L.longbeachae</i>	2	+	-	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L.beliardensis</i>	1	-	+	Soluk Sarı-Yeşil	<i>L. lytica</i>	?	+	-	Parlak Beyaz-Mavi
<i>L.birminghamensis</i>	1	+	-	Soluk Sarı-Yeşil	<i>L.maceachernii</i>	1	+	+	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L. bozemanii</i>	2	+	+	Parlak Beyaz-Mavi	<i>L. micdadei</i>	1	+	+	Soluk Sarı-Yeşil

<i>L. brunensis</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. massiliensis</i>	1	-	+	Renk yok
<i>L. busanensis</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. moravica</i>	1	-	+	Renk yok
<i>L. cherrii</i>	1	-	+	Parlak Beyaz-Mavi	<i>L. nagasakiensis</i>	1	+	-	Renk yok
<i>L. cardiac</i>	1	+		Renk yok	<i>L. nautarum</i>	1	-	+	Renk yok
<i>L. cincinnatensis</i>	1	+	-	Soluk Sarı-Yeşil	<i>L. oakridgensis</i>	1	+	-	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L. donaldsonii</i>	1	-	+	?	<i>L. parisien sis</i>	1	+	+	Parlak Beyaz-Mavi
<i>L. dresdenensis</i>	1	-	+	Sarı-Yeşil *	<i>L. pneumophila</i>	16	+	+	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L. drancourtii</i>	?	-	+	?	<i>L. quateirensis</i>	1	-	+	Renk Yok
<i>L. drozanski i</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. quinli vanii</i>	2	-	+	Soluk Sarı-Yeşil

<i>L. erythra</i>	2	-	+	Parlak Mavi - Beyaz	<i>L. rowbothamii</i>	1	-	+	Parlak Beyaz-Mavi
<i>L. fairfieldensis</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. dumofii</i>	1	+	+	Parlak Beyaz-Mavi
<i>L. fallonii</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. rubrilucens</i>	1	+	+	Parlak Mavi - Beyaz
<i>L. feeleii</i>	2	+	+	Renk yok	<i>L. sainthelensi</i>	1	+	+	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L. geestiana</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. santicrucis</i>	1	-	+	Soluk Sarı-Yeşil
<i>L. genomo species I</i>	1	-	+	?	<i>L. steelei</i>	1	+	+	Yeşil / Parlak Beyaz Mavi
<i>L.</i>	1	+	+	Parlak	<i>L. shake</i>	1	-	+	Renk

<i>gormanii</i>				Beyaz- Mavi	<i>spearei</i>				Yok
<i>L. gratiana</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. spirite nsis</i>	2	-	+	Solu k sarı- Yeşil
<i>L. gresilensis</i>	1	-	+	Solu k Sarı- Yeşil	<i>L. yabuuch iae</i>	1	-	+	Renk Yok
<i>L. hackeliae</i>	2	+	-	Solu k Sarı- Yeşil	<i>L. worsleie nsis</i>	1	-	+	Renk Yok
<i>L. impletisol i</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. steige rwaltii</i>	1	-	+	Parla k Beyaz- Mavi
<i>L. israelensis</i>	1	-	+	Renk yok	<i>L. taurin ensis</i>	1	-	+	Solu k sarı- Yeşil
<i>L. jamestoniensis</i>	1	-	+	Solu k Sarı- Yeşil	<i>L. tucsone nsis</i>	1	+	-	Parla k Beyaz- Mavi
<i>L. jeonii</i>	?	+	-	?	<i>L. tunisi ensis</i>	1	-	+	Renk Yok
<i>L. jordanis</i>	1	+	+	Solu k	<i>L. wads worthii</i>	1	+	-	Solu k

				Sarı- Yeşil					sarı- Yeşil
<i>L. lansingen sis</i>	1	+	-	Renk yok	<i>L. waltersi i</i>	1	-	+	Renk Yok

? Bilinmiyor

*Suşların çoğunluğu kırmızı, geri kalanı sarı yeşil

BÖLÜM 10
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM
DİSFONKSİYONUNDA YUTMA
PROBLEMLERİ: FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMI

Dr. Öğr. Üyesi Hazel ÇELİK GÜZEL¹

¹ Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, Balıkesir, Türkiye, hguzel@bandirma.edu.tr , ORCID ID: 0000-0001-6510-5012

GİRİŞ

Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) temporomandibular eklem (TME) ve ilgili yapılardaki fizyolojik uyumun bozulması sonucu ortaya çıkan nöromüsküler ve kas iskelet sistemi patolojisi olarak tanımlanmaktadır (Gauer & Semidey, 2015). Eklem ve/veya kas ağrısı, anormal eklem sesleri ve eklem hareketlerinde kısıtlılık TMD ana şikayetlerini oluşturur (Vedolin vd., 2009).

Yutma bozukluğu, yutma olayının herhangi bir evresinde karşılaşılan problem, bolusun ağızdan mideye taşınması sırasında meydana gelen zorluk veya rahatsızlıktır (Logemann, 1998). Psikolojik ve sosyal bakımdan bireyin yaşam kalitesini düşürür (Rofess vd., 2011).

TMD'li hastalarda görülebilecek yeme ve yutma problemlerinin yaygınlığı ve etkisi hakkında sınırlı araştırma yapılmıştır. Araştırmalarda bu problemlerin yutmanın oral hazırlık ve oral aşamasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca yutma problemi için hastaların akut tıbbi bakıma başvurmadıkları ve klinisyenlerin TMD değerlendirmesinde bu semptomlara yeterli derecede önem vermediği öngörülmektedir (Huckabee vd., 2018; Gilheaney vd., 2018; Ferreira vd., 2019).

1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DİSFONKSİYONU

Epidemiyolojik çalışmalarda, TMD'nin yaygın olduğu; genç ve orta yaşlı bireylerde çocuk ve yaşlı kişilere oranla daha fazla görüldüğü, toplumda en az bir belirti varlığı %75 ve en az bir bulgu varlığı %33 olarak bildirilmiştir (Liu & Steindkeler, 2013). TMD belirti ve bulgularının popülasyonun %50-75'inde hayatın bir bölümünde görüldüğü ve kişilerin %20-25'i bu semptomların hafif derecede olduğu bildirilmiştir. TMD'de rahatsızlığın seyrinin uzun olması ve semptomların değişkenlik göstermesi hem hastalar için hem de hekim için zor bir durum oluşturmaktadır (Nomura vd., 2007).

TME problemlerinin etiyojisi; fiziksel, psikolojik ve psikososyal nedenlere dayanmaktadır (Suvinen, 2005). Hormonal değişiklikler, kas hiperfonksiyonu, eklem ile ilişkili internal düzensizlikler ve travma temporomandibular rahatsızlıklarda rol oynamaktadır (Shaffer vd., 2014). Temporomandibular bozukluklarda görülen en belirgin semptomlar; eklemde ya da çiğneme kaslarında, istirahat veya çiğneme esnasında ağrı, eklem hareketinde limitasyon, hareket sırasında eklem sesi (klik, kreptasyon), ağız

açıkken mandibulanın bir tarafa deviasyonu ve fonksiyonel kısıtlılıktır (Steinkeler, 2013).

2. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DİSFONKSİYONU VE YUTMA PROBLEMLERİ

TMD, eklem hareketlerinde değişikliklere, mandibular hareket açıklığında azalma, çiğneme bozulma ile oral disfajiye neden olabilmektedir (Bag vd., 2014). Hastalar sıklıkla eklem/kas disfonksiyonuna bağlı çiğneme bozulma, çiğneme sırasında ağrı ve yorgunluk bildirirler (Poveda vd., 2007). Çiğneme bozulma, beslenme farklılaşması ve gastrointestinal etkilerle birlikte bireyin oral alımını değiştirebilir. Çiğneme ağrısı nedeniyle katı yiyecekler daha az parçalanır ve büyük miktarlarda güvensiz bir yutma gerçekleşebilir. Çiğneme yorgunluğu ise yeme sürelerinin uzamasına, çiğneme etkinliğinde azalmaya, yemekten kaçınmaya ve oral alımın azalmasına ve yutma problemlerine neden olabilir (La Touche vd., 2015). TMD'li hastalarda yeme ve yutma problemlerinin bu çiğneme bozukluklarına ikincil olarak oluştuğu varsayılmaktadır (Huckabee vd., 2018 & Güzel, 2021). Ayrıca araştırmalara göre TMD'li hastaların yaklaşık %10'unda, çiğneme ağrısı, yorgunluk, yutkunma güçlüğü, sıvı içmede zorluk gibi yutma problemlerinin görüldüğü tespit edilmiştir (Gilheaney vd., 2018).

Araştırmalarda orofasiyal fonksiyonların TMD'li hastalarda etkilendiği ve TMD'si olmayan ve sağlıklı deneklere kıyasla stomatognatik sistemin bileşenleri olan solunum, yutma, çiğneme ve mandibular hareketliliğin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Güzel and Tuncer, 2020; De Felicio vd., 2012; Weber vd., 2013; Machado vd., 2016; Ferreira vd., 2014). Kronik TMD'si olan bireylerde yutma değişikliklerinin incelendiği bir çalışmada, yutma süresinin uzaması ve sıvı yutma sırasında suprahyoid kaslarının aktivasyonunun azalması ile orofasiyal miyofonksiyonel bozukluğun ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Fassicollo vd., 2019).

TMD'li bireylerde yeme ve yutma sorunlarının epidemiyolojisi, doğası ve etkisini inceleyen bir çalışmanın sonuçlarında çiğneme sorunları %95, yutma güçlüğü %53 ve kilo kaybı %50 olarak bildirilmiştir (Gilheaney vd., 2020).

TMD'li yetişkinlerde bozulmuş çiğneme ve buna bağlı ağrı ve çiğneme yorgunluğun sıklıkla yaşandığı tespit edilmiştir. Huckabee ve ark.'ı (2018) tarafından yapılan bir çalışmayla bu sorunların özel doğası

hakkında yeni bulgular üretilmiştir. Çalışmada katılımcıların çiğneme güçlüğü kaynaklı yaklaşık % 89’unda tipik oral alımın etkilendiği ve %25’inde çok az çaba gerektiren veya hiç çaba gerektirmeyen yiyeceklerin çiğnenmesinde zorluk yaşandığı bildirilmiştir. Ek olarak, katılımcıların % 90’ında çiğneme ağrısı ve % 78’inde yorgunluk kaydedilmiş, bu durumun daha sonra bireylerin %72’sinde yemek yemesinin daha uzun sürmesine ve %60’ında öğün dayanıklılığının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Nesnel olarak, bu araştırmada sağlıklı normal bireylere göre TMD’li hastalarda ısırık başına daha fazla çiğneme döngüsü gerektirdiği bulunmuştur. Bunun potansiyel olarak TMD’li hastalarda kısıtlı mandibular hareketlilik ile ilişkili olduğu ve daha sonra ısırma kuvvetini ve çiğnemeyi etkileyebilecek hipotezi öne sürülmüştür. Ayrıca, ısırık başına daha fazla çiğneme döngüsünün gerekliliği, bu grubun yaşadığı yüksek yorgunluk ve ağrı seviyeleri ile ilişkili olabileceği, çünkü daha fazla çaba, daha fazla rahatsızlık düzeyine neden olabileceği bildirilmiştir. Yüksek frekansta yutmanın, bolusun zayıf çiğnenmesi, oluşumu ve kohezyonu ile ilişkili olabileceği ve böylelikle parçalı yutma ve orofaringeal geçiş zorluklarına yol açabileceği varsayılmaktadır. Bu, çiğneme ve yutma süreçlerinin simbiyotik doğasını vurgular ve TMD’li yetişkinlerde yeme ve yutma bozukluğuna potansiyel olarak katkıda bulunan tüm faktörleri dikkate alma ihtiyacını ortaya koyar.

TME ve dil, stomatognatik sistemin bileşenleridir. Orofasiyal işlevlerin etkili ve yeterli performansı için bu yapıların koordinasyon içinde çalışması gereklidir (Messina, 2017). Dil, normal yutma aktivitesinde büyük bir rol oynar. Yutmanın oral evresi sırasında dil, yiyeceği sert damağa karşı bastırarak ağızın ön bölgesinden arka bölgesine, farinks içine itilmesi için hareket ettirir (Stierwalt & Youmans, 2007). Yutmanın oral evresinde oluşan dilin koordinasyon ve hareket açıklığında bozukluk, kuvvet ve enduransında azalma nedeniyle, bolusun dilin üstünde tutulamaması, yeterli çiğnenememesi ve dilin yutmada oral geçiş fazına geçmeyi sağlayacak gerekli pozisyonuna getirilememesi gibi patolojiler yutma problemlerine neden olur (Logemann, 1998).

TMD’li bireylerde oral faz yutma problemleri olarak, yutmada dilin yetersiz konumlandırılması ve ağız çevresi kasların belirgin olarak aşırı kasılması ile karakterize değişikliklerin baskın olduğu tespit edilmiştir (De Felicio vd., 2012; Weber vd., 2013; Rosa vd., 2020). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, TMD’li bireylerin dil protrüzyon kuvvetinin sağlıklı bireylere

kıyasla oldukça düşük olduğu, çiğneme zorluk yaşadıkları ve bireylerde bu durumun yutmayı zorlaştırdığı bildirilmiştir (Marim vd., 2019).

TMD'li hastalarda oral disfaji prevalansının incelendiği bir meta analiz çalışmasına göre, TMD'li hastaların % 9.3' ünde yutma problemi bildirilmiştir. Katılımcılarda % 87.4 çiğneme ağrı, % 62 kassal yorgunluk, %68 oral kalıntı ile %58 orofaringeal geçiş zorluklarına sekonder çoklu yutma başta olmak üzere %48 yutma esnasında boğulma hissi, %31 bolus yutarken öksürük ve %41'inde çiğnemenin yutamadıkları için sert-katı yiyecek tüketememe şikayetleri kaydedilmiştir (Gilheaney vd., 2018). Bu metaanaliz de TMD ile ilişkili oral disfajinin potansiyel belirti ve semptomlarının değerlendirmelerde tanımlanmasını sağlamak için, öznel hasta raporları, fonksiyonel çiğneme aktiviteleri ve objektif değerlendirme yaklaşımlarını kapsayan bir değerlendirme protokolünün geliştirilmesi önerilmektedir.

3. DEĞERLENDİRME YAKLAŞIMI

Yutma problemlerinde uygun bir tedavi ve rehabilitasyon sürecinin planlanmasında etyolojisinin tanımlanması, yutma olayına katılan kas gruplarının ve diğer yapıların incelenmesi gerekmektedir (Logemann, 2007). Literatürde yutma problemlerini belirleme amacıyla klinik ve enstürmental değerlendirme yöntemleri kullanılır.

3.1. Klinik Değerlendirme

TMD hastalarında klinik değerlendirmede TMR/ATK'de çift eksen sistemi kullanılır. Eksen 1'de klinik özgeçmiş sonuçları ile fiziksel muayene bulguları analiz edilerek klinik teşhis belirlenir. Eksen 2'de ağrı parametreleri, mandibula fonksiyonu, psikolojik durum ve psikososyal fonksiyon incelenir (Dworkin & Le Reshe, 1992).

TMD'de görülebilen yutma problemlerinde hasta hikayesi ve yatak başı değerlendirme ile yutma probleminin varlığı, sebebi, şiddeti, rehabilitasyon programı ve etkinliği belirlenmelidir. Bu değerlendirmede ilk olarak hastanın genel durumu, klinik tablosu, yeme alışkanlıkları, yeme sıklığı sorgulanmalıdır. İkincil olarak hastanın anatomik yapılarının fonksiyonları incelenmeli; dil, dudak, çene, baş hareketleri ve larenks elevasyonu değerlendirilmelidir. Oral kavite ve farinksin mukozal yapısı, dişler ve yumuşak damak hareketleri değerlendirilmelidir. Üçüncül olarak hastanın yutma ile ilgili yapılarının duyuşal değerlendirilmesi ve normal-patolojik

refleksleri (öksürük refleksi, gag refleksi, emme, ısırma, yutkunma) değerlendirmelidir (Maccarini vd., 2007).

Hasta hikayesi alınırken TMD’de görülebilecek oral ve farengeal evre yutma zorluğu için; yutmanın başlatılmasında güçlük, boğazda yemek yapışması veya batması, yutma sırasında öksürme veya tıkanma, burundan yemek gelmesi, salya kontrolünün olmaması, açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan pnömoni, ses ve konuşmada değişiklik ile besin alımında değişiklik gibi işaret ve belirtiler sorgulanmalıdır (Logemann, 1998).

Klinik değerlendirmede, hasta anamnezini takiben su yutma testleri ve kranial sinirlerin fonksiyonel değerlendirmeleri yapılır (Ickenstein, 2014). Su yutma testi, yutma bozukluğu hakkında önemli bilgiler veren yararlı bir testtir. 100 ml su yutma testi, yutma performansını klinik olarak değerlendirebilen; yutma miktarı, süresi ve yutma hacminin ölçülebildiği geçerli bir testtir (Patterson vd., 2009).

Klinikte yutma probleminin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi için birçok ölçek kullanılmaktadır. Yale Swallowing Test Protokolü, Penetration Aspiration Scale (PAS), EAT-10, Functional Oral Intake Scale (FOIS), MBS Impairment Tool (MBSImP), NIH Swallowing Safety Scale (NIH-SSS), Davis Score kullanılan ölçeklerden bazılarıdır (Keage vd., 2015). EAT-10, orofarengeal yutma probleminin belirlenmesinde klinikte sıklıkla kullanılan geçerli ve güvenilir olan bir ölçüm yöntemidir (Belafsky vd., 2008).

Yeterli dil kas kuvveti ve enduransı güvenli ve etkili yutma için belirleyici bir faktördür Dil kasları kuvvet ve endurans objektif ölçümleri klinik disfaji değerlendirmesine katkı sağlar. Bireylerin dil kuvvet ve enduransı Iowa Oral Performance Instrument (IOPI) cihazı ile değerlendirilir (Solomon vd., 2014).

3.2. Enstürmental Değerlendirme

Biyomekanik, fizyolojik fonksiyon ve disfonksiyonu belirlemek, yutma güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek, yutmada gerçekleşen kompensatuar stratejilerin etkilerini incelemek amacıyla aletsel değerlendirmede; videofloroskopi, ultrasonografi, sintigrafi, elektromiyografi, ve manometri gibi yöntemler kullanılmaktadır (Bours vd., 2009).

4. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Yutma problemleri olan TMD'li bireylerin rehabilitasyonunda amaç; bireylerde ağrı, özür ve fonksiyonel durum gibi parametreler yönünden daha etkili bir iyileşme sağlamanın yanında çiğneme fonksiyonelliğini artırmak, yaşam kalitesini arttırmak, yutma etkinliğini artırmak, yutma fonksiyonunun güvenliğini sağlamak ve komplikasyonları engellemektir.

4.1. Hasta Eğitimi

Tedavinin ilk adımı, bireyin problemini anlamasını sağlayan hasta eğitimidir. Hasta eğitimiyle ağrı ve disfonksiyonların, kas spazmı, postür ve yorgunlukla ilişkili olduğu tedavi başlangıcında vurgulanır (List & Axelsson, 2010). Hastanın eğitimi ve bilişsel davranış terapisi ile hatalı alışkanlıkların düzeltilmesi, kas yorgunluğu, spazm ve ağrının azaltılması, mandibula hareketliliğinin artması ve çiğneme fonksiyonelliğinin iyileşmesi amaçlı basit ama etkili öneriler ve egzersizler hastaya öğretilir (Tuncer vd., 2013).

4.2. Egzersiz Eğitimi

TMD'nin tedavisinde egzersizlerle; ağrının azaltılması, ilgili kasların kuvvetlendirilmesi, çiğneme kaslarının koordinasyonunun artırılması, kas spazmı ve hiperaktivitenin azaltılması, doku onarımı ve rejenarasyonu hedeflenir. İlk tercih edilen egzersizler germe ve relaksasyon egzersizleri, lokal dolaşımı artırır ve ağrıyı azaltır. Ağız açma ve kapatma izotonik egzersizlerini içeren koordinasyon egzersizleri; eklem hareketliliğini ve hareketlerin senkronizasyonunu artırır, eklem kas fonksiyonu ve biyomekanik özellikleri geliştirir. Endurans ve kuvvetlendirme egzersizleri ile TMD'nin nüksetmesi engellenir (Moraes vd., 2013).

Yutma problemlerinin tedavisinde egzersiz önemli bir yer tutar (Burkhead vd., 2007). Egzersiz eğitiminin temel amacı yutmadan sorumlu kasların kuvvetlendirilmesiyle kasın yorgunluğa dirençli hale getirilmesidir (Robbins vd., 2005). Yutma problemlerinin geleneksel tedavisinde yer alan egzersiz eğitiminde dil, dudak, larengeal, farengeal ve suprahyoid kaslar hedef alınır. Orofarengeal egzersiz yaklaşımlarında; dil kökü egzersizleri, dil-damak egzersizleri, vokal kord egzersizleri, zayıf bölgeye uygun orofarengeal egzersizler ve Shaker egzersizi uygulanabilir (Logemann, 1998). Yutma olayında ağız içerisinde bolusun etkili temizliği ve uygun oral geçiş süresini sağlama amacıyla dil egzersizleri kullanılır. Dil egzersizleriyle dil kuvvetini artırma, dil basıncını geliştirme ve dil ile farenks arasında meydana gelen yutma basıncını artırmak hedeflenir (Robbins vd., 2007).

4.3. Manuel Tedavi

Manuel tedavide (MT) amaç; adezyonların açılması, dokunun iyileşme hızının ve kapasitesinin artırılması ve ağrısız fonksiyon sağlanmasıdır. Manuel tedavi teknikleri; germe ve egzersiz, masaj, kas gevşetme, kas- enerji teknikleri, eklem teknikleri traksiyon, gliding ve yumuşak doku teknikleridir (Tuncer vd., 2013).

Yumuşak doku mobilizasyonu çiğneme kaslarına (masseter, temporalis, lateral ve medial pterygoid kaslara) uygulanır. Eklem mobilizasyonu ile ağrıyı azaltmak, normal eklem hareketini artırmak ve kas spazmını azaltmak hedeflenir (Shaffer vd., 2014). TMD'de kullanılan MT teknikleri arasında; çiğneme ve boyun kaslarına derin friksiyon masajı, TME posterior kapsülüne germe teknikleri, üst servikal eklemlerin mobilizasyonu, skalen ve sternokleidomastoid kaslarının aşırı aktivasyonunu inhibe etmek için nefesle beraber kas- enerji teknikleri, myofasyal gevseme teknikleri, TME distraksiyonu ve mobilizasyonu uygulanır (List & Axelsson, 2010; Tuncer vd., 2013).

4.4. Orofasiyal Miyofonksiyonel Tedavi

TMD fizyoterapi yaklaşımında, egzersiz ve manuel tedavi yöntemleri diğer terapötik ajanlarla kombine olarak yaygın olarak uygulanır (Carlson vd., 2001). Ancak, yutma, konuşma, çiğneme sırasında ortaya çıkan ağrı ve rahatsızlıkla karakterize miyofonksiyonel bozuklukların, TMD hastaları tarafından sıklıkla rapor edilmesiyle birlikte, orofasiyal kasları dengelemek ve stomatognatik fonksiyonların yerine getirilmesini desteklemek için bir egzersiz terapisi modeli olan orofasiyal miyofonksiyonel terapi (OMT), TMD'nin tedavisinde önerilmiştir (Güzel, 2021; Richardson vd., 2012; De Felicio vd., 2008; Marcello vd., 2019).

OMT'de stomatognatik sistemin işlevini dengelemek amacıyla dil, dudaklar, çene ve yanaklar gibi orofasiyal yapıların izole hareketlerinin hassasiyetini ve koordinasyonunu artırmaya yönelik egzersizler önerilir (De Olivera Melcior vd., 2016).

Orofasiyal miyofonksiyonel tedavide; orofasiyal anormallikler, ağızdan solunun paterni, dil itme alışkanlığı, dil-dudak zayıflığı, mandibular deviasyon gibi stomatognatik sistem bozukluklarının tedavisi ön plandadır. Tedavide çiğneme, konuşma ve yutma sırasında eklem hareketlerinin koordinasyonu, parafonksiyonel oral alışkanlıkların düzeltilmesi, yüz ve servikal kaslarda propriyosepsiyon, tonus ve hareketliliği iyileştirmek ve

vücut pozisyonunun iyileştirilerek genel sağlığın iyileştirilmesi hedeflenir (De Felicio vd., 2008; Degan & Puppini-Rontani, 2005).

SONUÇ

Çalışmalara göre TMD'li bireylerde klinik tabloda yutma bozukluğu belirti ve bulgularına rastlanabilmektedir. Bu bireylerde özellikle kronik dönemde yutma problemlerinin görülebileceğini düşünerek, buna yönelik değerlendirme ve tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi daha etkili bir rehabilitasyon hizmeti sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Bag, A.K., Gaddikeri, S., Singhal, A., Hardin, S., Tran, B.D. & Medina, J.A. (2014). Imaging of the temporomandibular joint: An update. *World J Radiol*, 6 (8), 567– 82.
- Belafsky, P.C., Mouadeb, D.A. & Rees, C.J. (2008). Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 117(12): 919– 924.
- Burkhead, L.M., Sapienza, C.M. & Rosenbek, J.C. (2007). Strength-Training Exercise in Dysphagia Rehabilitation: Principles, Procedures, and Directions for Future Research. *Dysphagia*, (22): 251– 265.
- Bours, G.J., Speyer, R., Lemmens, J., Limburg, M. & de Wit, R. (2009). Bedside screening tests vs videofluoroscopy or fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs*, (65): 477– 493.
- Carlson, C.R, Bertrand P.M., Ehrlich, A.D., Maxwell, A.W. & Burton, R.G. (2001). Physical self-regulation training for the management of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*, (15): 47- 55.
- De Felicio, C.M., de Oliveira Melchior, M. & Ferreira, C.L. (2008). Otologic symptoms of temporomandibular disorder and effect of orofacial myofunctional therapy. *Cranio®*, 26(2): 118– 125.
- De Felicio, C.M., Medeiros, A.P. & De Oliveira Melchior M. (2012). Validity of the ‘protocol of orofacial myofunctional evaluation with scores’ for young and adult subjects. *J Oral Rehabil*, 39(10): 744-753.
- De Oliveira Melchior, M., Machado, B.C.Z. & Magri, L.V. (2016). Effect of speech-language therapy after low-level laser therapy in patients with TMD: a descriptive study. *CoDAS*, 28(6): 818– 822
- Degan, V.V. & Puppini-Rontani, R.M. (2005). Removal of sucking habits and myofunctional therapy: establishing swallowing and tongue rest position. *Pro Fono*, 17(3): 375- 82.
- Dworkin S.F. & Le Resche L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*, 6(4): 301-355.
- Fassicollo, C.E., Machado, B.C.Z. & Garcia, D.M. (2019). Swallowing changes related to chronic temporomandibular disorders. *Clin Oral Investig*, 23(8): 3287-3296.

- Ferreira, C.L.P., Sforza, C. & Rusconi, F.M.E. (2019). Masticatory behavior and chewing difficulties in young adults with temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 46 (6): 533- 540.
- Ferreira, C.L., Machad, B.C. & Borges, C.G. (2014). Impaired orofacial motor functions on chronic temporomandibular disorders. *J Electromyogr Kinesio*, 124 (4): 565- 571.
- Gauer, R.L. & Semidey, M.J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician*, 91(6), 378–386.
- Gilheaney, O., Bechet, S. & Kerr, P. (2018). The prevalence oral stage dysphagia in adults presenting with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 32 (5): 587- 600.
- Gilheaney, O., Stassen, L.F.A. & Walshe, M. (2020). The epidemiology, nature, and impact of eating and swallowing problems in adults presenting with temporomandibular disorders. *Cranio*, DOI: 10.1080/08869634.2020.1781453.
- Guzel H.C. & Tuncer A. 2021. ‘Evaluation of tongue strength and symptoms of oral dysphagia in patients accompanying temporomandibular disorder.’ *Adv Rehab*, Doi: 10.5114/areh.2021.108004.
- Güzel, H.C. (2021). Temporomandibular Eklem Disfonksiyonuna Eşlik Eden Oral Evre Disfajili Hastalarda Myofonksiyonel Tedavi Etkinliğinin Araştırılması. (Doktora Tezi). *Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi* (686512).
- Huckabee, M.L., McIntosh, T. & Fuller, L. (2018). The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): Reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord*, 53 (1): 144– 156.
- Ickenstein, G.W. (2014). *Diagnosis and Treatment of Neurogenic Oropharyngeal Dysphagia*, 2. baskı, Bremen.
- Keage, M., Delatycki, M., Corben, L. & Vogel, A. (2015). A Systematic Review of Self-reported Swallowing Assessments in Progressive Neurological Disorders. *Dysphagia*, (30):27– 46.
- La Touche, R., Paris-Aleman, A. & Gil-Martínez, A. (2015). Masticatory sensory-motor changes after an experimental chewing test influenced by pain catastrophizing and neck-pain-related disability in patients

- with headache attributed to temporomandibular disorders. *J Headache Pain*, (16): 20.
- List, T. & Axelsson, S. (2010). Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehab*, 37(6): 430- 451.
- Liu, F. & Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics Of North America*, 57(3): 465-479.
- Logemann, J.A. (1998). *Evaluation and treatment of swallowing disorders*. 2nd ed, Austin.
- Logemann, J.A. (2007). Swallowing disorders. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 21 (4): 563–573.
- Maccarini, A.R., Filippini A.D., Padovani, D., Limarzi, M., Loffredo, M. & Casolino, D. (2007). Clinical non-instrumental evaluation of dysphagia. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*, (27):299- 305.
- Machado, B.C., Mazzetto, M.O., Da Silva, M.A. & de Felicio, C.M. (2016). Effects of oral motor exercises and laser therapy on chronic temporomandibular disorders: a randomized study with follow-up. *Lasers Med Sci*, 31 (5): 945– 954.
- Marcello, M., Massimiliano Di G. & Khalid, Z. (2019). Oral myofunctional therapy for the treatment of temporomandibular disorders: A systematic review, *Cranio®*, DOI: 10.1080/08869634.2019.1668996.
- Marim, G.C., Cusumano, B.C.Z.M. & Trawitzki, L.V.V. (2019). Tongue strength, masticatory and swallowing dysfunction in patients with chronic temporomandibular disorder. *Physiology & Behavior*, (210): 112616.
- Messina, G. (2017). The tongue, mandible, hyoid system. *Eur J Transl Myol*, 27 (1): 6363.
- Moraes, A.R., Sanches, M.L., Ribeiro, E.C. & Guimarães, A.S. (2013). Therapeutic exercises for the control of temporomandibular disorders. *Dental Press J Orthod*, 18(5): 134- 139.
- Nomura, K., Vitti, M., De Oliveira, A.S., Chaves, T.C., Semprini, M. & Siéssere, S. (2007). Use of the fonseca’s questionnaire to assess the prevalence and severity of temporomandibular disorders in brazilian dental undergraduates. *Braz Dent J*, 18(2): 163-7.
- Patterson, J.M., McColl, E., Carding, P.N., Kelly, C. & Wilson, J.A. 2009. Swallowing performance in patients with head and neck cancer: A simple clinical test. *Oral Oncology*, (45): 904- 907.

- Poveda Roda, R., Bagan, J.V. & Díaz Fernández, J.M. (2007). Review of temporomandibular joint pathology. Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*, 12 (4): 292- 298.
- Richardson, K., Gonzalez, Y. & Crow, H. (2012). The effect of oral motor exercises on patients with myofascial pain of masticatory system. Case series report, *NY State J*, 78(1): 32– 37.
- Robbins, J., Gangnon, R.E., Theis, S.M., Kays, S.A., Hewitt, A.L. & Hind, J.A. (2005). The effects of lingual exercise on swallowing in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 53(9): 1483-9.
- Robbins, J., Kays, S.A., Gangnon, R.E., Hind, J.A., Hewitt, A.L., Gentry, L.R. & Taylor, A.J. (2007). The effects of lingual exercise in stroke patients with dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(2): 150– 158.
- Rofes, L., Arreola, V., Almiral, J., Cabré, M., Campins, L., García-Peris, P., Speyer, R. & Clavé, P. (2011). Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011(1): 13.
- Rosa, R.R., Bueno, M.D.R.S., Migliorucci, R.R., Brasolotto, A.G., Genaro, K.F. & Berretin-Felix, G. (2020). Tongue function and swallowing in individuals with temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*, (28): e20190355.
- Shaffer, S.M., Brisme, J.M., Sizer, P.S. & Courtney, C.A. (2014). Temporomandibular disorders. Part 2: conservative management. *J Man Manip Ther*, 22(1): 13-23.
- Solomon, N.P. & Munson, B. (2004). The effect of jaw position on measures of tongue strength and endurance. *J. Speech Lang. Hearing Res*, (47): 584- 594.
- Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*, (57): 465-79.
- Stierwalt, J.A. & Youmans, S.R. (2007). Tongue measures in individuals with normal and impaired swallowing. *Am J Speech Lang Pathol*, (16): 148- 156.
- Suvinen, T.I. & Reade, P.C. (2005). Review Of Aetiological Concepts Of Temporomandibular Pain Disorders: Towards A Biopsychosocial Model For İntegration Of Physical Disorder Factors With

Psychological And Psychosocial İllness İmpact Factors. *European Journal Of Pain*, 9(6): 613-633.

- Tuncer, A.B., Ergun, N., Tuncer, A.H. & Karahan, S. (2013). Effectiveness of manual therapy and home physical therapy in patients with temporomandibular disorders: a randomized controlled trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 17(3): 302- 308.
- Vedolin, G.M., Lobata, V.V., Conti, P.C.R. & Lauris, JRP. The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *J. Oral Rehabil*, 2009; 36(5): 313-321.
- Weber, P., Corrêa, E.C. & Bolzan Gde, P. (2013). Chewing and swallowing in young women with temporomandibular disorder. *Codas*, 25(4): 375-80.



IKSAD

Publishing House