

TIBBİ BİLİMLERDE ÖZEL KONULAR

EDİTÖRLER

Dr .Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI

Doç. Dr. Ülkü KARAMAN



İKSAD
Publishing House

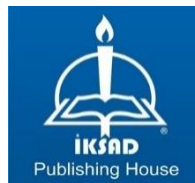
TIBBİ BİLİMLERDE ÖZEL KONULAR

EDİTÖRLER

Dr .Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI
Doç. Dr. Ülkü KARAMAN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet KAYA
Doç. Dr. Ali AYGÜN
Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN
Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN
Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK
Doç. Dr. Seda KESKİN
Doç. Dr. Yasemin KAYA
Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT
Dr. Öğr. Üyesi Rahime ŞAHİN TURAN
Dr. Öğr. Üyesi Saime SEZER SONDAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Zeynal Mete KARACA
Op. Dr. Dursun TÜZÜN
Uzm. Dr. Eser UYANIK
Uzm. Dr. Eymen YILMAZ
Uzm. Dr. Neslişah GÜR KURÇALOĞLU
Dr. Gamze KARACA
PhD. Kübra ŞAHİN
Arş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM
Arş. Gör. Dr. Furkan ELMAS
Arş. Gör. Dr. İshak ÖZKAY
Arş. Gör. Dr. Meryem BALCI
Arş. Gör. Dr. Serap ÇETİNKAYA ÖZDEMİR
Arş. Gör. Dr. Yusuf Burak KALAFAT
Arş. Gör. Kardelen KÖZEN
Arş. Gör. Mertkan KÖZEN
Arş. Gör. Tülay AKSOY



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: 978-625-367-219-5
Cover Design: İbrahim KAYA
August / 2023
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
BÖLÜM 1 KARACİĞERİN İMMÜN ORGANİZASYONU Dr. Öğr. Üyesi Zeynal Mete KARACA Dr. Gamze KARACA.....	3
BÖLÜM 2 NONİNVAZİV PRENATAL TARAMA cfDNA (CELL FREE DNA) Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN.....	29
BÖLÜM 3 KADINDA CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR Doç. Dr. Seda KESKİN.....	51
BÖLÜM 4 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP Prof. Dr. Ahmet KAYA Doç. Dr. Yasemin KAYA.....	83
BÖLÜM 5 VESTİBULER SCHWANNOMA (AKUSTİK NÖRİNOM) TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Op. Dr. Dursun TÜZÜN.....	97
BÖLÜM 6 TRANSSFENOIDAL HİPOFİZ ADENOMU CERRAHİSİNDE ENDONAZAL YAKLAŞIMLAR Op. Dr. Dursun TÜZÜN.....	107
BÖLÜM 7 PATOLOJİDE FROZEN KESİT DEĞERLENDİRME Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK.....	117
BÖLÜM 8 İNTRAKRANİYAL OLAYLARDA UYGUNSUZ ADH SENDROMU Uzm. Dr. Eser UYANIK.....	125

BÖLÜM 9

FEBRİL KONVULZİYON

Uzm. Dr. Eymen YILMAZ.....133

BÖLÜM 10

ÇOCUK VE ERGENLERDE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

Uzm. Dr. Neslişah GÜR KURÇALOĞLU.....151

BÖLÜM 11

DUYGUSAL ÖZGÜRLEŞME TEKNİĞİNİN AĞRI, UYKU SORUNLARI VE ANKSİYETE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Serap ÇETİNKAYA ÖZDEMİR.....169

BÖLÜM 12

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ VE ACİL YAKLAŞIM

Arş. Gör. Mertkan KÖZEN

Arş. Gör. Kardelen KÖZEN

Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN.....183

BÖLÜM 13

DELİ BAL (GRAYANOTOKSİN) ZEHİRLENMESİ VE ACİL YAKLAŞIM

Arş. Gör. Dr. Yusuf Burak KALAFAT

Arş. Gör. Dr. Furkan ELMAS

Doç. Dr. Ali AYGÜN.....197

BÖLÜM 14

ORGANOFOSFAT İNTOKSİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Rahime ŞAHİN TURAN

Arş. Gör. Dr. Meryem BALCI

Arş. Gör. Dr. İshak ÖZKAY.....207

BÖLÜM 15

KEMOTERAPİYE BAĞLI ALOPESİYİ ÖNLEME: SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİ

Arş. Gör. Dr. Serap ÇETİNKAYA ÖZDEMİR.....217

BÖLÜM 16

TRYPANOSOMIASIS

Arş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM

Arş. Gör. Tülay AKSOY.....233

BÖLÜM 17

LEISHMANIASIS

Arş. Gör. Tülay AKSOY

Arş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM.....263

BÖLÜM 18

KANSER TANI VE TEDAVİSİNDE NANOTAŞIYICILARIN ÖNEMİ

PhD. Kübra ŞAHİN

Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT.....281

BÖLÜM 19

PTERJUM PATOGENEZİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

PhD. Kübra ŞAHİN

Dr. Öğr. Üyesi Saime SEZER SONDAŞ.....303

ÖN SÖZ

Bu kitapta, tıbbın farklı alanlarında (biyoloji, genetik, kadın hastalıkları ve doğum, kardiyoloji, iç hastalıkları, kulak-burun-boğaz, patoloji, çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları, acil tıp ve parazitoloji) çalışan akademisyenler, bilgi birikimlerini bilim camiası ile paylaşmaktadır.

Uzun bir zaman diliminde hazırlanan bu kitap on dokuz bölüm halinde yapılandırıldı. Literatür bilgilerine akademik birikim ve alandaki tecrübelerini ekleyerek, her satırını itina ile kaleme alan birbirinden değerli bölüm yazarlarımıza teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Tıbbın farklı alanlarındaki çeşitliliği ile zenginleşen kitabımızın bilim dünyasına ilham kaynağı olmasını diliyoruz.

Sağlıcakla kalın...

Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI¹
Doç. Dr. Ülkü KARAMAN²

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. ykaskoarici@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6820-0381

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Ordu/Türkiye. ulkukaraman44@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

BÖLÜM 1

KARACIĞERİN İMMÜN ORGANİZASYONU

Dr. Öğr. Üyesi Zeynal Mete KARACA¹

Dr. Gamze KARACA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212828>

¹ Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kırklareli, Türkiye. zeynalmetakaraca@klu.edu.tr , Orcid ID: 0000-0002-5967-8102

² İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye. gamzealaman@yandex.com, Orcid ID: 0000-0002-0681-4617

1. GİRİŞ

Karaciğer, gastrointestinal sistem ve vücudun geri kalanı arasında stratejik olarak yerleştirilmiş önemli bir immünolojik organdır. Dalağa benzer şekilde, karaciğer de konakçı ile dış ortam arasında bir savunma hattı oluşturur ve organa gelen benzersiz kan akımı nedeniyle bu görev için çok uygundur (Kubes & Jenne, 2018; Robinson, Harmon, & O'Farrelly, 2016). Karaciğerin hem portal venöz kan hem de sistemik arterial kanla beslenen bir organdır. Dolaşımdaki pozisyonu itibarıyla giriş portalından bağımsız olarak kanda yayılan herhangi bir patojeni engelleyecek şekilde konumlanmıştır. Özellikle portal ven yoluyla karaciğere taşınan kan; bağırsak kaynaklı kommensal antijenler, besinsel antijenler, patojenler ve toksinler gibi karışık bir antijen içeriğine sahiptir (Ficht & Iannacone, 2020). Sonuç olarak, karaciğer, konakçıda ilk savunma hatlarından biridir ve konakçının hayatta kalması için kritik olan hayati bir rolü vardır. Karaciğerin immünolojik görevi sadece kan yoluyla gelen patojenlere karşı güçlü bir immün yanıt oluşturmak değildir bunlara ek olarak gıdalardan elde edilen besinsel moleküller gibi patojenik olmayan moleküllere karşı tolerans gösterilmesini sağlamalıdır. Karaciğer immün yanıt ve tolerans arasındaki dengeyi sağlamak, kanda dolaşan patojenleri algılamak, yakalamak ve yok etme gibi görevlerini yerine getirebilmek için uzmanlaşmış sayısız doğal ve kazanılmış immün sistem hücreleri barındırmaktadır (Tablo 1) (Beyzaei, Shojazadeh, & Geramizadeh, 2022; Ehling, Wolf, & Bode, 2021; Ficht & Iannacone, 2020; C. N. Jenne & P. Kubes, 2013; Shetty, Lalor, & Adams, 2018). Karaciğerin canlılığının hayatta kalması için yaptığı bu kritik immün görev karaciğerde yerleşik spesifik bağışıklık hücrelerinin yok edildiği veya karaciğerdeki bağışıklık ile ilgili reseptörlerin olmadığı transgenik deney hayvanlarının kullanıldığı çalışmalar ile net bir şekilde açıklanmaktadır (Kubes & Jenne, 2018). Bu konuyla ilgili olarak Ebe ve ark. (Ebe et al., 1999) araştırmalarında Kupffer hücrelerinin yok edildiği bir fare modeli oluşturarak farelere subletal dozda *Listeria monocytogenes* uygulamışlardır. Sonuç olarak farelerin tamamının öldüğünü bildirmişlerdir. Buna benzer bir başka araştırmada ise Kupffer hücreleri yok edilen farelerin normalde letal etki göstermeyen *Borielia burgdorferi* ile enfekte edilmesi sonucunda bakteriyel yük ve yayılımının artışı nedeniyle hayvan ölümlerinin artışı gözlenmiştir. Bu bakterinin lipid antijenleri kupffer hücrelerince NKT hücrelerine sunulması bertaraf edilmesi sağlanmaktadır,

aynı modelde Kupffer hücrelerinin deplete edilmesi yerine splenektomi yapılması sağ kalımı ve konak immünesini etkilememiştir (W. Y. Lee et al., 2010). Bir diğer araştırmada ise araştırmacılar Kupffer hücrelerinde ifade edildiği bilinen bir immünoglobülin ailesi kompleman reseptöründen (CRIg) yoksun transgenik fareleri enfekte etmişlerdir. Bu reseptörler akış halindeki kanda opsonize edilmiş patojenlerin tanınmasında görev almaktadır. Araştırmacılar deneylerinde CRIg ifade etmeyen farelerin *monocytogenes* veya *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında bakteri yayılımı ve hayvan ölümünün artış gösterdiğini bildirmişlerdir (Helmy et al., 2006). Hepatik lökositlerin yanı sıra Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreleri (LESCs), Hepatositler, Hepatik Stellat Hücreleri (HSC) gibi immün sistem hücreleri olmayan hücrelerde immünolojik cevaplara katkı sağlarlar (Crispe, 2009). Sonuç olarak bu çalışmalar karaciğerin immün düzenleme ve savunmada oldukça gerekli bir organ olduğunu göstermektedir. Karaciğer immünolojik yapısının nasıl çalıştığını anlamak kronik inflamasyon, bağışıklık düzensizliğinden kaynaklanabilecek hepatit, siroz, karaciğer kanseri ve diğer bağışıklıkla ilgili durumlar için yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu bölümde, karaciğer bağışıklık sisteminin mikro anatomisi ve farklı hepatik hücre tipleri arasındaki etkileşimin, önemli bir immünolojik organ karaciğerin bağışıklık rolüne nasıl katkıda bulunduğunu, tartışacağız.

Tablo 1: Karaciğerde İmmünolojik Role Sahip Olan Hücreler

Bağışıklığa Katkıda Bulunan Hepatik Hücreler	
<i>İmmün Hücreler</i>	<i>Nonimmün Hücreler</i>
Kupffer Hücreleri	Hepatositler
Karaciğer Dentritik Hücreleri	Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreleri
Hepatik Lenfositler	Hepatik Stellat Hücreleri
Transit Geçen ve Yönlendirilmiş Lökositler	

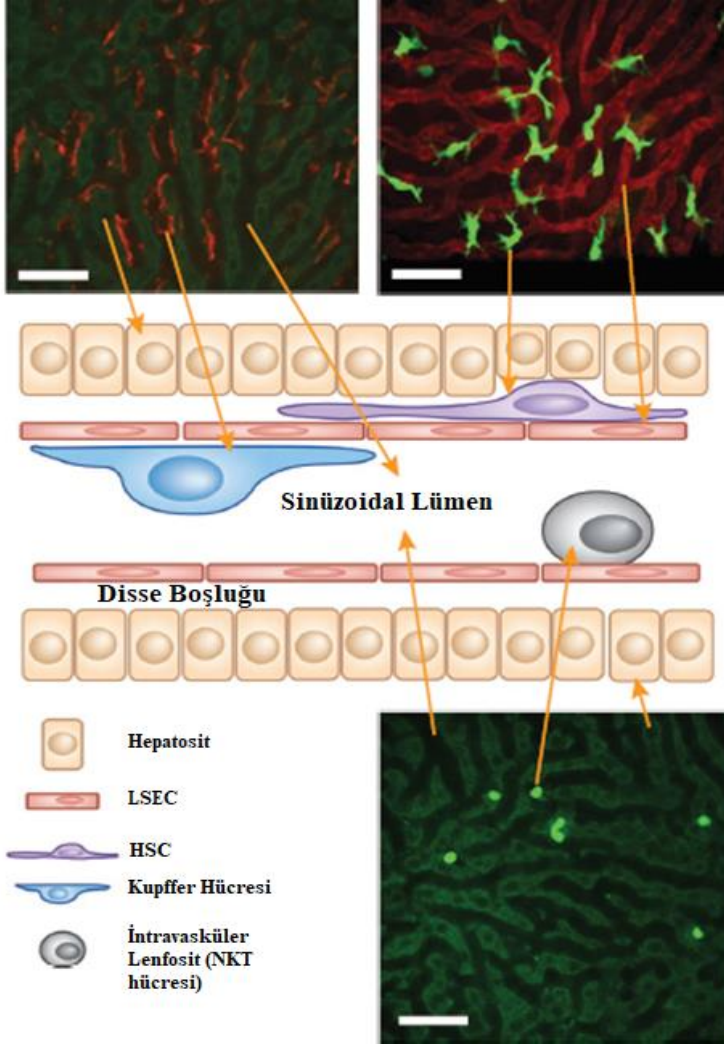
2. KARACİĞERDE KAN AKIMI VE İMMÜN YANIT

Karaciğerdeki kan akışı son derece etkileyicidir vücuttaki tüm kan her 3-4 dk'da bir karaciğerden geçmektedir bu da tüm kanın günde 360 kez

karaciğerde dolaştığı anlamına gelmektedir. Karaciğere giren kanın %80'i portal ven %20'si ise arterial kaynaklıdır (Crispe, 2011; Racanelli & Rehermann, 2006) bu sayede karaciğer hem bağırsak hem de sistemik kaynaklı patojenleri tarayabilir. Karaciğere dalak lenf nodu gibi klasik immün koruyucuları aşarak portal venden gelen kan patojenler açısından oldukça zengin olmasına rağmen LPS gibi patojen kaynaklı moleküllerin konsantrasyonu periferel venlerde 100 kat daha düşüktür (Liew & Kubes, 2016). Bu immünolojik filtreleme esas olarak karaciğerin fonksiyonel birimleri olan sinüzoid adı verilen yapılarda gerçekleşir. Sinüzoid yapısının ortasında yer alan ince kapiller damarlar şeklinde organize olmuş sinüzoidal lümen karaciğerin parankimal hücrelerinden Disse boşluğu adı verilen doku sıvısı ile dolu bir boşluk ile ayrılmıştır. LSEC'ler sinüzoidal lümenin astarını oluşturan katman halinde dizilmiş hücrelerdir (Ishibashi, Nakamura, Komori, Migita, & Shimoda, 2009). LSEC'lerin yüzeylerinde bulunan fenestralar olarak bilinen por yapıları sayesinde Disse boşluğu ile sinüzoidal lümen arasında madde geçişi sağlanmaktadır. (Kubes & Jenne, 2018; Lumsden, Henderson, & Kutner, 1988; Oda, Yokomori, & Han, 2003). Karaciğerde etkin immünolojik rol oynayan ve karaciğer fibrozunun gelişimde baş rolü oynayan hücreler olarak bilinen HSC'ler de disse boşluğunda yer almaktadır. (Kamm & McCommis, 2022). Sinüzoidlerde çok sayıda Kupffer hücresi, yüksek yoğunlukta Doğal Katil (NK) hücreleri ve Doğal Katil T (NKT) hücreleri yer almaktadır. Bunların dışında B lenfositler, T lenfositler gibi kazanılmış bağışıklık hücrelerinde kombinasyon halinde, dolaşımdaki patojenlerin tespitini ve yakalanmasını en üst düzeye çıkarır (Liew & Kubes, 2016) (Şekil-1).

Sirkülasyondaki patojenlerin yakalanmasına karaciğerdeki kan akımının yavaş olması da katkıda bulunmaktadır. Sinüzoidler oldukça ince yapıda kapiller damarlar şeklinde organize olmuş yapılardır bu sayede total damar çapı artar ve kanın akış hızında bir yavaşlama meydana gelir. Sinüzoidal lümeninde kan basıncı toplar (portal) damara göre 4 kat arterial kana göre 50 kat daha düşüktür, bu sayede dolaşımdaki patojenler ile sinüzoidlerdeki immün hücreler arasındaki temas artar ve patojenin karaciğerde yerleşik immün sistem hücreleri tarafından tanınması ve yakalanması mümkün olur (Oda et al., 2003). Tüm bunların sayesinde kan

sirkülasyonundaki patojenler rahatlıkla tespit edilir. Sinüzoidal yapıda bulunan ve immün sistem hücresi olmayan hücrelerinde antijen sunma yetenekleri vardır özellik immün sistem hücresi olmayan LSEC ve Hepatositler birer immün hücre gibi aktivite göstermektedir (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013). Aşağıda sinüzoidal yapıda yer alan hücrelerin immünolojik fonksiyonları açıklanacaktır.



Şekil 1. Karaciğerin Bağışıklık Bileşenleri Karaciğer damar sistemindeki (ortada) çeşitli yerleşik bağışıklık hücrelerinin konumlarını gösteren enine kesitte bir karaciğer sinüzoidinin şeması görülmektedir. İnvital videolardan yakalanan

durağan görüntüler karaciğerdeki hücre tiplerinin her birini göstermektedir: üst soldaki görüntüde C57Bl/6 farede F4/80 kırmızı ile boyanmış bölgeler Kupffer hücrelerini yeşil boyanan bölgeler ise hepatositleri göstermektedir; üst sağdaki görüntüde transgenik CX3CR1-GFP bir farede HSC'ler yeşil, LSEC'ler ise kırmızı olarak görülmektedir. Sağ alttaki görüntüde ise transgenik CXCR6-GFP faresinde sinüzoidal lümeninde devriye gezen NKT hücreleri parlak yeşil, hepatositler ise soluk yeşil olarak görülmektedir. Ölçek çubukları, 50 mikron (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013)

2.1. Karaciğerde Bağışıklığa Etkisi Olan Non-İmmün Hücreler

Aşağıda bahsedilen hücre tipleri, karaciğerdeki fizyolojik rollerine ek olarak kendilerine atfedilen benzersiz immünolojik rollere sahiptir. Bu bölümde karaciğerdeki immün olmayan hücrelerin intrahepatik immüniteye nasıl katkıda bulduklarından bahsedilecektir

2.1.2. Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreleri

LSEC'ler hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak diğer endotel hücrelerinden farklı olan endotel hücreleridir. LSEC'lerin yüzeyindeki immün reseptörlerin ifadesine göz attığımız zaman bu hücreler sanki bir immün sistem hücresiymiş gibi birçok immünolojik reseptörü ifade eden immün platformlardır. Sinüzoidal endotel hücreleri dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunucu hücrelerin (APC) yüzeylerinde bulunan, patojenlerin ortak yapılarını tanıyan patojen tanıma reseptörlerine sahiptirler. Bunlar arasında Toll like reseptörler (TLR3, 4, 7, 9) Scavenger reseptörler, Mannoz reseptörleri gibi çeşitli reseptör tipleri vardır örneğin TLR9 bakteri DNA sına özgü metillenmiş CpG nükleotid dizilerini tanıırken TLR4 ise gram negatif bakterilerdeki hücre duvarından kaynaklanan endotoksin LPS'yi tanıır (P. A. Knolle & Limmer, 2003; Sørensen et al., 2012; Wu et al., 2010). LSEC'lerde bu patojen tanıma reseptörlerinin yanında antijen sunumu için gerekli MHCI ve II, ko-sitümülator (CD40, CD80, CD86) ko-inhibitör molekülleri ve lenfositler ile iletişime girmelerini sağlayan ICAM gibi adhezyon moleküllerini ifade ederler ve bu sayede direk olarak T hücrelerine antijen sunumu yapabilirler (Crispe, 2009, 2011; Guo, Ma, Nie, Kostallari, & Gao, 2023). Bu kadar farklı reseptörü bir arada bulundurması bu hücrelere kan kaynaklı antijenleri hem CD4⁺ hem de CD8⁺ hücrelerine sunma yeteneği

kazandırmıştır. Böylece bu hücreler tolerasyon ve immün yanıtı yönlendirebilir kapasitedelerdir (C. N. Jenne & P. Kubes, 2013). Standart koşullarda LPS gibi sürekli maruz kaldıkları eksojen antijenleri TLR4 reseptörü ile yakalayarak MHC I aracılığıyla CD8⁺T hücrelerine sunması tolerans mekanizmasının en belirgin özelliklerindedir. Klasik antijen sunumundaki ko-sitümülator molekül B7 (CD80/86) yerine ko-inhibitör Programlanmış Hücre Ölüm Lidandı-1 (PDL1) ile sunum yapılması sonucunda tolerant CD8⁺ hücreleri oluşmaktadır (Ficht & Iannacone, 2020).

LSEC'nin tolerasyonu sağlamadaki tek yöntemi PDL1 ifade etmesi değildir. Bu hücreler TGFβ ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri üreterek de toleransı desteklerler. Aynı şekilde etrafta bulunan dendritik hücreler ve Kupffer hücrelerinin de antiinflamatuvar sitokinler üretmesi naive CD4⁺ hücrelerinin farklılaşması sırasında ortamda IL-10 gibi sitokinlerin artışı sağlayarak naive T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını engeller. Naive T hücrelerinin farklılaşması esnasında ortamda IL-10 sitokinlerinin fazla olması naive CD4⁺ hücrelerin IL-4 ve IL-10 ekspresyonu ile karakterize T Reg hücrelerine dönüşmesine yol açar ve bu sayede tolerant ortam sürdürülür (P. Knolle et al., 1995; P. A. Knolle et al., 1999). Bunun dışında LSEC'ler direkt hücre hücre kontakıyla temas ederek dendritik hücrelerin antijen sunumu için gerekli ko-sitümülator molekülleri ve inflamatuvar sitokinler üretmelerini engelleyerek T hücrelerini aktive etme yeteneklerini azaltırlar. Bu sayede sürekli olarak maruz kaldıkları LPS uyarılara veya besinsel antijenlere karşı karaciğerde İnflamasyon oluşturmak yerine tolerant mekanizmanın oluşmasına katkıda bulunur (P. A. Knolle et al., 1998). LSEC'ler tüm bunların aksine olası bir tehlike durumunda (viral enfeksiyon, çift zincirli RNA, CpG DNA gibi TLR ligandlarının artışı) örneğin; sitomegalovirüs enfeksiyonu halinde tolerasyon durumunu aşar ve başarılı bir antijen sunumu yaparak CD8⁺ T hücrelerinin efektör fonksiyon almasını sağlarlar bu durum aslında LSEC'nin viral enfeksiyonda kritik rolü olduğunu gösterir (C. N. Jenne & P. Kubes, 2013).

2.1.3. Hepatositler

Hepatositler tüm karaciğer hücrelerinin yaklaşık %80'ini oluşturan parankimal hücrelerdir ve metabolizmadaki birincil görevleri proteinlerin üretimi ve toksinlerin nötralizasyonudur, bunların yanı sıra bağıışıklık

proteinlerinin yaklaşık %90'ını üretmek ve T hücrelerini uyarmak gibi önemli immünolojik görevleri de vardır (Ishibashi et al., 2009; Z. Zhou, Xu, & Gao, 2016).

Hepatositlerin hücre yüzeylerinde doğal bağışıklık reseptörlerini ifade ettikleri ve bu sayede patojenleri tespit ettiklerine dair birçok araştırma vardır. Bu reseptörler patojenlerle ilişkili ligandları tanıyarak hepatositlerde doğal bağışıklık tepkisini indükler, böylece viral replikasyonun zayıflatıldığı ve inflamatuvar sitokinlerin salgılandığı gösterilmiştir (Crispe, 2016; Racanelli & Rehermann, 2006). Hepatositler ayrıca doğal bağışıklık proteinlerini salgılayarak istilacı mikroorganizmalara karşı bağışıklık gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu proteinler arasında bakterileri doğrudan öldüren bakterisidal proteinler, yabancı bakterilerin fagositozuna yardımcı olan opsoninler, bakteriler tarafından demir alımını bloke eden demir tutan proteinler, lipopolisakkarit sinyallemesini düzenleyen birkaç çözünür faktör ve doğuştan gelen bağışıklığı aktive eden pıhtılaşma faktörü fibrinojen bulunur (Z. Zhou et al., 2016). Hepatositlerin immün sisteme katkısı sadece karaciğer sınırlarında değildir ürettikleri bağışıklık proteinleri kan yoluyla diğer dokulara da etki edebilmektedir. Doğal bağışıklık sistemine ait çözünür iki önemli komponent olan akut faz proteinleri ve komplemanlar geleneksel olarak patojenlere karşı ilk defans hattını oluşturur. C-reaktif protein gibi akut faz proteinleri, spesifik mikrobiyal yüzeylere bağlanabilir ve bağışıklık sistemini bu patojenlerin varlığına karşı uyarabilir (Ehltling et al., 2021). Benzer şekilde, kompleman C3 proteini ve mannoz bağlayıcı lektin gibi kompleman sistemin bileşenleri de doğrudan mikrobiyal yüzeylere bağlanır ve bağışıklık sistemini uyarır. Bu kritik doğal bağışıklık proteinlerinin üretimi yoluyla hepatosit, patojen tespitindeki rolünü karaciğerin anatomik sınırlarının çok ötesine genişletebilir (Thorgersen et al., 2019).

Doğal bağışıklıktaki rollerine ek olarak, hepatositlerin T hücrelerine antijen sunumu yaparak adaptif bağışıklık tepkisinin başlatılmasında da rol oynadığına dair önemli kanıtlar mevcuttur. Hepatositler MHC I, ilişkili antijen işleyen proteinler ve yardımcı molekülleri ifade ederler ayrıca inflamatuvar koşullar altında, bazı hepatositler MHC II ifade etmek için indüklenebilir (Herkel et al., 2003; Wahl, Bochtler, Chen, Schirmbeck, & Reimann, 2008; Warren et al., 2006) Elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalarda

hepatositlerin sinüzoidal endotel hücrelerinin fenester yapılarından geçerek doğrudan T lenfositlerle ilişkiye girdiği gösterilmiştir (Warren et al., 2006). Ayrıca, hem in vitro hem de MHC'lerin sadece hepatositlerde ifade edildiği farelerde in vivo olarak hepatositlerin naive T hücrelerine antijen sunabildiği gösterilmiştir (Balam, Romero, Bongfen, Guillaume, & Corradin, 2012). Bu kanıtlar hepatositlerin T hücrelerinin aktivasyonunda rolü olabileceğini gösterse de, hepatosit aracılı T hücre aktivasyonu etrafta diğer APC'lerin varlığı söz konusu olduğu için (LSEC, Kupffer hücreleri ve Dendritik hücreler) belirsizliğini korumaktadır (C. N. Jenne & P. Kubers, 2013).

2.1.4. Hepatik Stellat Hücreleri

Hepatik stellat hücreleri (HSH, İto Hücreleri) hepatositlerle karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri arasındaki disse boşluğunda yer alır. HSC'ler toplam karaciğer hücrelerinin % 5 - 8 ini oluşturur dentritik hücreler gibi uzun uzadıya uzanır ve sinüzoidlerin etrafını sararlar. Dinlenme koşullarında HSC'lerin temel rolü vitamin A ve yağ depolamaktır (Carter & Friedman, 2022; Kamm & McCommis, 2022). Kronik karaciğer hasarı veya fibroz sırasında, HSC'lerin hareketsiz bir hücreden bir miyofibroblasta dönüşmesi yoluyla kollajen, yapısal glikoproteinler ve proteoglikanların ana üreticileri haline geldiği tarif edilmiştir (Kisseleva & Brenner, 2021).

Bazı kanıtlar, HSC'lerin immünolojik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. HSC'ler, TLR2 ve TLR4'ü ifade ederek Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı bileşenlerini tanır ve bunlara yanıt verirler (Brun, Castagliuolo, Pinzani, Palù, & Martines, 2005; Paik et al., 2006; Paik et al., 2003). Araştırmalar ayrıca HSC'lerin antijen sunum molekülleri MHC I ve II'nin yanı sıra glikolipid antijenlerini NKT hücrelerine sunan MHC benzeri bir molekül olan CD1d'yi ifade ettiğini göstermiştir (Ficht & Iannacone, 2020) Ayrıca, T hücrelerini güçlü bir şekilde aktive edebilen CD80 ve CD40 kostimülator moleküllerini de üretirler (Viñas et al., 2003; Yu et al., 2004). Floresan mikroskop çalışmaları HSC'lerin lenfositlerle yakın ilişki halinde olduğunu göstermiştir. Ancak bakteriyi yakalayacak reseptörü olmadığı için antijeni nasıl elde ettiği henüz bilinmemektedir (Muhanna, Horani, Doron, & Safadi, 2007). HSC'ler bunların yanı sıra, bağışıklık hücrelerini aktive etmek için sitokinler ve kemokinler salgılayabilir. Örneğin HSC'ler, monositleri iltihaplanma bölgelerine çeken monosit

kemoatraktan protein 1'i (MCP-1/CCL2) salabilir HSC'ler ayrıca karaciğerde inflamasyonu ve fibrozu etkileyen IL-6 ve TGF- β 'yi de salgılayabilirler (Liew & Kubes, 2016).

Tüm bunlara rağmen taze %98 ultra saf HSC popülasyonları kullanılarak yapılan bir araştırmada bu hücrelerin lenfositleri aktive etmekte başarısız olduğu ve bu hücrelerin MHC II, CD80/86 gibi anahtar moleküllerin ifadesinden yoksun olduğu ve yalnızca düşük bir CD1d seviyesi ifade ettiği gösterilmiştir (Ichikawa, Mucida, Tzgnik, Kronenberg, & Cheroutre, 2011). Bu yüzey molekülleri HSC'lerde yalnızca bir inflamatuvar sitokin ile uyarılmasıyla koşuluyla ifade edildiğinden, HSC'lerin dinlenme koşulları altında antijen sunucu hücreler olarak görünmeyebileceğini, bunun yerine hastalık koşulları sırasında düzenleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Liew & Kubes, 2016).

2.2. Hepatik İmmün Sistem Hücreleri

2.2.1. Kupffer Hücreleri

Makrofajlar fagositoz yetenekleri ile doğal bağışıklığın antijen sunma yetenekleri ile de kazanılmış bağışıklığın vazgeçilmezleridir. Kupffer hücreleri karaciğerde yerleşik olan makrofajlardır ve bu organdaki non-parankimal hücrelerinin yaklaşık %35'ini temsil etmektedir. Karaciğeri immün sistemin önemli bir organı haline getiren bir başka özellikte vücuttaki tüm doku makrofajların %90'ının karaciğerde olmasıdır. Kupffer hücreleri LSEC'lere bağlı bir şekilde bekler ve direk olarak kana maruz kalırlar. Diğer monosit ve doku makrofajlarının aksine patojeni hareket ederek aramazlar (Nguyen-Lefebvre & Horuzsko, 2015). Kupffer hücreleri bir dizi çöpçü reseptörler, TLR'ler, kompleman reseptörler, antikor reseptörleri ve molekülleri ifade ederek patojenleri tanıyabilir, onlara bağlanabilir ve fagosite edebilir. Ayrıca bu reseptörler Kupffer hücrelerinin sitokinler ve kemokinleri üretmesine yol açarak bu hücrelerin bir immün nöbetçi gibi zararlı patojenler varlığında bağışıklık sistemini alarma geçirirler (Bilzer, Roggel, & Gerbes, 2006; W.-Y. Lee et al., 2010; C. H. Wong, C. N. Jenne, B. Petri, N. L. Chrobok, & P. Kubes, 2013).

Kupffer hücrelerinin bağışıklıktaki en önemli rolü kuşkusuz akış koşulları altında bakteri yakalama yetenekleridir. vücuttaki diğer makrofajlar

statik koşullar altında bakterileri yakalamaktadır. Kupffer hücrelerini diğer makrofajlardan farklı kılan en önemli özellikleri kompleman C3b'yi oldukça yüksek affinite ile bağlayan CR1g reseptörlerine sahip olmasıdır bu sayede kan akışındaki bakterileri yakalayabilir. Bu nedenle, Kupffer hücreleri, kan akımındaki bakterinin geçmesini önleyecek şekilde karaciğer sinüzoidleri boyunca konumlandırılır (Gorgani et al., 2008). Bu konuyla ilgili olarak yapılan araştırmalarda kompleman C3b reseptörü veya Kupffer hücrelerinin olmadığı durumlarda bakteriyemi geliştiği görülmüştür. Kana enjekte edilen çok miktarda bakteri bile normal şartlarda dakikalar içinde yakalanabilirken, Kupfferlerin yokluğunda bakteriyemi günlerce devam edebilir (Helmy et al., 2006).

Kupffer hücreleri patojenlerin yakalanmasında kritik bileşenler olmasına rağmen, patojen öldürmedeki rolleri söz konusu patojenin doğasına bağlı görünmektedir. Örneğin *S. aureus* veya *Borrelia burgdorferi* Kupffer hücreleri tarafından rahatlıkla yakalanıp fagosite edilebilirken *Listeria Monocytogenes*'in tek başına Kupffer hücreleri tarafından fagosite edilemediğini ve öldürülmediğini, bildirilmiştir, patojenin ortadan kaldırılması, nötrofillerin karaciğere alınmasını ve bu nötrofillerin Kupffer hücrelerine spesifik olarak bağlanmasını gerektirir (Gregory, Sagnimeni, & Wing, 1996).

Patojen yakalama ve temizlemenin yanı sıra Kupffer hücreleri, T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli olan MHC I ve II yardımcı uyarıcı molekülleri ifade eden önemli antijen sunucu hücrelerdir. Kupffer hücreleri, T hücrelerini aktive edebilen obur fagositler olmasına rağmen, bazal koşullar altında Kupffer hücreleri, immünsüpresör olarak görev görmektedirler. LSEC'lerde olduğu gibi, bağırsaklardan LPS'ye sürekli maruz kalmanın, Kupffer hücrelerinin lenfositleri aktive etme yeteneğini azalttığı ve portal dolaşımında bulunan bağırsak kaynaklı antijenlere karşı bağışıklık oluşumunu önlediği görülmektedir. Sürekli olarak düşük LPS'ye maruz kalan kupffer hücreleri PDL1 ekspresyon ederler ve IL-10 salgırlar buda immün cevabın aktivasyonunu baskılamaktadır (C. N. Jenne & P. Kubes, 2013).

Kupffer hücreleri, bazal koşullar altında T hücresi aktivasyonunun zayıf stimulatörleri olmasına rağmen, diğer patojenle ilişkili moleküllerin (TLR3 ve TLR9 ligandları) veya inflamatuvar sitokinlerin varlığı, Kupffer hücreleri

tolerojenik halden güçlü bir antijen sunucu hücreye dönüştürerek T hücrelerinin aktive etmesini sağlamaktadır. Ayrıca, Kupffer hücreleri, karaciğerin sinüzoidlerinde yaşayan ve devriye gezen değişmez NKT (iNKT) hücrelerini aktive etmede son derece etkilidir (Huang et al., 2013; W.-Y. Lee et al., 2010; You, Cheng, Kedl, & Ju, 2008).

2.2.2. Karaciğer Dendritik Hücreleri

Karaciğerde Kupffer hücreleri, HSC ve LSEC'lere ek olarak karaciğer dendritik hücrelerinin (LDC) farklı popülasyonları yer alır (Rahman & Aloman, 2013). İmmünohistokimya çalışmaları, LCD'lerin öncelikle portal alanda yer aldığını, bazı LDC'lerin sinüzoidlerde ve çok az bir kısmınınsa parankimde olduğunu ortaya koymaktadır (Steptoe, Patel, Subbotin, & Thomson, 2000). LDC'lerde antijen sunumu ile ilgili (MHCII, CD80, CD86 ve CD40) moleküllerin ifadesi oldukça düşüktür ve vücudun diğer bölgelerindeki dendritik hücrelere oranla antijen sunumunda daha başarısız oldukları bildirilmektedir. Bunun yerine ko-inhibitör molekül PDL1, PGE, IL-10 ve TGF- β üretirler. Dendritik hücre kaynaklı IL-10 artması Th1 tipi cevabı Th2 tipi cevaba kaydırabilir bu da ilerde TReg hücrelerinin gelişmesine yol açarak hücrel immünitelyi baskılayabilir. Sonuç olarak bu hücrelerin bazal koşullar altında zayıf APC'ler olduğu ve T hücrelerinin aktivasyonundan ziyade toleransı teşvik söylenmektedir (Liew & Kubes, 2016).

LDC'ler, diğer dokulardaki dendritik hücre popülasyonlarına benzer yüzey belirteçleri ifade eder ve genel olarak iki ana alt popülasyonda tanımlanabilirler; klasik miyeloid dendritik hücreler (mDC'ler, CD11^{chi}) ve plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler, CD123⁺). pDC'ler karaciğerde zayıf fagositik kapasiteye sahiptir ve MHC II yüzey moleküllerini yeterli seviyede ifade etmezler (Reizis, Bunin, Ghosh, Lewis, & Sisirak, 2011; Tokita et al., 2008). Bunun yerine, esas olarak viral enfeksiyonlar sırasında nükleik asit yanıt olarak tip I interferon üreticileri olarak işlev görürler. Karaciğerdeki mDC'ler ise CD103⁻ CD11b⁺ popülasyonu ve CD103⁺ CD11b⁻ popülasyonu olmak üzere iki alt kümeye ayrılır (Rahman & Aloman, 2013). Her iki alt küme de işlevsel olarak olgunlaşmamıştır ve bazal koşullar altında T hücrelerinin zayıf aktivatörleridir (Lukacs-Kornek & Schuppan, 2013; Pillarisetty, Shah, Miller, Bleier, & DeMatteo, 2004; Sana et al., 2014).

Yukarıda belirtilen popülasyonların yanı sıra, karaciğerde ek bir dendritik hücre popülasyonu tanımlanmıştır. Bu hücreler hem NK hücrelerinin hem de dendritik hücrelerin fenotipik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptir (Pillarisetty, Katz, Bleier, Shah, & Dematteo, 2005). NK-DC'ler TLR9 ligandları gibi patojenle ilişkili moleküler tarafından aktive edildiğinde, sitotoksik bağışıklık tepkisini daha da uyaran IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinleri büyük miktarlarda üretirler (Chaudhry et al., 2006; Pillarisetty et al., 2005). Ayrıca NK-DC'ler, tümör hücrelerini doğrudan parçalayabilir ve naive T hücrelerini aktive etmek için etkili bir şekilde antijen sunabilir. NK-DC'lerin, dendritik hücrelerin olgunlaşmamış bir durumu mu yoksa yeni bir efektör APC sınıfı mı olduğu şu anda bilinmemektedir (L. Chen et al., 2007).

LDC'lerin tipik olarak T hücre bağışıklığının zayıf aktivatörleri olmalarına rağmen, bazal koşullar dışında bir patojen girişi olduğunda karotikaciğer dendritik hücrelerinin ko-stimülasyon moleküllerinin ifadesini artırarak antijen sunma yeteneğini artırır ve T hücresi aktivasyonunu güçlendirir. (Kingham et al., 2007; Lukacs-Kornek & Schuppan, 2013; Thomson, O'Connell, Steptoe, & Lu, 2002).

2.2.4. Hepatik Lenfositler

Buraya kadar anlatılan kısımda fagositoz yapan ve antijenleri lenfositlere sunan hepatik hücrelere odaklanılmıştır. Bu hücrelerin yanı sıra, karaciğerdeki patojenlere yanıtta yer alan hem yerleşik ve transit geçen çok sayıda lenfosit popülasyonu vardır. Karaciğerde yerleşim gösteren lenfositler çeşitli şekillerde diğer dokulardakilerden farklıdır. Karaciğerde yerleşik olarak bulunan hepatik NK hücreleri karaciğerdeki lenfositlerin üçte birini oluşturur (Y. Chen & Tian, 2021; Doherty & O'Farrelly, 2000; Gao, Radaeva, & Park, 2009) Bu doğal lenfositler, hasar görmüş veya enfekte olmuş hücreler tarafından eksprese edilen bir dizi yüzey ligandına yanıt verebilir ve bu da NK hücrelerini karaciğerdeki viral ve hücre içi bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında kritik bir bekçi yapar (Notas, Kisseleva, & Brenner, 2009). NK hücreleri Tespit ve aktivasyon üzerine hücreye yönelik bir tarzda granzim ve perforin içeren bir dizi sitotoksik granül salabilir (Shi, Ljunggren, La Cava, & Van Kaer, 2011). Ayrıca, NK hücreleri, IFN- γ ve TNF gibi, daha sonraki bağışıklık tepkisini inflamasyona doğru yönlendiren sitokinler de üretebilir. Bu nedenle, hepatik NK hücreleri, karaciğerdeki viral ve hücre içi bakteriyel

enfeksiyonlar sırasında önemli yerel bekçi ve efektör hücreler olarak düşünülmektedir (Liew & Kubes, 2016).

Karaciğerdeki lenfositlerin dağılımının vücudun geri kalanından farklı olması bu organı özel kılmaktadır. Karaciğer lenfositlerinin %50'den fazlası, $\alpha\beta$ T hücresi reseptörünü (TCR) eksprese eden T hücreleridir; bunlardan CD8⁺ T hücrelerinin sayısı, ikiye bir oranında CD4⁺ T hücrelerinden fazladır (Norris et al., 1998). Bu oran kanda tam tersidir. Buna ilaveten, Karaciğer vücuttaki en büyük $\gamma\delta$ T hücresi popülasyonunu içerir. Geleneksel $\alpha\beta$ T hücresinin aksine, $\gamma\delta$ T hücreleri normalde kan lenfositlerinin %3'ünden daha azını oluştururken karaciğerde bu oran %25'lere çıkmaktadır. $\gamma\delta$ T hücreleri doğal T hücreleri olarak tanımlanmaktadır ancak henüz bu hücrelerin özel fonksiyonlarının ne olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda bu hücrelerin hematolojik ve katı tümörlerin yanı sıra karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar artmaktadır (Ren, Li, Liu, & Zhao, 2022; Q. H. Zhou, Wu, Pang, Zhang, & Chen, 2020). Kan dolaşımındaki lenfositler ile karaciğerdekiler arasındaki bir başka farklılık ise TCR ifadesinin farklı olmasıdır. Kan dolaşımındaki bol miktarda TCR (TCRhi) eksprese eden T hücrelerinin aksine, karaciğerdeki çoğu T hücresi orta düzeyde TCR (TCRint) eksprese eder (Liew & Kubes, 2016). Bu nedenle bu hücreler, timusda kanonik pozitif ve negatif seçim geçirmemiş benzersiz bir lenfosit alt kümesini temsil etmektedirler (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013).

NKT hücreleri, T hücrelerinin spesifik bir alt kümesidir. MHC-I benzeri bir molekül olan CD1d tarafından sunulan glikolipit antijenlerine bağlanan sınırlı bir $\alpha\beta$ TCR ifade ederler (Bendelac, Savage, & Teyton, 2007). NKT hücrelerinin lenfositlerin %0,5'ini temsil ettiği kanın aksine, NKT hücreleri fare karaciğerindeki lenfositlerin %30'unu oluşturur (Parlar, Ayar, Cagdas, & Balaban, 2023). NK hücrelerine benzer şekilde, NKT hücreleri de perforin ve granzim yoluyla hedef hücreleri doğrudan öldürebilir; bununla birlikte, NKT hücrelerinin asıl rolü immün modülatörler olarak görev yapmalarıdır. NKT hücreleri, aktive edici sinyalin spesifik doğasına bağlı olarak IFN- γ , IL-4 ve IL-17 dahil olmak üzere çok çeşitli sitokinler üreterek hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar tepkiler verme yeteneğine sahiptir (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013). Bu sitokin üretimi, bazı sitokinlerin 2

saatten daha kısa sürede salınmasıyla şaşırtıcı derecede hızlıdır. Bu durum, salgılanacak moleküller için önceden oluşturulmuş transkriptlerin varlığından dolayı mümkün olan bir yanıttır (Stetson et al., 2003). Sonuç olarak, NKT hücreleri, konakçı bağışıklık tepkisini şekillendirmek için büyük bir potansiyele sahiptir, NKT hücrelerinin bu özelliği bağışıklık sürveyansı için kritik önemini göstermektedir (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013).

NKT hücreleri, patojenleri aramak için karaciğer sinüzoidlerinde aktif olarak devriye gezmektedir araştırmacılar İntravital mikroskopi ve Cxcr6 promotörünün kontrolü altında floresan protein ifade eden transgenik fareler kullanarak, canlı farelerin karaciğerinde devriye gezen NKT hücrelerini doğrudan göstermişlerdir. Bu hücreler, karaciğerdeki yerleşik diğer lenfositlerden farklı olarak sabit durmak yerine kan akış yönünden bağımsız bir şekilde aktif olarak patojenleri aramaya koyulur. Bu örnekler, hepatik NKT'nin bağışıklık tepkisini şekillendirebilen ve konağın genel bağışıklık durumunu belirleyebilen çok önemli bir bağışıklık koruyucu hücre olduğunu göstermektedir (Ficht & Iannacone, 2020; Geissmann et al., 2005; Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013; W.-Y. Lee et al., 2010).

2.2.5. Karaciğere Göç Eden Lökositler

Karaciğerin en etkileyici bağışıklık yeteneklerinden biri de hepatik hasar veya enfeksiyon sırasında çok sayıda periferik kan lökositini bölgeye hızla toplama kapasitesidir. Araştırmalar, nötrofillerin, trombositlerin, monositlerin ve lenfositlerin, bakteriyel ve viral enfeksiyon sırasında karaciğerin savunmasına hızla katıldığını göstermiştir (Huang et al., 2013; C. H. Y. Wong, C. N. Jenne, B. Petri, N. L. Chrobok, & P. Kubes, 2013) (Jenne et al., 2013; McDonald et al., 2008; McDonald, Urrutia, Yipp, Jenne, & Kubes, 2012). Lökositlerin göçünde diğer dokulardan farklı olarak göze çarpan en önemli özellik lökositlerin hasarlı bölgede damar duvarına yapışma ve hasar bölgesine çekilmesinde etkin rolü olan selektinlerin karaciğere göç edilmesi sırasında kullanılmamasıdır. Bunun yerine lökositler, selektinler kullanılmadan doğrudan bağlanır ve yapışır. Söz konusu spesifik hücre tipine bağlı olarak, bu doğrudan bağlilik, VAP-1, CD44 ve hyaluronan dahil olmak üzere alışılmadık bir molekül dizisini içerir. Örneğin, enfeksiyon sırasında nötrofiller CD44 ve hiyaluronan kullanırken, steril yaralanma sırasında aynı

hücreler sinüzoidal damarlardaki β 2-integrinleri kullanır (Craig N. Jenne & Paul Kubes, 2013; Liew & Kubes, 2016).

3. SONUÇ

Daha önceki dönemlerde karaciğerdeki immün cevabın karaciğerlerdeki damar ağı içerisinde spesifik olmayan bir lökosit immün yanıtı olduğu düşünülmekteydi ancak şimdiki bilgilerimiz karaciğerdeki immün yanıtın patojenlere karşı son derece spesifik ve dikkatli bir şekilde seçilerek gerçekleştirildiğini ortaya koymaktadır. Karaciğerin kanı filtreleme, potansiyel patojenleri temizleme ve aynı zamanda patojenik olmayan antijenlere karşı bağışıklık toleransını koruma yeteneği, bu organın önemli bir bağışıklık düzenleyici konumda olduğunu göstermektedir. Bağışıklık toleransı ve bağışıklık aktivasyonu arasındaki etkileşime ilişkin bu yeni anlayış, viral enfeksiyon ve kanser dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarını hedef alan yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için heyecan verici fırsatlar sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Balam, S., Romero, J. F., Bongfen, S. E., Guillaume, P., & Corradin, G. (2012). CSP--a model for in vivo presentation of Plasmodium berghei sporozoite antigens by hepatocytes. *PLoS One*, 7(12), e51875. doi:10.1371/journal.pone.0051875
- Bendelac, A., Savage, P. B., & Teyton, L. (2007). The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol*, 25, 297-336. doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141711
- Beyzaei, Z., Shojazadeh, A., & Geramizadeh, B. (2022). The role of regulatory T cells in liver transplantation. *Transpl Immunol*, 70, 101512. doi:10.1016/j.trim.2021.101512
- Bilzer, M., Roggel, F., & Gerbes, A. L. (2006). Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*, 26(10), 1175-1186. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x
- Brun, P., Castagliuolo, I., Pinzani, M., Palù, G., & Martines, D. (2005). Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289(3), G571-578. doi:10.1152/ajpgi.00537.2004
- Carter, J. K., & Friedman, S. L. (2022). Hepatic Stellate Cell-Immune Interactions in NASH. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 867940. doi:10.3389/fendo.2022.867940
- Chaudhry, U. I., Kingham, T. P., Plitas, G., Katz, S. C., Raab, J. R., & DeMatteo, R. P. (2006). Combined stimulation with interleukin-18 and CpG induces murine natural killer dendritic cells to produce IFN-gamma and inhibit tumor growth. *Cancer Res*, 66(21), 10497-10504. doi:10.1158/0008-5472.Can-06-1908
- Chen, L., Calomeni, E., Wen, J., Ozato, K., Shen, R., & Gao, J. X. (2007). Natural killer dendritic cells are an intermediate of developing dendritic cells. *J Leukoc Biol*, 81(6), 1422-1433. doi:10.1189/jlb.1106674
- Chen, Y., & Tian, Z. (2021). Innate lymphocytes: pathogenesis and therapeutic targets of liver diseases and cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(1), 57-72. doi:10.1038/s41423-020-00561-z
- Crispe, I. N. (2009). The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol*, 27, 147-163. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132629
- Crispe, I. N. (2011). Liver antigen-presenting cells. *J Hepatol*, 54(2), 357-365. doi:10.1016/j.jhep.2010.10.005

- Crispe, I. N. (2016). Hepatocytes as Immunological Agents. *J Immunol*, 196(1), 17-21. doi:10.4049/jimmunol.1501668
- Doherty, D. G., & O'Farrelly, C. (2000). Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol Rev*, 174, 5-20. doi:10.1034/j.1600-0528.2002.017416.x
- Ebe, Y., Hasegawa, G., Takatsuka, H., Umezu, H., Mitsuyama, M., Arakawa, M., . . . Naito, M. (1999). The role of Kupffer cells and regulation of neutrophil migration into the liver by macrophage inflammatory protein-2 in primary listeriosis in mice. *Pathol Int*, 49(6), 519-532. doi:10.1046/j.1440-1827.1999.00910.x
- Ehltling, C., Wolf, S. D., & Bode, J. G. (2021). Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. *Biological Chemistry*, 402(9), 1129-1145. doi:doi:10.1515/hsz-2021-0209
- Ficht, X., & Iannacone, M. (2020). Immune surveillance of the liver by T cells. *Sci Immunol*, 5(51). doi:10.1126/sciimmunol.aba2351
- Gao, B., Radaeva, S., & Park, O. (2009). Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *J Leukoc Biol*, 86(3), 513-528. doi:10.1189/jlb.0309135
- Geissmann, F., Cameron, T. O., Sidobre, S., Manlongat, N., Kronenberg, M., Briskin, M. J., . . . Littman, D. R. (2005). Intravascular immune surveillance by CXCR6+ NKT cells patrolling liver sinusoids. *PLoS Biol*, 3(4), e113. doi:10.1371/journal.pbio.0030113
- Gorgani, N. N., He, J. Q., Katschke, K. J., Jr., Helmy, K. Y., Xi, H., Steffek, M., . . . van Lookeren Campagne, M. (2008). Complement receptor of the Ig superfamily enhances complement-mediated phagocytosis in a subpopulation of tissue resident macrophages. *J Immunol*, 181(11), 7902-7908. doi:10.4049/jimmunol.181.11.7902
- Gregory, S. H., Sagnimeni, A. J., & Wing, E. J. (1996). Bacteria in the bloodstream are trapped in the liver and killed by immigrating neutrophils. *J Immunol*, 157(6), 2514-2520.
- Guo, Y., Ma, X., Nie, Y., Kostallari, E., & Gao, J. (2023). Editorial: Hepatic immune response underlying liver cirrhosis and portal hypertension. *Frontiers in Immunology*, 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1174562
- Helmy, K. Y., Katschke, K. J., Jr., Gorgani, N. N., Kljavin, N. M., Elliott, J. M., Diehl, L., . . . van Lookeren Campagne, M. (2006). CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell*, 124(5), 915-927. doi:10.1016/j.cell.2005.12.039

- Herkel, J., Jagemann, B., Wiegand, C., Lazaro, J. F., Lueth, S., Kanzler, S., . . . Lohse, A. W. (2003). MHC class II-expressing hepatocytes function as antigen-presenting cells and activate specific CD4 T lymphocytes. *Hepatology*, *37*(5), 1079-1085. doi:10.1053/jhep.2003.50191
- Huang, L. R., Wohlleber, D., Reisinger, F., Jenne, C. N., Cheng, R. L., Abdullah, Z., . . . Knolle, P. A. (2013). Intrahepatic myeloid-cell aggregates enable local proliferation of CD8(+) T cells and successful immunotherapy against chronic viral liver infection. *Nat Immunol*, *14*(6), 574-583. doi:10.1038/ni.2573
- Ichikawa, S., Mucida, D., Tyznik, A. J., Kronenberg, M., & Cheroutre, H. (2011). Hepatic stellate cells function as regulatory bystanders. *J Immunol*, *186*(10), 5549-5555. doi:10.4049/jimmunol.1003917
- Ishibashi, H., Nakamura, M., Komori, A., Migita, K., & Shimoda, S. (2009). Liver architecture, cell function, and disease. *Seminars in Immunopathology*, *31*(3), 399-409. doi:10.1007/s00281-009-0155-6
- Jenne, C. N., & Kubes, P. (2013). Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol*, *14*(10), 996-1006. doi:10.1038/ni.2691
- Jenne, C. N., & Kubes, P. (2013). Immune surveillance by the liver. *Nature Immunology*, *14*(10), 996-1006. doi:10.1038/ni.2691
- Jenne, Craig N., Wong, Connie H. Y., Zemp, Franz J., McDonald, B., Rahman, Masmudur M., Forsyth, Peter A., . . . Kubes, P. (2013). Neutrophils Recruited to Sites of Infection Protect from Virus Challenge by Releasing Neutrophil Extracellular Traps. *Cell Host & Microbe*, *13*(2), 169-180. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>
- Kamm, D. R., & McCommis, K. S. (2022). Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J Physiol*, *600*(8), 1825-1837. doi:10.1113/jp281061
- Kingham, T. P., Chaudhry, U. I., Plitas, G., Katz, S. C., Raab, J., & DeMatteo, R. P. (2007). Murine liver plasmacytoid dendritic cells become potent immunostimulatory cells after Flt-3 ligand expansion. *Hepatology*, *45*(2), 445-454. doi:10.1002/hep.21457
- Kisseleva, T., & Brenner, D. (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *18*(3), 151-166. doi:10.1038/s41575-020-00372-7
- Knolle, P., Schlaak, J., Uhrig, A., Kempf, P., Meyer zum Büschenfelde, K. H., & Gerken, G. (1995). Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. *J Hepatol*, *22*(2), 226-229. doi:10.1016/0168-8278(95)80433-1

- Knolle, P. A., Germann, T., Treichel, U., Uhrig, A., Schmitt, E., Hegenbarth, S., . . . Gerken, G. (1999). Endotoxin down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol*, *162*(3), 1401-1407.
- Knolle, P. A., & Limmer, A. (2003). Control of immune responses by scavenger liver endothelial cells. *Swiss Med Wkly*, *133*(37-38), 501-506. doi:10.4414/smw.2003.10261
- Knolle, P. A., Uhrig, A., Hegenbarth, S., Löser, E., Schmitt, E., Gerken, G., & Lohse, A. W. (1998). IL-10 down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells through decreased antigen uptake via the mannose receptor and lowered surface expression of accessory molecules. *Clin Exp Immunol*, *114*(3), 427-433. doi:10.1046/j.1365-2249.1998.00713.x
- Kubes, P., & Jenne, C. (2018). Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol*, *36*, 247-277. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052415
- Lee, W.-Y., Moriarty, T. J., Wong, C. H. Y., Zhou, H., Strieter, R. M., van Rooijen, N., . . . Kubes, P. (2010). An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells. *Nature Immunology*, *11*(4), 295-302. doi:10.1038/ni.1855
- Lee, W. Y., Moriarty, T. J., Wong, C. H., Zhou, H., Strieter, R. M., van Rooijen, N., . . . Kubes, P. (2010). An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells. *Nat Immunol*, *11*(4), 295-302. doi:10.1038/ni.1855
- Liew, P. X., & Kubes, P. (2016). Microanatomy and Immunity in the Liver. In M. J. H. Ratcliffe (Ed.), *Encyclopedia of Immunobiology* (pp. 434-442). Oxford: Academic Press.
- Lukacs-Kornek, V., & Schuppan, D. (2013). Dendritic cells in liver injury and fibrosis: shortcomings and promises. *J Hepatol*, *59*(5), 1124-1126. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.033
- Lumsden, A. B., Henderson, J. M., & Kutner, M. H. (1988). Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology*, *8*(2), 232-236. doi:10.1002/hep.1840080207
- McDonald, B., McAvoy, E. F., Lam, F., Gill, V., de la Motte, C., Savani, R. C., & Kubes, P. (2008). Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids. *J Exp Med*, *205*(4), 915-927. doi:10.1084/jem.20071765

- McDonald, B., Urrutia, R., Yipp, B. G., Jenne, C. N., & Kubes, P. (2012). Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*, 12(3), 324-333. doi:10.1016/j.chom.2012.06.011
- Muhanna, N., Horani, A., Doron, S., & Safadi, R. (2007). Lymphocyte-hepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction. *Clin Exp Immunol*, 148(2), 338-347. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03353.x
- Nguyen-Lefebvre, A. T., & Horuzsko, A. (2015). Kupffer Cell Metabolism and Function. *J Enzymol Metab*, 1(1).
- Norris, S., Collins, C., Doherty, D. G., Smith, F., McEntee, G., Traynor, O., . . . O'Farrelly, C. (1998). Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol*, 28(1), 84-90. doi:10.1016/s0168-8278(98)80206-7
- Notas, G., Kisseleva, T., & Brenner, D. (2009). NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol*, 130(1), 16-26. doi:10.1016/j.clim.2008.08.008
- Oda, M., Yokomori, H., & Han, J. Y. (2003). Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*, 29(3-4), 167-182.
- Paik, Y. H., Lee, K. S., Lee, H. J., Yang, K. M., Lee, S. J., Lee, D. K., . . . Brenner, D. A. (2006). Hepatic stellate cells primed with cytokines upregulate inflammation in response to peptidoglycan or lipoteichoic acid. *Lab Invest*, 86(7), 676-686. doi:10.1038/labinvest.3700422
- Paik, Y. H., Schwabe, R. F., Bataller, R., Russo, M. P., Jobin, C., & Brenner, D. A. (2003). Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 37(5), 1043-1055. doi:10.1053/jhep.2003.50182
- Parlar, Y. E., Ayar, S. N., Cagdas, D., & Balaban, Y. H. (2023). Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*, 15(1), 52-67. doi:10.4254/wjh.v15.i1.52
- Pillarisetty, V. G., Katz, S. C., Bleier, J. I., Shah, A. B., & Dematteo, R. P. (2005). Natural killer dendritic cells have both antigen presenting and lytic function and in response to CpG produce IFN-gamma via autocrine IL-12. *J Immunol*, 174(5), 2612-2618. doi:10.4049/jimmunol.174.5.2612
- Pillarisetty, V. G., Shah, A. B., Miller, G., Bleier, J. I., & DeMatteo, R. P. (2004). Liver dendritic cells are less immunogenic than spleen dendritic cells because of differences in subtype composition. *J Immunol*, 172(2), 1009-1017. doi:10.4049/jimmunol.172.2.1009

- Racanelli, V., & Rehermann, B. (2006). The liver as an immunological organ. *Hepatology*, *43*(2 Suppl 1), S54-62. doi:10.1002/hep.21060
- Rahman, A. H., & Aloman, C. (2013). Dendritic cells and liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, *1832*(7), 998-1004. doi:10.1016/j.bbadis.2013.01.005
- Reizis, B., Bunin, A., Ghosh, H. S., Lewis, K. L., & Sisirak, V. (2011). Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol*, *29*, 163-183. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101345
- Ren, H., Li, W., Liu, X., & Zhao, N. (2022). $\gamma\delta$ T cells: The potential role in liver disease and implications for cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*, *112*(6), 1663-1668. doi:10.1002/jlb.5mr0822-733rrr
- Robinson, M. W., Harmon, C., & O'Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*, *13*(3), 267-276. doi:10.1038/cmi.2016.3
- Sana, G., Lombard, C., Vosters, O., Jazouli, N., Andre, F., Stephenne, X., . . . Sokal, E. M. (2014). Adult human hepatocytes promote CD4(+) T-cell hyporesponsiveness via interleukin-10-producing allogeneic dendritic cells. *Cell Transplant*, *23*(9), 1127-1142. doi:10.3727/096368913x666421
- Shetty, S., Lalor, P. F., & Adams, D. H. (2018). Liver sinusoidal endothelial cells - gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *15*(9), 555-567. doi:10.1038/s41575-018-0020-y
- Shi, F.-D., Ljunggren, H.-G., La Cava, A., & Van Kaer, L. (2011). Organ-specific features of natural killer cells. *Nature Reviews Immunology*, *11*(10), 658-671. doi:10.1038/nri3065
- Sørensen, K. K., McCourt, P., Berg, T., Crossley, C., Le Couteur, D., Wake, K., & Smedsrød, B. (2012). The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *303*(12), R1217-1230. doi:10.1152/ajpregu.00686.2011
- Stephens, R. J., Patel, R. K., Subbotin, V. M., & Thomson, A. W. (2000). Comparative analysis of dendritic cell density and total number in commonly transplanted organs: morphometric estimation in normal mice. *Transpl Immunol*, *8*(1), 49-56. doi:10.1016/s0966-3274(00)00010-1
- Stetson, D. B., Mohrs, M., Reinhardt, R. L., Baron, J. L., Wang, Z. E., Gapin, L., . . . Locksley, R. M. (2003). Constitutive cytokine mRNAs mark

- natural killer (NK) and NK T cells poised for rapid effector function. *J Exp Med*, 198(7), 1069-1076. doi:10.1084/jem.20030630
- Thomson, A. W., O'Connell, P. J., Steptoe, R. J., & Lu, L. (2002). Immunobiology of liver dendritic cells. *Immunol Cell Biol*, 80(1), 65-73. doi:10.1046/j.0818-9641.2001.01058.x
- Thorgersen, E. B., Barratt-Due, A., Haugaa, H., Harboe, M., Pischke, S. E., Nilsson, P. H., & Mollnes, T. E. (2019). The Role of Complement in Liver Injury, Regeneration, and Transplantation. *Hepatology*, 70(2), 725-736. doi:10.1002/hep.30508
- Tokita, D., Sumpter, T. L., Raimondi, G., Zahorchak, A. F., Wang, Z., Nakao, A., . . . Thomson, A. W. (2008). Poor allostimulatory function of liver plasmacytoid DC is associated with pro-apoptotic activity, dependent on regulatory T cells. *J Hepatol*, 49(6), 1008-1018. doi:10.1016/j.jhep.2008.07.028
- Viñas, O., Bataller, R., Sancho-Bru, P., Ginès, P., Berenguer, C., Enrich, C., . . . Rodés, J. (2003). Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology*, 38(4), 919-929. doi:10.1053/jhep.2003.50392
- Wahl, C., Bochtler, P., Chen, L., Schirmbeck, R., & Reimann, J. (2008). B7-H1 on hepatocytes facilitates priming of specific CD8 T cells but limits the specific recall of primed responses. *Gastroenterology*, 135(3), 980-988. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.076
- Warren, A., Le Couteur, D. G., Fraser, R., Bowen, D. G., McCaughan, G. W., & Bertolino, P. (2006). T lymphocytes interact with hepatocytes through fenestrations in murine liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, 44(5), 1182-1190. doi:10.1002/hep.21378
- Wong, C. H., Jenne, C. N., Petri, B., Chrobok, N. L., & Kubes, P. (2013). Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol*, 14(8), 785-792. doi:10.1038/ni.2631
- Wong, C. H. Y., Jenne, C. N., Petri, B., Chrobok, N. L., & Kubes, P. (2013). Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nature Immunology*, 14(8), 785-792. doi:10.1038/ni.2631
- Wu, J., Meng, Z., Jiang, M., Zhang, E., Trippler, M., Broering, R., . . . Schlaak, J. F. (2010). Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology*, 129(3), 363-374. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03179.x

- You, Q., Cheng, L., Kedl, R. M., & Ju, C. (2008). Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology*, 48(3), 978-990. doi:10.1002/hep.22395
- Yu, M. C., Chen, C. H., Liang, X., Wang, L., Gandhi, C. R., Fung, J. J., . . . Qian, S. (2004). Inhibition of T-cell responses by hepatic stellate cells via B7-H1-mediated T-cell apoptosis in mice. *Hepatology*, 40(6), 1312-1321. doi:10.1002/hep.20488
- Zhou, Q. H., Wu, F. T., Pang, L. T., Zhang, T. B., & Chen, Z. (2020). Role of $\gamma\delta$ T cells in liver diseases and its relationship with intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*, 26(20), 2559-2569. doi:10.3748/wjg.v26.i20.2559
- Zhou, Z., Xu, M.-J., & Gao, B. (2016). Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 13(3), 301-315. doi:10.1038/cmi.2015.97

BÖLÜM 2

NONİNVAZİV PRENATAL TARAMA cfDNA (CELL FREE DNA)

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN¹¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212832>

¹¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. dehadenizhankeskin@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-6108-7619

1. GİRİŞ

cfDNA hem anne (maternal cfDNA) hem de fetal-plasental ünite (fetal cfDNA) tarafından üretilmektedir. Doğum sonrası ise fetal cfDNA maternal kan dolaşımından hızla temizlenmektedir ve birkaç gün içinde maternal kanda fetal cfDNA saptanamaz. Fetal cfDNA'nın asıl kaynağının sinsityotrofoblastların ve fetal eritroblastların apoptozisi olduğu düşünülürken, maternal cfDNA'nın maternal hematopoetik hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak kaynağı ne olursa olsun bu cfDNA'lar oldukça fragmente haldedir. En büyük parçalarda bile en fazla 200 baz çifti bulunmaktadır (Sekizawa, et al., 2000; Tjoa, et al., 2006; Chan, et al., 2004).

Günümüzde Down sendromu (Trizomi 21), Edwards sendromu (Trizomi 18), Patau Sendromu (Trizomi 13) gibi sık görülen trizomileri ile bazı seks kromozom anöploidilerinin prenatal tanısı maternal kan dolaşımında bulunan cell-free DNA (cfDNA) kullanılarak yapılabilmektedir. Bu prenatal tarama testi, ilk ve ikinci trimesterde uygulanan tarama testleri (kombine test, ikili/üçlü/dörtlü test) gibi noninvaziv olup fetüse zarar verme potansiyeli yoktur. cfDNA testi özellikle Trizomi 21 için % 99'un üzerinde bir saptama performansı sağlar. Ancak cfDNA testinde az da olsa 'yanlış pozitiflik' ve 'yanlış negatiflik' söz konusu olduğundan günümüzde bir 'tanı testi'nden ziyade bir 'tarama testi' olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden cfDNA testinin pozitif sonuç verdiği hastalarda gebelik terminasyonu kararı için halen amniosentez (AS), koryon villus örnekleme (CVS) gibi invaziv prosedürler altın standart tanı testi olarak kullanılmaktadır (Lui, et al., 2002; Tjoa, et al., 2006).

2. FETAL FRAKSİYON

Fetal fraksiyon, maternal dolaşımdaki fetal cfDNA'nın tüm cfDNA'lara oranıdır. Bu fetal cfDNA'lar her ne kadar 5. gebelik haftasında maternal dolaşımda saptansa da, 10. gebelik haftasından sonra tanısal değere (> % 4) ulaşmaktadır. Fetal fraksiyon 20. gebelik haftasına kadar % 0.1/hafta artarken, 20. gebelik haftasından sonra % 1/hafta şeklinde artış göstermektedir. Fetal fraksiyon klasik noninvaziv tarama testlerinin yapıldığı gebelik haftalarında % 10-15 oranındayken, term gebelikte cfDNA'ların yaklaşık olarak yarısı fetal cfDNA'dır (Chiu, et al., 2011; Palomaki, et al., 2011; Wang, et al., 2013).

Bazı nedenlere bağlı fetal fraksiyon oranı azalmakta ve bu hastalarda test sonucu ya 'sonuç yok' şeklinde raporlanmakta ya da yanlış negatif sonuç oluşmaktadır. Bunun en sık nedeni erken gebelik haftalarında testin yapılmasıdır. Bu yüzden cfDNA testlerinin 10. gebelik haftasından sonra yapılması önerilir. Yetersiz miktarda kan alımı veya kanın uygun koşullarda saklanmaması fetal fraksiyonu azaltan diğer bir nedendir. Maternal kandaki lökosit yoğunluğu cfDNA oranını bozmaktadır. Bunu önlemek için kan örneği EDTA'lı mor tüpe alınmalı, 6 saat içinde santrifüje edilmeli ve plazma -80°C'de saklanmalıdır. Maternal obezite de doğru orantılı olarak fetal fraksiyonu azaltmaktadır. Bu etki obez annedeki artmış plazma volümünde DNA'ların dilüe olması ve kronik inflamasyona sekonder gelişen artmış maternal hücre apoptozisine bağlıdır. İn vitro fertilizasyon (IVF) gebelikler, çoğul gebelikler, 20. gebelik haftasından önce düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımı gibi diğer nedenlere bağlı olarak da düşük fetal fraksiyon görülebilmektedir (Canick, et al., 2013; Grömminger, et al., 2015; Haghiac, et al., 2012; Lee, et al., 2018; Palomaki, et al., 2021).

Edwards, Patau, Turner sendromlu gebeliklerde fetal fraksiyon öploid gebeliklere göre daha azdır. Özellikle triploidilerde çok düşük fetal fraksiyon işe karşılaşılmaktadır. Buna karşın Down sendromlu gebeliklerde öploid gebeliklere göre daha yüksek fetal fraksiyon oranı saptanmaktadır. Bu durum Down sendromu tanısında cfDNA test başarısının neden diğer sendromlara göre daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (Nicolaidis, et al., 2014; Palomaki, et al., 2015).

3. cfDNA ÖLÇÜMÜ

Her kromozomun insan genomunun yaklaşık olarak yüzde kaçını oluşturduğu hesaplanmıştır. Örneğin öploid bir insan genomunun yaklaşık olarak % 1,3'ü 21. kromozom tarafından oluşturulur. Down sendromlu bir fetüste bu oranının fetal fraksiyon ile doğru orantılı olarak fazla olması beklenir. Shotgun sequencing (rastgele), targeted sequencing (hedefe yönelik), chromosome selective sequencing (kromozoma yönelik) gibi yöntemlerde günümüzde uygulanmaktadır. Diğer bir yöntem de yalnızca ilgilenilen kromozomlarda (örneğin, 21, 18, 13, X ve Y) bulunan on binlerce yüksek oranda tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) kullanır. Maternal SNP genotipleri girilir ve plazma numunesindeki anne ve fetüsten gelen cfDNA

karışımının karşılık gelen genotipleriyle karşılaştırılır (Bianchi, et al., 2018; Norwitz, et al., 2019).

4. TESTİN ORANLARI VE SONUÇLARI

4.1. Saptama Oranı (DR) ve Yalancı Pozitiflik Oranı (FPR)

Bir tarama testinden beklenen hastalığı yüksek saptama oranı (detection rate) ve düşük yanlış pozitiflik (false positivity) oranlarıdır. cfDNA testinin anomaliyi saptama oranı özellikle Trizomilerde oldukça yüksektir.

Saptama oranı (DR) sırasıyla Trizomi 13,18 ve 21'de şu şekildedir: % 96.1, % 97.7, % 99.5'dir. Testin yanlış pozitiflik oranı ise ortalama % 0.05'dir. Seks kromozom anomalileride ise saptama oranı Turner sendromunda % 90.3 iken yanlış pozitif test oranı % 0.23'dür. Diğer seks kromozom trizomilerinde (47 XXX, 47 XXY, 47 XYY) ise aynı değerler sırasıyla % 93 ve % 0.14'dür (Hooks, et al., 2014; Iwarsoon, et al., 2017; Mackie, et al., 2017; Mazloom, et al., 2013; Taylor-Phillips, et al., 2016).

4.2. Test Sonucu: Sonuç Yok

cfDNA test sonucunun 'sonuç yok' olarak raporlanma oranı % 1-3 civarındadır. Bu sonuç genel olarak testin yapıldığı popülasyon (maternal obezite), test yöntemi, ikinci teste talep oranına göre değişmektedir. Ayrıca herhangi bir nedene bağlı olarak fetal fraksiyon < % 4 ise yetersiz sonuç beklenen bir rapordur. Daha önce bahsettiğimiz gibi bunun da en sık sebebi erken gebelik haftasında uygulanan cfDNA testidir. Ayrıca özellikle spontan gebeliklerde ortalama % 2 civarındaki 'sonuç yok' raporu, İVF gebeliklerde % 5 olarak saptanmaktadır. Bunun yanında İVF gebeliklerde cfDNA testinin güvenilir olmadığına dair bir kanıt da yoktur (Lee, et al., 2018; Palomaki, et al., 2018; Revello, et al., 2016).

4.3. Yanlış Pozitiflik

Yanlış pozitiflik durumu; fetüste herhangi bir kromozom anomalisi olmamasına rağmen cfDNA testinin pozitif olarak sonuçlanmasıdır.

cfDNA testinin her ne kadar pozitif prediktif değeri % 90'nın üzerinde olmasına rağmen yanlış pozitiflik oranı oldukça büyük bir sorundur. Daha önce bahsettiğimiz gibi maternal dolaşımdaki fetal cfDNA'nın ana kaynağı

plasentadaki sinsityotrofoblastlardır. ‘Plasental mozaizm’e bağlı olarak fetal cfDNA testi sonucu net olarak fetal dokuyu göstermeyebilir. Bu durum CVS örneklemesinde olduğu gibi % 1-2 oranında yanlış pozitifliğe neden olabilir. Özellikle sık görülen Trizomiler ve Turner sendromunda bu yanlış pozitiflik oranı daha da yüksektir (Grati, et al., 2015; Malvestiti, et al., 2015).

Yanlış pozitifliğe neden olan diğer bir durum da ‘ölen anöploid ikiz’ olgularında gözlenmektedir. Bilindiği üzere anöploidi kaynaklı ölen ikiz eşinin plasentası devamlılığını bir süre daha sürdürmektedir. Özellikle erken dönemde ‘kaybolan ikiz sendromu’nda gebelik tekil gebelik gibi zannedildiğinde sorun daha içinden çıkılmaz bir hal alabilmektedir. Kaybolan ikizin plasentası ölümden haftalar sonra bile cfDNA dökmeye devam edebilmekte ve yine yanlış pozitif sonuca neden olabilmektedir. Tanımlanan olgularda 8-16 hafta boyunca ölen ikiz eşinin cfDNA’larının maternal kan dolaşımında gözleendiği tespit edilmiştir (Bevilacqua, et al., 2020; Chen, et al., 2021).

cfDNA testleri maternal kromozomların normal olduğu ön kabulü ile sonuç vermektedir. Ancak özellikle ileri yaş gebeliklerde görülen ‘maternal mozaizm’de önemli bir yanlış test pozitifliği nedeni olarak kabul edilmektedir. İleri yaşa bağlı küçük bir hücre havuzunda X kromozomu kaybı (sonradan kazanılmış maternal mozaik Turner sendromu) oldukça sıktır. Bu durumda yanlış olarak seks kromozom anomalisi test sonucu (fetal Turner sendromu) bize bildirebilmektedir. Plasental mozaizm de olduğu gibi maternal mozaizmin tanısını koyabilmek için mutlaka invaziv prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha nadir olmakla birlikte 47 XXX seks kromozom anomalisi de görülebilmektedir. Bunun yanında maternal kromozomlarda nadir görülen duplikasyonlar da yanlış fetal Trizomi tanısı koydurabilmektedir (Dowlut-McElroy, et al., 2022; Wang, et al., 2014; Zhou, et al., 2017).

Gebelik sürecini etkileyen en sık görülen maligniteler meme, serviks, over, tiroid ve kolorektal kanserlerin yanında Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve akut miyeloid lösemi (AML) dir. Her ne kadar oldukça nadir (yaklaşık 1:10.000) gözlemler de maternal kanser durumunda da yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Annede gebelikte kanser dokusundan dolaşıma salınan kromozomal açıdan anomali cfDNA’lar maternal cfDNA havuzuna katılmaktadır. Zaten gebelik öncesi tanı konan hastaların yanında gebelikte tanısı konan kanser olguları da literatürde mevcuttur. Gebelik öncesi kanser

tanısı konmuş gebelerde cfDNA testlerinin uygulanabilirliği günümüzde halen sorgulanmaktadır (Bianchi, et al., 2015; Carlson, et al., 2018; Heesterbeek, et al., 2022).

Yanlış pozitifliğe neden olan diğer durum ise nakil hastalarıdır. Anne gebelik öncesi kemik iliği veya organ transplantı alıcısı ise bu dokudan maternal dolaşıma katılan cfDNA'lar da test sonucunun güvenilirliğini azaltabilir. Kan transfüzyonları ile alınan cfDNA'lar ise yaklaşık olarak bir ay içerisinde maternal dolaşımdan temizlendiği için genellikle test sonucunu bozmazlar (Bianchi, et al., 2015).

4.4. Yanlış Negatiflik

Yanlış negatiflik durumu; fetüste herhangi bir kromozom anomalisi olmasına rağmen cfDNA testinin negatif olarak sonuçlanmasıdır.

Fetal cfDNA'nın ana kaynağının plasental sinsityotrofoblastlar olduğundan daha önce bahsetmiştik. Ancak yine 'plasental mozaisim'e bağlı olarak plasentanın karyotipi öploid iken fetüsün karyotipin anöploid olması mümkündür. Bu durum genel olarak Down sendromunda daha nadir de olsa Trizomilerde daha sık olarak gözlenmektedir. Özellikle Trizomi şüphesi yüksek olgularda (trizomili fetüs kaybı anamnezi, multiple ultrasonografik bulgular gibi) mutlaka invaziv yöntemler ile tanıya gitmek gerekmektedir (Huijsdens-van Amsterdam, et al., 2018).

Fetal fraksiyonun düşük ama yeterli olduğu durumlarda DNA fragmanları tam olarak incelenmediğinde yanlış negatif sonuçlara ulaşılabilmektedir. % 3-5 fetal fraksiyon oranında (düşük ama yeterli) test sonucu negatif olarak raporlandığında mutlaka ya test tekrarlanmalı ya da invaziv tanı metotlarına başvurulmalıdır (Chiu, et al., 2011; Wang, et al., 2013).

Her ne kadar daha nadiren de olsa, nasıl maternal duplikasyonlar yanlış test pozitifliğine yol açabiliyorsa, teorik olarak maternal delesyonlar da yanlış negatif sonuca neden olabilmektedir (Palomaki, et al., 2011).

Teknik nedenlere bağlı bazı anöploidilerin tanımlanmasını zor olabilmektedir. Örneğin, 13. Kromozom oldukça düşük seviyede Guanin-Sitozin içermektedir. Bu duruma bağlı olarak 13. kromozomun polimeraz zincir

reaksiyonu (PCR) adımları daha teknik detay içerir. Sonuç olarak fetusteki 13. kromozoma ait anomalilerin saptanma oranı düşmektedir (Nygren, et al., 2010).

4.5. Prediktif Değer

Pozitif prediktif değer (PPV); Gerçek pozitiflerin (fetal kromozomal anomali tanısı konulanlar), testi pozitif çıkanlara oranıdır.

Negatif prediktif değer (NPV); Gerçek negatiflerin (fetal kromozomal anomalisi saptanmayanların), testi negatif çıkanlara oranıdır.

Günümüzde uygulanan tüm cfDNA testleri tahminlerindeki küçük farklılıklar nedeniyle biraz daha yüksek veya daha düşük öngörü değerlerine sahip olabilirler. Ancak çoğunlukla klinik tahminleri birbirine oldukça yakındır. PPV ve NPV, popülasyondaki her bir spesifik anöploidinin prevalansına bağlı olarak değişmektedir. PPV aynı zamanda testin uygulandığı gebelik haftasına da bağlı olacaktır. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe anöploidi prevalansı yüksek fetal kayıp oranına bağlı olarak azalır (Savva, et al., 2010).

Hem PPV hem de NPV popülasyon özelliklerine göre de değişim göstermektedir. Örneğin ileri anne yaşına (> 35) bağlı olarak kişi anöploidi açısından yüksek riskli popülasyonda yer almaktadır. Hem hekim öngörüsü hem de hasta bilgilendirmesi için aşağıda bazı Trizomilerdeki PPV ve NPV değerleri verilmiştir (Hu, et al., 2016).

- Trizomi 13;
 - genel popülasyon PPV % 33, NPV > % 99.9
 - yüksek riskli popülasyon PPV % 68, NPV > % 99.9
- Trizomi 18;
 - genel popülasyon PPV % 69, NPV > % 99.9
 - yüksek riskli popülasyon PPV % 89, NPV > % 99.9
- Trizomi 21;
 - genel popülasyon PPV % 85, NPV > % 99.9
 - yüksek riskli popülasyon PPV % 95, NPV > % 99.9

Yukarıda verildiği üzere bu trizomilerin düşük prevalansı nedeniyle testin NPV değeri % 100'e yakındır. Çünkü testin negatif çıktığı olgularda nadiren fetal anöplodi (yanlış negatiflik) ile karşılaşmaktadır. Bu oran yaklaşık olarak 100.000'de 1-2 civarındadır. Bunun yanında genel popülasyon ve yüksek riskli popülasyonda NPV değerleri birbirine çok yakındır. PPV değerleri ise yüksek riskli popülasyonda doğal olarak daha fazla anöplodi görüldüğünden daha yüksektir. Seks kromozom anomalilerinin oldukça düşük prevalansları nedeniyle net PPV değerleri yoktur. Bunun yanında Turner sendromu açısından testin PPV değeri % 24.6 değeriyle oldukça düşüktür (Bevilacqua, et al., 2018; Hu, et al., 2016).

Genel popülasyonda hem hekim hem de hasta için önemli olan cfDNA testlerinin sık görülen Trizomileri saptama oranı (DR) ve yanlış pozitiflik oranları (FPR) aşağıda verilmiştir (Hu, et al., 2016; Mennuti, et al., 2013).

- Trizomi 13; DR % 95, FPR % 0.06
- Trizomi 18; DR % 97.5, FPR % 0.04
- Trizomi 21; DR % 99.5, FPR % 0.05
- Tüm Trizomiler; DR % 98.5, FPR % 0.15

5. TARAMA

cfDNA tarama testleri genelde anomali riskini tespit edecek başka bir tarama yöntemine ek olarak (sekonder tarama testi) tercih edilirler. Sekonder tarama testleri, konvansiyonel olarak uygulanan primer tarama testi sonucu yüksek riskli bulunan hastalara tavsiye edilen tanısal olmayan testlerdir. Bu ikinci basamak testlerin tercih edilme nedeni sağlıklı gebeliklerin bile kaybının söz konusu olduğu invaziv tanı testlerine ihtiyacı azaltmaktır. cfDNA tarama testinin primer test olarak kullanılması (konvansiyonel tarama testleri olmaksızın) halen tartışma konusudur ve günümüzde tam olarak kabul gördüğü söylenemez (ACOG Committee Opinion No. 545; 2012).

İleri anne yaşı, kromozom anomalileri ile yakından ilişkili ultrason bulguları, anormal konvansiyonel serum tarama testleri, kromozom anomalili aile bireyi öyküsü, akraba evlilikleri, anöploidiler açısından yüksek riskli popülasyonu oluşturur. cfDNA testleri yüksek saptama oranı (DR) ve düşük yanlış pozitiflik oranı (FPR) nedeniyle bu yüksek riskli grupta oldukça

yararlıdır. Bu testlerin kullanılması ile yukarıda sayılan nedenlere bağlı olarak yüksek riskli popülasyonda yer alan gebelere gereksiz invaziv prosedür uygulanmasının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. İnvazif prosedür öncesi cfDNA testi önerilen hastaların çoğu bu prosedürü tercih etmektedir. Sonuç olarak invaziv prosedürlere başvurulma oranı son on yılda % 76'a varan oranlarda azalmıştır. Ancak cfDNA testleri sonuç olarak tarama testleridir. cfDNA testi 'sonuç yok', 'yalancı pozitiflik' ve 'yalancı negatiflik' gibi nedenlere bağlı olarak asla bir tanı testi olarak görülmemelidir (Hui, et al., 2017; Warsof, et al., 2015).

6. TARAMA MODELLERİ

Genel popülasyonu taramak için önce konvansiyonel serum testleri ve sonra cfDNA testinin kullanıldığı iki model vardır. Bu modeller koşullu (contingent) ve refleksif (reflexive) modellerdir. Bu yaklaşımın amacı cfDNA testini ekleyerek konvansiyonel serum testlerinin saptama oranını artırmak ve yanlış pozitifliği azaltmaktır (Chitty, et al., 2016; Wald, et al., 2016)

6.1. Koşullu model

Bu modelde tüm gebelere birinci trimester kombine tarama testi sunulur. Gelen risk skoruna göre hastalar düşük, orta, yüksek risk olarak ayrılır ve buna göre hastalara bilgilendirmeler yapılır. Bu modelin ana hedef popülasyonu aşağıda bahsedilecek olan orta riskli gruptur. Bu model ile hastaların taramayı algılamaları sağlanır ve doğum öncesi yeterli danışmanlık verilebilir. Ek olarak gereksiz invaziv testlerin uygulanması azaltılabilir. Modelin dezavantajları ek maliyet getirmesi ve ikinci danışmanlıktaki artan iş yüküdür (Chitty, et al., 2016).

- Yüksek risk:
 - Risk > 1:150
 - Popülasyonun % 3-5
 - Bu hasta grubuna bilgilendirme sonrasında ya doğrudan invaziv test ya da cfDNA testi önerilir. cfDNA testi pozitif çıkarsa invaziv tanı testi önerilir.
- Orta risk:

- Risk 1:150-1:1000
- Popülasyonun % 10-12
- Bu hasta grubuna bilgilendirme sonrasında cfDNA testi önerilir. cfDNA testi pozitif çıkarsa invaziv tanı testi önerilir.
- Düşük risk:
 - Risk < 1:1000
 - Popülasyonun % 80-85
 - Bu hasta grubuna ek tarama veya tanı testi önerilmez. Rutin antenatal bakım verilir.

6.2. Refleksif model

Bu modelde koşullu modelden farklı olarak birinci trimester kombine testi uygulanan her hastadan ek serum örneği toplanır. Koşullu modeldeki aynı risk kesme değerleri kullanılarak hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayrılır. Bu model sayesinde zaman ve insan kaynağından tasarruf sağlanır. Modelin dezavantajı yaklaşık olarak % 90'a varan hastadan gereksiz yere ek serum örneği alınır ve bu da ek maliyete neden olur (Wald, et al., 2016). Buna göre;

- Yüksek risk: Bu grup hastalar geri çağırılır veya telekonferans ile risk hakkında bilgilendirilir. Kabul edenlerin cfDNA testleri sonuçlandırılır, invaziv test isteyenlere uygun olan gerekli prosedürler uygulanır.
- Orta risk: Bu grup hastaların serumlarına cfDNA testi otomatik olarak (refleksif) uygulanır. Bu sayede hastaları geri arama veya danışmanlık seansı ihtiyacı ortadan kaldırılır.
- Düşük risk: Bu grup hastalara ek tarama veya tanı testi önerilmez. Hastalardan toplanan serum örnekleri imha edilir.

Refleksif modelin testin DR oranı % 95, FPR oranı ise % 0.02'dir. Koşullu modelde orta risk taşıyan tüm hastalar cfDNA'yı tercih etmeyecekleri için testin DR oranı refleksif modelden hafifçe düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, cfDNA taraması gün geçtikçe artarken konvansiyonel serum testlerinin kullanımını giderek azalmaktadır. Ancak nöral tüp defekti (NTD)

taraması için maternal serum alfa fetoprotein (msAFP) taraması artmaktadır. Bazı ülkelerde rutin cfDNA uygulamasına düşük maliyet ile geçilmiştir (van der Meij, et al., 2019; Wald, et al., 2018).

7. HASTA BİLGİLENDİRMESİ

Her ne kadar yüksek insan gücü ve maliyet gerektirse de ideal yaklaşım cfDNA tarama testlerini uygulanmadan önce her ebeveyne ‘genetik danışmalık’ vermektir. Öncelikle hastaları bilgilendirirken bu testin bir tarama testi olduğu hatırlatılmalı, zorunlu bir tetkik olmadığı ve rızaya bağlı olduğu vurgulanmalıdır (Kloza, et al., 2015; Piechan, et al., 2016).

Tarama testi olarak cfDNA testinin invaziv tanı testlerinden farklı olduğu, güvenilirliğinin yüksek olduğu ancak % 100 olmadığı söylenmelidir. Bu test sonucuna göre kesin tanıya gidilemeyeceği, gebelik terminasyonu gibi işlemlerin ancak invaziv tanı testleri ile tanı kesinleşince yapılabileceği hastalara ayrıntılarıyla aktarılmalıdır (Meredith, et al., 2016; Piechan, et al., 2016).

Her ne kadar DR ve FPR oranları tatmin edici olsa da cfDNA teknolojisinin sınırları olduğu ve test güvenilirliğinin değişken olabileceği hastaya bildirilmelidir. Pratik ve maliyet etkin olmadığından çok geniş paneller kullanılmadığı sürece tüm anöploidilerin taranamayacağı söylenmelidir (Kloza, et al., 2015; Sachs, et al., 2015).

İsteğe bağlı bu prosedürün duygusal etkiler oluşturabileceği hatırlatılmalıdır. Tarama öncesi öncelikle hastaya ne tür anomalilerin taranacağı anlatılmalıdır. Sonrasında bu durumlara bağlı taramanın arzu edilip edilmediği sorgulanmalıdır (Kloza, et al., 2015; Sachs, et al., 2015).

Hasta yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar hakkında bilgilendirilmelidir. Herhangi bir sonucun ‘kesin var’ veya ‘kesin yok’ anlamlarına gelmediği tekrar vurgulanmalıdır. Ayrıca testin sonuç verme süresi değişmekle beraber konvansiyonel tarama testlerinden daha uzundur. Bu durum hastalardaki kaygıyı artırabilmektedir (Piechan, et al., 2016; Vora, et al., 2014).

Bu tarama testi günümüzde klasik sağlık güvencesi kapsamında değildir. Bu yüzden uygulanabilmesi hastanın alım gücüne bağlıdır. Ancak

konvansiyonel tarama testlerin ve cfDNA testinin düşük risk işaret ettiği hasta grubunda daha az invaziv girişim olması sağlık güvencesi sağlayıcıları açısından önemlidir. Bu gibi testlerin konvansiyonel tarama testleri gibi sigorta kapsamına girmesi hem cfDNA testinin maliyetini düşürecek hem de gereksiz fetal invaziv girişimleri önleyecektir (Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine Committee Opinion No. 682, 2016).

8. TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

8.1. Tarama sonucu pozitifse

cfDNA tarama testinin yüksek DR ve düşük FPR oranlarına rağmen, fetal karyotipi doğrulamak için mutlaka invaziv tanı testleri önerilmelidir. Sadece cfDNA testinin pozitif çıkması sonrası herhangi bir yaklaşım kabul edilemez. Tanının doğrulanması için CVS mi AS mi yapılacağı konusu tartışmalıdır. Bu aşamada ebeveyn seçimlerine saygı duymak gereklidir. Yeterli bilgilendirme sonrası potansiyel fetal zararlarından dolayı invaziv tanı testi istemeyen gebeler raporlanmalı ve kesin tanı doğum sonrasına bırakılmalıdır (Grati, et al., 2015).

8.2. Tarama sonucu negatifse

cfDNA testinin negatif sonuçlanması fetal anöploidinin çok büyük ihtimalle olmadığı anlamına gelmektedir. Ancak maalesef yanlış negatiflik nedeniyle sonuç kesin de değildir. Bu hasta grubuna büyük oranda invaziv tanı testleri önerilmez. Bunun yanında ilerleyen gebelik haftalarında ultrasonografik incelemede minör belirteçler dışında yüksek anöplodi şüphesi olan tarama negatif hastalara mutlaka invaziv tanı testleri tavsiye edilmelidir (Grati, et al., 2015).

8.3. Tarama sonucu 'sonuç yok' ise

Yukarıda ifade edilen birçok durum 'sonuç yok' raporuna neden olabilmektedir. Hastalar bu durumda birkaç yol izleyebilir (Benn, et al., 2018; Chan, et al., 2018).

- cfDNA testini > 1 hafta sonra tekrarlamak genel yaklaşım şeklidir. Bu durumda tekrar testlerin yaklaşık olarak ¾'ünde sonuca ulaşılmaktadır.

- Diğer bir yaklaşım da eğer yapılmadıysa konvansiyonel tarama testlerini ve ultrasonografik taramayı uygulamaktır.
- Son olarak invaziv tanı testleri kabul eden hastalara uygulanabilir. Özellikle ileri anne yaşı gibi yüksek riskli popülasyona ait gebeliklerde bu yaklaşım daha akla yatkındır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), hastalara test başarısızlığının bazı anöploidi risklerinin artmasıyla ilişkili olduğu konusunda bilgi verilmesini, ek genetik danışmanlık sağlanmasını ve ayrıntılı ultrasonografik değerlendirme yapılmasını ve invaziv tanı testleri yapılmasını önermektedir (ACOG Practice Bulletin No. 226, 2020).

KAYNAKÇA

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics (2012). Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*, 120(6), 1532–1534. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423819.85283.f4>
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, & Society for Maternal-Fetal Medicine (2020). Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and gynecology*, 136(4), e48–e69. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084>
- Benn, P., Valenti, E., Shah, S., Martin, K., & Demko, Z. (2018). Factors Associated With Informative Redraw After an Initial No Result in Noninvasive Prenatal Testing. *Obstetrics and gynecology*, 132(2), 428–435. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002728>
- Bevilacqua, E., Chen, K., Wang, Y., Doshi, J., White, K., de Marchin, J., Conotte, S., Jani, J. C., & Schmid, M. (2020). Cell-free DNA analysis after reduction in multifetal pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(1), 132–133. <https://doi.org/10.1002/uog.20366>
- Bevilacqua, E., Ordóñez, E., Hurtado, I., Rueda, L., Mazzone, E., Cirigliano, V., & Jani, J. C. (2018). Screening for Sex Chromosome Aneuploidy by Cell-Free DNA Testing: Patient Choice and Performance. *Fetal diagnosis and therapy*, 44(2), 98–104. <https://doi.org/10.1159/000479507>
- Bianchi, D. W., & Chiu, R. W. K. (2018). Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy. *The New England journal of medicine*, 379(5), 464–473. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705345>
- Bianchi, D. W., Chudova, D., Sehnert, A. J., Bhatt, S., Murray, K., Prosen, T. L., Garber, J. E., Wilkins-Haug, L., Vora, N. L., Warsof, S., Goldberg, J., Ziainia, T., & Halks-Miller, M. (2015). Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*, 314(2), 162–169. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7120>
- Bianchi, D. W., Parsa, S., Bhatt, S., Halks-Miller, M., Kurtzman, K., Sehnert, A. J., & Swanson, A. (2015). Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstetrics and gynecology*, 125(2), 375–382. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000637>

- Canick, J. A., Palomaki, G. E., Kloza, E. M., Lambert-Messerlian, G. M., & Haddow, J. E. (2013). The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenatal diagnosis*, *33*(7), 667–674. <https://doi.org/10.1002/pd.4126>
- Carlson, L. M., Hardisty, E., Coombs, C. C., & Vora, N. L. (2018). Maternal Malignancy Evaluation After Discordant Cell-Free DNA Results. *Obstetrics and gynecology*, *131*(3), 464–468. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002474>
- Chan, K. C., Zhang, J., Hui, A. B., Wong, N., Lau, T. K., Leung, T. N., Lo, K. W., Huang, D. W., & Lo, Y. M. (2004). Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clinical chemistry*, *50*(1), 88–92. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024893>
- Chan, N., Smet, M. E., Sandow, R., da Silva Costa, F., & McLennan, A. (2018). Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *125*(7), 848–855. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15006>
- Chen, M., Su, F., Wang, J., Zhou, L., Liu, Q., Chai, X., Yuan, Y., Cen, M., Wu, Y., Wang, Y., Chen, F., Zhang, Y., Chen, D., & Gao, Y. (2021). Temporal persistence of residual fetal cell-free DNA from a deceased cotwin after selective fetal reduction in dichorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenatal diagnosis*, *41*(12), 1602–1610. <https://doi.org/10.1002/pd.5898>
- Chitty, L. S., Wright, D., Hill, M., Verhoef, T. I., Daley, R., Lewis, C., Mason, S., McKay, F., Jenkins, L., Howarth, A., Cameron, L., McEwan, A., Fisher, J., Kroese, M., & Morris, S. (2016). Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ (Clinical research ed.)*, *354*, i3426. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3426>
- Chiu, R. W., Akolekar, R., Zheng, Y. W., Leung, T. Y., Sun, H., Chan, K. C., Lun, F. M., Go, A. T., Lau, E. T., To, W. W., Leung, W. C., Tang, R. Y., Au-Yeung, S. K., Lam, H., Kung, Y. Y., Zhang, X., van Vugt, J. M., Minekawa, R., Tang, M. H., Wang, J., ... Lo, Y. M. (2011). Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ (Clinical research ed.)*, *342*, c7401. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7401>
- Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine (2016). Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation

- Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics and gynecology*, 128(6), e262–e268. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001817>
- Dowlut-McElroy, T., Davis, S., Howell, S., Gutmark-Little, I., Bamba, V., Prakash, S., Patel, S., Fadoju, D., Vijayakanthi, N., Haag, M., Hennerich, D., Dugoff, L., & Shankar, R. K. (2022). Cell-free DNA screening positive for monosomy X: clinical evaluation and management of suspected maternal or fetal Turner syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(6), 862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.004>
- Grati, F. R., Bajaj, K., Malvestiti, F., Agrati, C., Grimi, B., Malvestiti, B., Pompili, E., Maggi, F., Gross, S., Simoni, G., & Ferreira, J. C. (2015). The type of fetoplacental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenatal diagnosis*, 35(10), 994–998. <https://doi.org/10.1002/pd.4659>
- Grömminger, S., Erkan, S., Schöck, U., Stangier, K., Bonnet, J., Schloo, R., Schubert, A., Prott, E. C., Knoll, U., Stumm, M., von Kalle, C., & Hofmann, W. (2015). The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women. *Prenatal diagnosis*, 35(11), 1155–1157. <https://doi.org/10.1002/pd.4668>
- Haghiac, M., Vora, N. L., Basu, S., Johnson, K. L., Presley, L., Bianchi, D. W., & Hauguel-de Mouzon, S. (2012). Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(11), 2213–2219. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.138>
- Heesterbeek, C. J., Aukema, S. M., Galjaard, R. H., Boon, E. M. J., Srebniak, M. I., Bouman, K., Faas, B. H. W., Govaerts, L. C. P., Hoffer, M. J. V., den Hollander, N. S., Lichtenbelt, K. D., van Maarle, M. C., van Prooyen Schuurman, L., van Rij, M. C., Schuring-Blom, G. H., Stevens, S. J. C., Tan-Sindhunata, G., Zamani Esteki, M., de Die-Smulders, C. E. M., Tjan-Heijnen, V. C. G., ... Dutch NIPT Consortium (2022). Noninvasive Prenatal Test Results Indicative of Maternal Malignancies: A Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(22), 2426–2435. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02260>
- Hooks, J., Wolfberg, A. J., Wang, E. T., Struble, C. A., Zahn, J., Juneau, K., Mohseni, M., Huang, S., Bogard, P., Song, K., Oliphant, A., & Musci, T. J. (2014). Non-invasive risk assessment of fetal sex chromosome aneuploidy through directed analysis and incorporation of fetal fraction. *Prenatal diagnosis*, 34(5), 496–499. <https://doi.org/10.1002/pd.4338>

- Hu, H., Liu, H., Peng, C., Deng, T., Fu, X., Chung, C., Zhang, E., Lu, C., Zhang, K., Liang, Z., & Yang, Y. (2016). Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. *Current molecular medicine*, 16(8), 759–766. <https://doi.org/10.2174/1566524016666161013142335>
- Hui, L., Hutchinson, B., Poulton, A., & Halliday, J. (2017). Population-based impact of noninvasive prenatal screening on screening and diagnostic testing for fetal aneuploidy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 19(12), 1338–1345. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.55>
- Huijsdens-van Amsterdam, K., Page-Christiaens, L., Flowers, N., Bonifacio, M. D., Ellis, K. M. B., Vogel, I., Vestergaard, E. M., Miguelez, J., de Carvalho, M. H. B., Sistermans, E. A., & Pertile, M. D. (2018). Isochromosome 21q is overrepresented among false-negative cell-free DNA prenatal screening results involving Down syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 26(10), 1490–1496. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0188-1>
- Iwarsson, E., Jacobsson, B., Dagerhamn, J., Davidson, T., Bernabé, E., & Heibert Arnlind, M. (2017). Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 96(1), 7–18. <https://doi.org/10.1111/aogs.13047>
- Kloza, E. M., Haddow, P. K., Halliday, J. V., O'Brien, B. M., Lambert-Messerlian, G. M., & Palomaki, G. E. (2015). Evaluation of patient education materials: the example of circulating cell free DNA testing for aneuploidy. *Journal of genetic counseling*, 24(2), 259–266. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9758-8>
- Lee, T. J., Rolnik, D. L., Menezes, M. A., McLennan, A. C., & da Silva Costa, F. (2018). Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(4), 572–578. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey033>
- Lui, Y. Y., Chik, K. W., Chiu, R. W., Ho, C. Y., Lam, C. W., & Lo, Y. M. (2002). Predominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation. *Clinical chemistry*, 48(3), 421–427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861434/>
- Mackie, F. L., Hemming, K., Allen, S., Morris, R. K., & Kilby, M. D. (2017). The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-

- analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(1), 32–46. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14050>
- Malvestiti, F., Agrati, C., Grimi, B., Pompili, E., Izzi, C., Martinoni, L., Gaetani, E., Liuti, M. R., Trotta, A., Maggi, F., Simoni, G., & Grati, F. R. (2015). Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenatal diagnosis*, 35(11), 1117–1127. <https://doi.org/10.1002/pd.4656>
- Mazloom, A. R., Džakula, Ž., Oeth, P., Wang, H., Jensen, T., Tynan, J., McCullough, R., Saldivar, J. S., Ehrich, M., van den Boom, D., Bombard, A. T., Maeder, M., McLennan, G., Meschino, W., Palomaki, G. E., Canick, J. A., & Deciu, C. (2013). Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenatal diagnosis*, 33(6), 591–597. <https://doi.org/10.1002/pd.4127>
- Mennuti, M. T., Cherry, A. M., Morrisette, J. J., & Dugoff, L. (2013). Is it time to sound an alarm about false-positive cell-free DNA testing for fetal aneuploidy?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(5), 415–419. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.027>
- Meredith, S., Kaposy, C., Miller, V. J., Allyse, M., Chandrasekharan, S., Michie, M., & Prenatal Testing PAG Coalition (2016). Impact of the increased adoption of prenatal cfDNA screening on non-profit patient advocacy organizations in the United States. *Prenatal diagnosis*, 36(8), 714–719. <https://doi.org/10.1002/pd.4849>
- Nicolaides, K. H., Syngelaki, A., del Mar Gil, M., Quezada, M. S., & Zinevich, Y. (2014). Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal diagnosis and therapy*, 35(3), 212–217. <https://doi.org/10.1159/000355655>
- Norwitz, E. R., McNeill, G., Kalyan, A., Rivers, E., Ahmed, E., Meng, L., Vu, P., Egbert, M., Shapira, M., Kobara, K., Parmar, S., Goel, S., Prins, S. A., Aruh, I., Persico, N., Robins, J. C., Kirshon, B., Demko, Z. P., Ryan, A., Billings, P. R., ... Hedriana, H. L. (2019). Validation of a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Non-Invasive Prenatal Test in Twin Gestations: Determination of Zygosity, Individual Fetal Sex, and Fetal Aneuploidy. *Journal of clinical medicine*, 8(7), 937. <https://doi.org/10.3390/jcm8070937>
- Nygren, A. O., Dean, J., Jensen, T. J., Kruse, S., Kwong, W., van den Boom, D., & Ehrich, M. (2010). Quantification of fetal DNA by use of

- methylation-based DNA discrimination. *Clinical chemistry*, 56(10), 1627–1635. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.146290>
- Palomaki, G. E., & Kloza, E. M. (2018). Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(11), 1312–1323. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.22>
- Palomaki, G. E., Chiu, R. W. K., Pertile, M. D., Siermans, E. A., Yaron, Y., Vermeesch, J. R., Vora, N. L., Best, R. G., & Wilkins-Haug, L. (2021). International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenatal diagnosis*, 41(10), 1222–1232. <https://doi.org/10.1002/pd.5832>
- Palomaki, G. E., Kloza, E. M., Lambert-Messerlian, G. M., Haddow, J. E., Neveux, L. M., Ehrich, M., van den Boom, D., Bombard, A. T., Deciu, C., Grody, W. W., Nelson, S. F., & Canick, J. A. (2011). DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(11), 913–920. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182368a0e>
- Palomaki, G. E., Kloza, E. M., Lambert-Messerlian, G. M., van den Boom, D., Ehrich, M., Deciu, C., Bombard, A. T., & Haddow, J. E. (2015). Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative?. *Prenatal diagnosis*, 35(3), 289–293. <https://doi.org/10.1002/pd.4541>
- Piechan, J. L., Hines, K. A., Koller, D. L., Stone, K., Quaid, K., Torres-Martinez, W., Wilson Mathews, D., Foroud, T., & Cook, L. (2016). NIPT and Informed Consent: an Assessment of Patient Understanding of a Negative NIPT Result. *Journal of genetic counseling*, 25(5), 1127–1137. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9945-x>
- Revello, R., Sarno, L., Ispas, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2016). Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(6), 698–704. <https://doi.org/10.1002/uog.15851>
- Sachs, A., Blanchard, L., Buchanan, A., Norwitz, E., & Bianchi, D. W. (2015). Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenatal diagnosis*, 35(10), 968–971. <https://doi.org/10.1002/pd.4666>

- Savva, G. M., Walker, K., & Morris, J. K. (2010). The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenatal diagnosis*, 30(1), 57–64. <https://doi.org/10.1002/pd.2403>
- Sekizawa, A., Samura, O., Zhen, D. K., Falco, V., Farina, A., & Bianchi, D. W. (2000). Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenatal diagnosis*, 20(11), 886–889. [https://doi.org/10.1002/1097-0223\(200011\)20:11<886::aid-pd942>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0223(200011)20:11<886::aid-pd942>3.0.co;2-4)
- Taylor-Phillips, S., Freeman, K., Geppert, J., Agbebiyi, A., Uthman, O. A., Madan, J., Clarke, A., Quenby, S., & Clarke, A. (2016). Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 6(1), e010002. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002>
- Tjoa, M. L., Cindrova-Davies, T., Spasic-Boskovic, O., Bianchi, D. W., & Burton, G. J. (2006). Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free fetoplacental DNA. *The American journal of pathology*, 169(2), 400–404. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060161>
- van der Meij, K. R. M., Sistermans, E. A., Macville, M. V. E., Stevens, S. J. C., Bax, C. J., Bekker, M. N., Bilardo, C. M., Boon, E. M. J., Boter, M., Diderich, K. E. M., de Die-Smulders, C. E. M., Duin, L. K., Faas, B. H. W., Feenstra, I., Haak, M. C., Hoffer, M. J. V., den Hollander, N. S., Hollink, I. H. I. M., Jehce, F. S., Knapen, M. F. C. M., ... Dutch NIPT Consortium (2019). TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *American journal of human genetics*, 105(6), 1091–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
- Vora, N. L., & O'Brien, B. M. (2014). Noninvasive prenatal testing for microdeletion syndromes and expanded trisomies: proceed with caution. *Obstetrics and gynecology*, 123(5), 1097–1099. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000237>
- Wald, N. J., & Bestwick, J. P. (2016). Prenatal reflex DNA screening for Down syndrome: enhancing the screening performance of the initial first trimester test. *Prenatal diagnosis*, 36(4), 328–331. <https://doi.org/10.1002/pd.4784>
- Wald, N. J., Huttly, W. J., Bestwick, J. P., Old, R., Morris, J. K., Cheng, R., Aquilina, J., Peregrine, E., Roberts, D., & Alfirevic, Z. (2018). Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genetics in medicine*

- : *official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(8), 825–830. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.188>
- Wang, E., Batey, A., Struble, C., Musci, T., Song, K., & Oliphant, A. (2013). Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenatal diagnosis*, 33(7), 662–666. <https://doi.org/10.1002/pd.4119>
- Wang, Y., Chen, Y., Tian, F., Zhang, J., Song, Z., Wu, Y., Han, X., Hu, W., Ma, D., Cram, D., & Cheng, W. (2014). Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clinical chemistry*, 60(1), 251–259. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.215145>
- Warsof, S. L., Larion, S., & Abuhamad, A. Z. (2015). Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenatal diagnosis*, 35(10), 972–979. <https://doi.org/10.1002/pd.4601>
- Zhou, X., Sui, L., Xu, Y., Song, Y., Qi, Q., Zhang, J., Zhu, H., Sun, H., Tian, F., Xu, M., Cram, D. S., & Liu, J. (2017). Contribution of maternal copy number variations to false-positive fetal trisomies detected by noninvasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis*, 37(4), 318–322. <https://doi.org/10.1002/pd.5014>

BÖLÜM 3

KADINDA CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR

Doç. Dr. Seda KESKİN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212847>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
adesniksek@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-5640-4552

1.CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR (CYBH)

Cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) terimi (yeni haliyle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar), her türlü cinsel aktivite yoluyla bulaşan patojenlerin neden olduğu akut veya kronik seyir gösteren, infertilite nedeni olabilen, gebeden çocuğa geçiş göstererek yeni nesilleri de tehdit eden, lokal ve sistemik etkileri de olan bir grup hastalıktır. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların etkenleri vajina, serviks, üretra, rektum, farenks, oral mukoza gibi mukozal yüzeylerden vücuda girer. Sadece penis-vajina birlikteliği şeklindeki cinsel temas yolu ile değil, her tür cinsel temas, kan nakli, gebelik, doğum sonrası emzirme sürecinde bulaş olabilmektedir (WHO, 2008).

CYBH erkeklerde daha belirgin bulgulara neden olurken, kadınları daha kolay ve asemptomatik olarak etkilemektedir. Ancak kadınlarda sonuçları daha dramatiktir. Serviks kanseri, servikal intraepitelyal neoplaziler, pelvik inflamatuvar hastalık, kronik pelvik ağrı, ektopik gebelik, infertilite ve sonraki nesillere gebelik, emzirme dönemi bulaş riski nedeni ile önemlidir.

Epidemiyolojik verilere bakacak olursak: Günlük olarak 1 milyondan fazla kişi cinsel yolla bulaşan hastalık edinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2020 yılı içinde 15-49 yaş grubundaki 374 milyon kişinin CYBH ile enfekte olduğu klamidya (129 milyon), gonore (82 milyon), sifiliz (7,1 milyon), trikomonas vaginalis (156 milyon), 15-49 yaş arası 500 milyondan fazla kişinin herpes enfeksiyonu olduğu, 300 milyon kadının HPV ile enfekte olduğu, her yıl HPV kaynaklı servikal kanser nedeni ile 311.000 kadın ölümü olduğu ve her gün bu sayıya yaklaşık olarak bir milyon olgunun eklendiği, 296 milyon kişinin HBV ile kronik olarak yaşadığı bildirilmektedir (Bray et al., 2018).

Otuzdan fazla bakteri, virüs ve parazitin vajinal, anal veya oral olarak cinsel yolla bulaştığı bilinmektedir. Bazıları da gebelik, doğum ya da emzirme sırasında bulaş göstermektedir. Özellikle sekiz patojen önemlidir; bunların dördünün tedavisi mümkündür: sifiliz, gonore, klamidya ve trikomonas; dördü ise tedavisi mümkün olmayan viral enfeksiyonlardır. Bunlar Hepatit B, herpes simpleks virüs, HIV, human papillomavirus (HPV)'dür. Ayrıca acil salgınlar halinde görülüp, cinsel yolla da bulaşabilen enfeksiyonlar: *Monkeypox*, *Shigella sonnei*, *Neisseria meningitidis*, *Ebola* ve *Zika* virüs

enfeksiyonlarıdır. Bunların da bilinmesi ve CYBH başlığı altında önleme ve tanı koyma yöntemlerinin gözden kaçırılmaması gerekir (Unemo et al., 2021).

CYBH etkenleri akut enfeksiyonun ötesinde ciddi sonuçları olabilir. Herpes, gonore, sifiliz HIV bulaş riskini artırır, kişiyi HIV bulaşına yatkın hale getirir; anneden çocuğa geçişler sonucunda ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal ölüm, sepsis, neonatal konjunktivit ve konjenital sakatlık riski artar. HPV servikal kansere neden olabilirken; HBV siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle 2019 yılında 820.000 vakayı etkilemiştir. Gonore ve klamidyaya pelvik inflamatuvar hastalık yaparak kronik fonksiyon bozukluğu ve uzun dönemde infertilite nedeni olabilmektedir (Wagenlehner et al., 2016).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) dünya çapında bir sağlık sorunudur ve tüm halk sağlığı kurumları tarafından tanınmalıdır. Semptomlar, fiziksel bulgular, komplikasyonlar ve enfekte kişiler ve ailelerine yükledikleri yük dâhil olmak üzere en yaygın CYBE'lerin etiyojisi gözden geçirilmelidir. CYBE'ler sık tanınmamaktadır ve tıbbi olarak yetersiz hizmet alan popülasyonlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir (Smith et al., 2015).

Mevcut durum veya hastalık, hastalığın spesifik organizmasına, bulaş yoluna, belirtilerine ve semptomlarına bağlıdır. CYBE bulaşmasını artıran risk faktörleri arasında birden fazla partnerle korunmasız cinsel temas, CYBE öyküsü, cinsel saldırı, alkol kullanımı, fuhuş, eş zamanlı ek cinsel temasları olan bir cinsel partnere sahip olmak veya önceden CYBE öyküsü olması yer alır. Eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı ve intravenöz uyuşturucu kullanımı riski arttıran faktörlerdendir (Barrow et al., 2020).

Erkek sünnetinin, insan papilloma virüsü (HPV), genital herpes ve özellikle HIV enfeksiyonu dâhil olmak üzere birçok CYBE kapma olasılığını % 50-60 oranında önemli ölçüde azalttığı görülmektedir (Farley et al., 2020; Gray et al., 2012).

2.CHBH ÖNLEME STRATEJİLERİ

CYBE'lerin önlenmesi ve kontrolü ile ilgili beş ana stratejiden bahsedilmektedir:

- Doğru risk değerlendirmesi ve eğitim ve danışmanlık yoluyla CYBE'lerden kaçınma yollarıyla ilgili olarak risk altındaki kişilerin cinsel davranışlardaki değişiklikler ve önerilen kullanımı önleme hizmetleri
- Aşı ile önlenabilir CYBE'ler için temas öncesi aşılama
- Aseptomatik olan kişilerin belirlenmesi
- CYBE bulaşmış kişilerin etkin teşhisi, tedavisi, danışmanlığı ve takibi
- STI ile enfekte olan kişilerin cinsel partnerlerinin değerlendirilmesi, tedavisi ve danışmanlığı

3.CYBH ve HIV KLİNİK RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

CYBE'lerin birincil önlenmesi *davranışsal risk* değerlendirilmesi ve *biyolojik risk* değerlendirilmesini içerir. Klinisyenler hastalarından cinsel öykü almalı ve hastalarıyla ilgili yaptıkları görüşmeler sonucunda risk azaltılması stratejilerini hastaya özgü belirlemeli ve bunu kişiyle ve gerekirse partneri ile paylaşmalıdır.

Etkili görüşme ve danışmanlık becerileri, saygı, merhamet ve yargılayıcı olmayan anamnez alma tutumu ve açık uçlu, yargılayıcı olmayan sorular yöneltilmesi ile mümkün olabilir. Örneğin, ‘Son ziyaretinizden bu yana cinsel partnerleriniz ile birliktelikleriniz nasıldı?’; ‘Prezervatif kullanma deneyiminiz nasıldı?’; ‘Hiç genital bölgede yara/lezyon oldu mu?’; normalleştirici bir dille ‘Hastalar her cinsel ilişkide prezervatif kullanmakta zorlanabilirler, sizin deneyiminiz nasıldı?’.

Cinsel öykü alırken aşağıdakilere dikkat edilmelidir;

- *Partner sorgulaması*: Cinsel ilişkiniz var mı? Varsa hangi cins ile ilişkiadesiniz (cinsel yolla bulaşan hastalık riskini belirlemek adına soruyorum)?
- *Cinsellik pratiği*: Ne tür cinsel temasınız oldu ya da halen var? Vajinal seks mi? Anal seks mi? Oral seks mi?
- *Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma*: Partner(ler)iniz ile cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve HIV'den korunma ile ilgili konuşur musunuz? CYBH ve HIV ile ilgili siz ya da partner(ler)iniz test

yaptırmayı düşünür müsünüz? Hangi korunma bariyer yöntemlerini kullanıyorsunuz? Ya da kullanmayı partnerinizle konuşur musunuz?

- *CYBH öyküsü:* Daha önce hiç CYBH veya HIV için test oldunuz mu? Daha önce siz ya da partneriniz CYBH tanısı aldı mı? Enjekte edilen ilaç türleri kullandınız mı?
- *Gebelik planlaması:* Gelecekte çocuk sahibi olmayı planlıyor musunuz? Gebelikten korunma sizin için ne kadar önemli? Siz ya da partneriniz herhangi bir gebelikten korunma yöntemi uyguluyor musunuz?

Davranışsal risk değerlendirmesi yanında CYBH taraması da yapılmalı. Herhangi bir CYBH için başvuran hastaya diğer CYBH ve HIV açısından risk değerlendirilmesi ve danışmanlığı yapılmalı (Hendersen et al.,2020).

4.İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV)

HIV retrovirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Daha virulan HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki türü vardır. HIV-1 tüm dünyada yaygın olan tür iken, HIV-2 Batı Afrika'da ve Portekiz'de yaygındır (Workowski et al., 2015).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar kılavuzu-10'a göre 2014 yılında AIDS kaynaklı ölüm 1.2 milyon (0.98-1.6), HIV ile yeni enfeksiyon 2 milyon (1.9-2.2), HIV ile yaşayan insan 36.9 milyon (34.3-41.4) kadardır. Dünyadaki HIV ile yaşayan insanların 26 milyonu Afrika'da yaşamaktadır. 15-49 yaş arası yetişkinlerde HIV prevalansı % 0.8 (0.7-0.8)'dir. 2000 ve 2015 yılları arasında, HIV ile enfekte yeni kişilerde % 35 oranında düşüş göze çarpmaktadır (WHO, 2016).

4.1.HIV Kliniği

HIV kliniği yedi evreden oluşmaktadır. (Daar et al., 2011; Smit et al., 2006).

1. **Dönem:** Virüsün alınmasıdır.
2. **Dönem:** Primer HIV enfeksiyonu (akut retroviral sendrom) dur. Bu süreç iki-dört hafta yüksek virüs replikasyonunun izlendiği ve ateş, halsizlik, lenf büyümesi, deri döküntüleri gibi nonspesifik viral bulguların olduğu dönemdir.

3. **Dönem:** Serokonversiyon Dönemi: Anti-HIV antikorların pozitifleştiği, virüs alındıktan 6-12 hafta sonraki süreçtir.
4. **Dönem:** Asemptomatik süreç yani latent dönemdir. İmmün yetmezlik gelişene kadar olan dönemi vurgular. Yaklaşık 11 yıldır.
5. **Dönem:** Erken semptomatik HIV
6. **Dönem:** Geç semptomatik dönem (AIDS)
7. **Dönem:** İlerlemiş enfeksiyon

Akut retroviral sendrom olarak başlayan HIV enfeksiyonu, CD-4 T lenfositlerin tükenmesi ile asemptomatik iken semptomatik hale gelmeye başlar. Geç evreye bu nedenle immün yetmezlik evresi (AIDS) denir. Fırsatçı enfeksiyonlar ve ciddi komplikasyonlar bu evrede izlenir. Akut HIV enfeksiyon döneminde genital salgılar ve plazmada virüs konsantrasyonu çok yüksek olmasına rağmen, antikor testleri bu fazda negatif olabilir ve bulaş bu dönemde yüksektir (Workowski et al., 2015).

4.2. Bulaşma Yolları

- *Cinsel İlişki:* Tüm bulaşların içinde % 75-85'i cinsellik yolu ile olmaktadır. Kadınlar erkeklere göre bulaş ile enfekte olma açısından 20 kat risklidir; çünkü meni yüksek oranda virüs içerir. Diğer riskli durum ise ülserle giden diğer CYBH'ler ya da mukozal lezyonların bulunmasıdır (Micheal et al., 2005). Erkek-erkeğe homoseksüel ilişkisi olan erkeklerde CYBH olasılığı fazla olduğundan, HIV bulaş riski açısından da risklidirler. Sünnet olmayan erkeklerin HIV bulaş riskinin fazla olması, inflamasyonun fazlalığı, sünnet derisinin travmaya açık olması, sünnet derisinin altının ıslak mukoza olması nedeni ile patojenler için rezervuar görevi görmesi ile açıklanabilir (Cohen et al., 1998; McCoombe et al., 2006).
- *Kan yolu bulaşı:* Kan transfüzyonları öncesi antikor bakılması ile bu yolla olan bulaş azalsa da % 3 bulaş bu şekilde gerçekleşir. İntravenöz yasadışı madde kullanımına bağlı bulaş ise önemini korumaktadır. HIV pozitif kişi ile ortak iğne kullanımı sonucu bulaş % 4-8 olarak bulunmuştur (Bruneau et al., 2011; Lee, 2009).
- *Perinatal Geçiş:* Plasenta yolu, doğum anı ve emzirme ile bulaş ihtimali % 15-30'dur be HIV bulaşında % 3-5'lik payı vardır (Semba et

al., 1999). Bir yaşına gelene kadar anneden bulaş ihtimali % 30'dur. Annenin kanındaki HIV-1 RNA oranı arttıkça, serviko vajinal sıvıdaki RNA oranı artarak perinatal bulaş riski artar. Antiretroviral tedaviler anneden bebeğe geçiş riskini % 2'nin altına indirebilir (Montano et al., 2003).

4.3.HIV Tanısı

HIV-1 ve HIV-2'ye karşı antikorların serolojik tespiti, HIV antijen veya RNA belirlenerek HIV tanısı konabilir. *HIV'in nükleik asidinin gösterilmesi*, HIV-PCR 9-11 gün sonar bakılabilir. HIV-DNA tespiti ile tanısız pencere dönemindeki primer enfeksiyon tespiti için kullanılır. HIV-RNA tespiti viral yük tayini ile bulaşıcılık tespitinde, tedavi takibinde, prognoz göstergesi olarak kullanılır. HIV-RNA tedavi kararının verilmesinde ve ilerleme hızını göstermede kullanılır (Mellors et al., 1996).

HIV antijeninin tayini (p24 antijen testi), bulaştan üç hafta ile üç aylık dönem arasında bakılır. Erken enfeksiyonu gösterir. Serokonversiyon sonrası p24 antijeni ile HIV antikor kompleks oluşturur ve artık saptanamaz hale gelir.

HIV antikor tayini, Enfeksiyonda iki hafta sonra saptanabilir; iki-üç ayı da bulabilir. Üç ay içerisinde hastaların % 95'inde tespit edilebilir (Smith et al., 2006).

4.4.HIV Tedavisi

FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylı dört grup antiretroviral ilaç vardır.

- Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
- Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
- Proteaz inhibitörleri (PI)
- Füzyon inhibitörleri (FI)

4.5.HIV Korunma

Kondom kullanımı HIV pozitif birey ile HIV negatif bireylerin ilişkisindeki bulaş ihtimalini % 80 oranında azaltmaktadır. Genel olarak

kondom kullanımı HIV bulaş riskini % 50-60 oranında azaltmaktadır. Her tür ilişkide ve her zaman kondom kullanılmalıdır. HIV'li sperm sıvısı, genital sıvılar, kan bulaşı olan eşyalar ile bulaşılabilen unutulmamalıdır. Sünnet HIV-1 enfeksiyonunun bulaş riskini azaltmakla beraber tek başına AIDS' i kontrol edemeyeceğini bilmek gerekir. Heteroseksüel erkeklerde sünnet HIV bulaş riskini 12 ayda % 50, 24 ayda % 54 oranında azaltır (Siegfried et al., 2009). Ancak erkek-erkeğe ilişkide sünnetin HIV ya da diğer CYBH etkenlerinin bulaşını azalttığı ispatlanamamıştır (Millet et al., 2008). Diğer CYBH'lerin varlığı HIV bulaşını kolaylaştırmaktadır; bu nedenle CYBH'lerin azaltılmasının HIV bulaşını azaltabileceği düşünülmektedir (Kagaayi et al., 2016).

ART (anti retroviral tedavi) hem mortalite ve morbidite hızını hem de bulaş azaltmaktadır. HIV ile enfekte kişiyle temastan sonra uygulanan etkin ART ile % 96 oranında azalma olduğu görülmüştür. Temas öncesi profilaksi ve temas sonrası profilaksi mevcuttur. Temas öncesi profilaksi yüksek riskli davranışı olan kişilere yapılırken, temas sonrası profilaksi HIV pozitif birey ile temas sonrası ilk 72 saat içinde başlanır (Zetola et al., 2009).

HIV enfeksiyonu bulaşının önemli risk faktörleri çok eşle ilişki, enfekte eşle korunmasız ilişki, CYBH öyküsü olmasıdır (Kho et al., 2004). Ülserli ve ülsersiz CYBH'ler HIV bulaş riskini artırır. CYBH tanısı alan bireye HIV testi yapılmalıdır. HIV taşıyan kişilerde CYBH'ler atipik ve uzun seyredir. HIV ile birlikte HSV (human simpleks virüs) enfeksiyonu sıklığı fazladır ve lezyonlar daha büyük, birleşmeye meyilli, daha uzun süren kronik gidişli hale gelir. Antiretroviral tedavi herpesin sıklığını azaltabilir; klinik gidişini iyileştirebilir. Dirençli HSV lezyonlarında HIV akılda tutulmalıdır. HPV enfeksiyonu açısından da benzer risk söz konusudur. Lezyonlar daha dirençlidir ve sık tekrar eder. HPV ye bağlı karsinom ihtimali HIV pozitif bireylerde artar. Kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi ihtimali, erkeklerde skuamöz hücreli karsinom ihtimali ve erkek-erkeğe anal ilişki durumlarında anal karsinom ihtimali artar. Nüksler sık görülür (Ge et al., 2014).

5.GENİTAL HERPES SİMPEKS VİRÜS (HSV)

Genital ülserlerin en sık sebebi olan virüs enfeksiyonu olup, kronik gidişatı nedeni ile önemlidir. Lezyonların % 85'i HSV-2 nedeni ile oluşurken az bir kısmı da HSV-tip1 nedeni ile olmaktadır. Bulaş olması için cilt bütünlüğünü bozacak mikro travma gerekir. İnkübasyon süresi ortalama 4 gün olup, genital ve/veya anal bölgede *ağrılı* ülserler ve bilateral ağrılı inguinal lenfadenopati ile karşımıza çıkmaktadır. Patognomonik olarak eritemli zemin üzerinde veziküllerin görülmesi evresi varken, bu evre sıklıkla kaçıılır ve ülsere evrede hastalarla karşılaşılır. Enfeksiyon ajanı alındıktan sonraki ilk yıl nökslerin 4-5 kez görüldüğü evredir (Campbell-Walsh et al., 2012).

HSV-2 subklinik seyir gösterdiği ve % 80 kadında asemptomatik olduğu için hastalık çok yaygındır. Sifiliz ve şankroid ayırıcı tanıda en çok karışan lezyonların sebebi iken, Sedef hastalığı, Liken planus, Chron hastalığı gibi nonenfeksiyöz süreçlerle de ayırıcı tanıya girer. Herpes pnömoni, hepatit, yaygın hastalık yapma riskleri de olan önemli bir hastalıktır (White et al., 1997).

5.1.HSV Tanısı

HSV tanısı başlıca üç yöntem ile konulmaktadır (Wald et al., 2002).

- *Viral kültür*, beş gün içinde virüs izole edilebilir. Ancak kültür duyarlılığı lezyonun evresi, nöks olup olmamasına göre ciddi değişiklik gösterebilir. Primer enfeksiyon ve vezikül evresinde en yüksek % 95 duyarlılığa sahiptir.
- *PCR (polimeraz chain reaction)*, Duyarlılığı viral kültürden 1.5-4 kat fazladır.
- *HerpeSelect HSV-1 ve HSV-2 ELISA, HerpeSelect HSV-1 ve HSV2 Immunblot, Captia ELISA*, Özel spesifik antikor testleri tanıda önerilmektedir.

5.2.HSV Tedavisi

Tedavinin amacı, akut atakta hastanın ağrısını ve gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonları önlemek, nökslerin sıklığını azaltmaktır. Nüks sıklığını azaltmak için aralıklı ve supresif tedavi seçenekleri ve primer

hastalıkta tedavi seçenekleri vardır. Primer tedavi 7-10 gün, epizodik tedavi 5-10 gün ve supresif tedavide de 1 yıl süresi vardır. Ataklardaki tedavi lezyonun oluştuğu ilk gün başlanır. Günlük baskılama tedavisi ise % 80 oranında nöksleri önlemiş olur. Bu şekilde bulaş ihtimali de azalır.

Atak tedavi seçenekleri Tablo 1’de gösterilmiş (Romanowski et al., 2003), rekürren enfeksiyonda supresif tedavi seçenekleri Tablo 2’de gösterilmiştir (Romanowski et al., 2003).

Tablo 1: Herpes Genitalis İlk Atak Tedavi Seçenekleri

Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 7-10 gün veya
Asiklovir 200 mg oral, 5x1, 7-10 gün veya
Valasiklovir 1 g oral, 2x1, 7-10 gün veya
Famsiklovir 250 mg oral, 3x1, 7-10 gün

Tablo 2: Herpes Genitalis Rekürren Supresif Tedavi Seçenekleri

Asiklovir 400 mg oral, 2x1
Valasiklovir 500 mg oral, 1x1
Valasiklovir 1 g oral, 1x1
Famsiklovir 250 mg oral, 2x1

5.3.HSV Korunma

HSV ile baş etmek ve cinsel ve perinatal bulaşı önlemek, partner kaygısını azaltmak için çiftlere sunulan danışmanlık hizmeti önemlidir. Cinsel ilişki, partnerlere bulaşma, kanser endişesi, diğer CYBH’ler, korunma yolları, atakta ve prodromal dönemde cinsel ilişkiye girmemeleri gerektiği gibi konular hastalarla tartışılır. Rekürren ataklar, asemptomatik viral saçılma, ilk atak sonrası semptomatik rekürren atakların önleminde baskılayıcı tedavi, asemptomatik periyotlarda da özellikle HSV-2’nin asemptomatik saçılma ihtimali (ilk 12 ay en sık olarak gözlenir), erkek lateks kondomlarının düzenli kullanımda bulaşın azalabileceği ama riski tamamen ortadan kaldırmayacağı, semptom yokluğunda da HSV enfeksiyonu olabileceği, neonatal HSV riski, HIV’li bireyle ilişkiye giren HSV-2 taşıyan kişinin HIV bulaş ihtimalinin arttığı bilgileri danışmanlık hizmeti kapsamında anlatılmalıdır. Klinik

bulgular ile ilgili bilgi hem HSV'li kişilere hem de partnerlerine sunulmalıdır (Miyai et al., 2004; Rosenthal et al., 2006; Ross et al., 2011).

6.SİFİLİZ

Treponema pallidum isimli bakteri nedenli sistemik hastalıktır.

6.1.Sifiliz Evreleri

Hastalık dört dönem şeklinde seyreder (CDC, 2009; Patton et al., 2014).

- *Primer Sifiliz:* Sifiliz şankırının olduğu dönemdir. Şankır genital bölgede, anal bölgede olabilir. Ağrılıdır.
- *Sekonder Sifiliz:* Deri döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar, lenfadenopati yer alır
- *Tersiyer Sifiliz:* Kardiyak tutulum, gomlar, tabes dorsalis, jeneralize parezi gibi santral sinir sistemi tutulum bulguları ile seyreder.
- *Latent Sifiliz:* İlk bir yıl içerisinde olursa *erken latent sifiliz*, 1 yıldan sonar ise *geç latent sifiliz* denilir. Etkenin santral sinir sistemini tutması sonucu bulgular her dönemde gözlenebilir ve *nörosifiliz* adını alır. Erken nörolojik tutulumda, menenjit, inme, mental durum değişiklikleri gözlenirken, geç dönemde tabes dorsalis veya jeneralize paralizisi durumları primer sifiliden 10-30 yıl içerisinde gerçekleşir.

6.2.Sifiliz Tanısı

Erken sifilizde kesin tanı yöntemi lezyondan (şankır) alınan eksudanın karanlık sahada incelenmesidir. Sifilizin tanısı için nontreponemal Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Rapid plasma reagin (RPR) ve treponemal testler floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTAABS) test, T. pallidum pasif parçacık aglütinasyon (TP-PA), değişik enzim immünoassay (EIA), kemi lüminesans immünoassay (KIA) kullanılır (CDC, 2011; Kahn et al., 2006). Nontreponemal testleri yaptıktan sonar treponemal testlerle tanıyı teyit etmek gerekir. Nontreponemal testler antikor titresini hastalığın tedaviye yanıtını izlemde kullanılır. Erken sifilizde testler klinik bulguları desteklemezse, risk faktörü de taşıyan kişilere tedavi ve diğer testler düşünülebilir. Nörosifiliz düşünülen hastalarda ileri testlerle tanı

desteklenmelidir. Serolojik testler, nörolojik belirtilerin varlığı, serebrospinal sıvı testleri nörosifiliz tanısında kullanılır. Testler negatif olsa bile nörosifiliz kliniği belirgin ise öyle Kabul edilir. Beyin omurilik sıvısından lökosit sayımı yapılır yüksek değerler (>20 WBC/mm³) nörosifiliz tanısı için destekleyicidir (A2058G Prevalence Workgroup, 2012; Marra et al., 2004).

6.3.Sifiliz Tedavisi

Penisilin G (Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz) tüm dönem boyunca kullanılan tedavi seçeneğidir. Kullanılan tür ve doz klinik bulgular ve sifiliz dönemine göre değişebilir. Geç latent ve tersiyer sifiliz uzamış tedavi gerektirir. Önceki süresi bilinmeyen geç tanı almış sifiliz hastaları da uzamış tedavi gerektirir. Primer ve sekonder sifilizde Penisilin G klinik iyileşme ve sekellerden korunma için gereklidir. Latent sifilizde cinsel geçiş yoktur. Latent sifilizde amaç gebelikte fetüse olan geçişi engellemektir. Erken latent sifilizde Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite (IM) tek doz uygulanırken, geç latent sifilizde Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite her hafta ara ile toplam 7.2 milyon ünite (IM) olarak uygulanır (Taiwan HIV and Syphilis Study Group., 2013).

Nörolojik tutulum sifilizin her döneminde görülebilir. Nörolojik tutulum (kognitif bozukluklar, motor-duysal kayıp, görme şikayetleri, kraniyal sinir paralizileri, menenjit, inme) bulguları varlığında SSS analizi yapılmalıdır. Nörosifiliz ve oküler sifilizin tedavisinde dört saatte bir 3-4 milyon ünite IV ya da sürekli infüzyon şeklinde verilen aköz kristalize Penisilin G, toplam 18-24 milyon ünite her gün, 10-14 gün boyunca tedavi devam ettirilir (CDC, 2008; Jaffe et al., 1978; Marra et al., 2004).

Gebede sifiliz açısından tüm gebeler ilk trimesterde taranmalıdır. Antepartum dönemde nontreponemal testler tercih edilir. Yüksek riskli kadınların olduğu toplumlarda, son trimesterde de 28-32 hafta arasında ve doğumda tekrar sifiliz testleri yapılır. Ölü doğum durumlarında sifiliz taraması mutlaka yapılmalıdır. Gebelerde penisilin kullanımı güvenlidir (Albin et al., 2014; Hawkes et al., 2011).

7.KLAMİDYA

Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık bildirilen enfeksiyonlardan olup, özellikle 25 yaş altı kadınları etkilemesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık, kısırlık, tubal patolojilere neden olması sebebiyle ciddi komplike olan bir hastalıktır (Stekler et al., 2005). 25 yaş altı cinsel aktif kadınlarda yıllık rutin tarama önerilirken, 25 yaş üstü kadınlarda riskin arttığı durumlar olan yeni eş, multipartner ilişki, partnerde CYBH olması durumlarında taraması önerilir. Klamidya taraması uygun yapılan kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık sıklığında azalma izlenmiştir (Gift et al., 2008). Yüksek riskli adolesan erkeklerde ve klamidyal enfeksiyonun toplum sıklığı fazla olduğunda tarama yapılmasını öneren gruplar da vardır. Kadınlardaki taramanın amacı ise oluşabilecek olan pelvik inflamatuvar hastalık ve sekellerini engellemektir.

6.1.Klamidya Tanısı

Tanı için idrar ve/veya endoserviks/vajinadan alınan sürüntülerin incelenmesi gerekebilir. En hassas test ise Nükleik asit amplifikasyon testidir (NAAT) (CDC, 2014). Hastaların kendi kendine vajinal sürüntü alabileceği testler de bulunmaktadır ve bunların da duyarlılığı hekimlerin aldıkları ile benzer bulunmuştur (Doshi et al., 2008). Rektal ve orofaringeal kültürlerin de sensitivitesi servikovajinal sürüntüler kadar hassastır. Orofaringeal NAAT hem gonore hem klamidyaı saptayabilir.

6.2.Klamidya Tedavisi

Klamidya Trachomatis ile enfekte kişileri tedavi etmek üreme sağlığını korumak, bireylerarası önlemek adına önemlidir. Gebelik esnasında taranması da yeni doğana bulaşın önüne geçmek için yapılması gerekir. Ürogenital klamidya enfeksiyonlarının tedavisinde azitromisin (% 97 etkinlik) ve doksisisiklin (% 98 etkinlik) tedavi rejimleri karşılaştırmalı çalışmalarda benzer bulunmuştur. Önerilen tedavi Azitromisin 1 gr tek doz ya da Doksisisiklin 100 mg günde iki kez bir hafta süre ile tedavi edilebilir (Lau et al., 2002). Orofaringeal ve anal klamidya taraması da gerekli olup, bunların tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde de ürogenital şemadaki antibiyotik ve dozları

tercih edilmektedir. Tek doz tedavi rejimi verildiyse, hastanın bir hafta süreyle partner ilişkisi olmaması gerekir. Yedi günlük tedavi rejiminde de semptomlar kaybolana kadar ilişkiyi kısıtlamak gerekir. Semptomların gerilemediği ya da reenfeksiyon düşünülen durumlarda dört hafta sonra NAAT test tekrarı yapılabilir. Reenfeksiyonların çoğunlukla eksik tedavi edilmiş ya da tedavi edilmemiş eski partnerlerle yeni ilişki sonucunda olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple partner ilişkisi ve korunma yöntemleri ile ilgili bilgi verilmesi çok önemlidir (Dunne et al., 2008; Hosenfeld et al., 2009). Tekrar eden enfeksiyonlar kadın üreme sağlığını bozar ve pelvik ağrı oluşumunda etkilidir. Hastalara 3 ay sonra test tekrarı reenfeksiyon ihtimali açısından önerilmelidir. En son cinsel ilişki üzerinden 60 gün geçmiş olsa dahi en son partnerin tedavi edilmesi gerekir.

7.GONORE

Etkeni gram pozitif diplokok olan *Neiseria Gonore*'dir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 820.000 yeni vaka bildirilmektedir. Bulaşma anüs, ağız, vajina, penis yolu ile ve doğum sırasında anneden bebeğe bulaş yolu ile de olabilmektedir. Erkeklerde tek cinsel ilişkide hastalık alma olasılığı % 20 iken; kadınlarda tek ilişkide hasta olan oranı Erkeklerde gonore klinik şikâyetlerin baskın olması nedeni ile tedavi arayışına neden olurken, kadınlarda asemptomatik seyretmesi ancak komplike hale geldiğinde bulgu vermesi nedeni ile önemlidir. Gonoreye bağlı peritubal ve intratubal adezyonlar sonucunda infertilite ve dış gebelik ihtimali söz konusudur. Halk sağlığı uzmanları tarafından belirlenmiş riskli popülasyonlar özellikler taranmalıdır. ABD'ye seyahatte şüpheli cinsel ilişki bildiren ya da homoseksüel erkekler gibi gruplar klinisyenler açısından önemlidir (LeFevre et al., 2014).

7.1.Gonokok Tanısı

Kadınlardan endoservikal kültür, erkeklerden üretral kültür tanı için kullanılabilir. Tanı reenfeksiyon ve bulaşı azaltmak açısından önemlidir. NAAT endoservikal, vajinal, üretral (hem erkek hem kadın), idrar (hem erkek hem kadın) kültüre uygundur. Rektal ve orofaringeal kültür için de NAAT kullanılabilir ancak FDA onayı yoktur. NAAT'ın kültüre göre hassasiyeti genital ve nongenital bölgelerde üstündür; ancak NAAT tipine göre

farklılıklar vardır. Şüpheli durumlar veya tedavi başarısızlığında hem kültür hem de antibiyotik duyarlılık testleri beraber yapılmalıdır. Kültür için hızlı olunmalı, doğrudan ekim ile yüksek karbondioksitli ortama ekildiğinde sonuçlar yüksektir. Üretral sekresyondan direkt boyama özgülüğünün ve duyarlılığının yüksek olması nedeni ile kullanılabilir. Ancak endoservikal, farengeal, rektal örneklerde gram boyama yetersizdir (Arbique et al., 2000; Wade et al., 2003).

7.2.Gonokok Tedavisi

Tek başına sefalosporin'lerin kullanılmasında izlenen direnç üzere, CDC 2010'dan itibaren asemptomatik olduğu durumlarda bile sefalosporin ve azitromisin veya doksisisiklinin beraber kullanımını içeren ikili tedaviyi önermektedir (Workowski et al., 2015). Oral sefiksim ile ilgili direnç bildirimleri de vardır. Tek doz, 250 mg, intramusküler seftriakson ve tek doz, 1gr, oral, azitromisin verilmesi yeterlidir. Alternatif olarak tek doz, 400 mg, oral, Sefiksim ve tek doz, 1gr, oral, azitromisin seçeneği de sunulabilir. Asemptomatik taşıyıcılık oranları % 40-60 oranında olduğundan mutlaka eş tedavisi yapılmaktadır. Tedavi ile 12 saatte akıntı kesilir ve mukoza ile semen steril olur. *N. gonorrhoeae* olanlarda % 30-45 oranında eşlik eden asemptomatik *C. trachomatis* nedeni ile mutlaka tedavi kapsayıcı olmalıdır. Tedavi verdikten sonra 7 gün süresince cinsel aktiviteden kaçınma önerilmelidir. Tedaviden sonra semptomların devam ediyor ise, *N. gonorrhoeae* için tekrar kültür ve antibiyogram duyarlılık testi yapılmalıdır (Belkacem et al., 2013).

Tedavi edilen kişi ve cinsel partneri mümkünse tedaviden üç ay sonra tekrar test edilmelidir. Semptomların başlangıcından itibaren 60 gün içinde olan yeni partnerler test ve tedavi için mutlaka ilgili hekimlere sevk edilmelidir. Ayrıca 60 günden uzun süre geçtiğinde ise son cinsel partner tanı ve tedavi için adaydır. Hem hastanın kendisi hem de partnerine cinsel eğitim yapılmalı ve ikisi de 7 gün cinsel ilişki olmaması yönünde teşvik edilmelidir. Hastanın partnerinin ilaçları ve bilgilendirme broşürleri eşliğinde hastanın kendisine partnerine ulaştırılmak üzere teslim edilebilir (Soge et al., 2012).

8. TRİKOMONİYAZİS

Nonviral cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülendir. Amerika verilerinde >40 yaş üzeri kadınlarda sıklığı % 11 olarak verilmektedir. Hapishanelerdeki prevalansı yüksektir; homoseksüellerde ise sıklığı düşüktür (Meites et al., 2013). Enfekte kişilerin % 70-85'inde semptom görülmez ya da az semptom görülürken, semptomatik bireylerde uretrit, prostatit gibi bulgular; kadınlarda kötü kokulu, bol, sarı-yeşil akıntı ve vulvada iritasyon bulguları izlenir (Peterman et al., 2009). Asemptomatik durumda da bulaş olur. Korunmanın en etkin yolu cinsel birleşimde sürekli kondom kullanmaktır. T. vajinalis enfeksiyonu HIV bulaşını 2-3 kat artırır (Van Der Pol et al., 2008). HIV pozitif olan kadınlarda trikomonas enfeksiyonu artmış pelvik inflamatuvar hastalık riski ile beraberdir. Bu yüzden HIV pozitif kadınların trikomonas açısından taraması önerilir. Hapishane, IV ortak ilaç kullanımı olanlar, multipartner ilişkisi olanlar, seks işçileri taranmalıdır. Taramanın ve asemptomatik tedavinin toplumsal trikomonas hastalığını düşürmedeki etkisi belirsizdir. Oral ve rektal taramalar sonuçları kesin olmadığı için taramada önerilmez.

8.1. Trikomoniyazis Tanısı

NAAT testi kadınlarda oldukça hassas olup, ıslak mikroskopiden daha hassastır (sensitivite % 65). Kadın ve erkeklerde üriner örneklemeleri % 95 sensitivite ile çalışan FDA onaylı testler bulunmaktadır. Kadınlarda endoservikal ve üriner örneklemeler, erkeklerde idrar ve üretral meatustan alınan örnekler kullanılır. RNA amplifikasyon testleri, antijenleri kromatografik olarak saptayan testler, DNA hibridizasyon testleri Trikomonas tanısında kullanılan testlerdir (Dize et al., 2013; Roth et al., 2011). Kültür yöntemleri moleküler yöntemlerden önce tanıda kullanılan ve sensitivitesi % 75-96 ve spesifitesi % 99 olan güvenilir testler olarak altın standart yöntem idi. Kadınlarda vajinal endoservikal kültür; erkeklerde üretral sürüntü, idrar veya semen kullanılır. Ucuz ve hızlı olması nedeni ile genital sekresyonların direk incelenmesi en sık kullanılan yöntemdir. Bir saat içinde inceleme yapılması tavsiye edilir, aksi halde sensitivitesi düşer (Stoner et al., 2013). Mikroskopik ıslak preparat inceleme sonrası test negatif gelirse, klinik şüphe durumunda NAAT testi istenir.

8.2. Trikomoniyazis Tedavisi

Tedavi ile semptomlar kaybolur ve HIV pozitif hastalar gibi komplike olma oranı yüksek olan grupta komplikasyonlar, pelvik hastalık yapma olasılığı azalır. Nitroimidazollerden metronidazole ve tinidazol oral veya parenteral kullanım için FDA onayı olan ürünleridir. Tinidazol maliyeti yüksek olsa da genitoüriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, yarı ömrünün daha uzun oluşu, yan etkilerinin daha düşük olması, tedavi başarısının biraz daha yüksek olması nedeni ile metranidazolden üstündür (Forna et al., 2003).

Tedavi tamamlanana kadar bulaşı önlemek adına cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır. Metronidazol 2 gr oral, tek doz veya Tinidazol 2 gr oral, tek doz veya 7 gün Metronidazol 500 mg oral, günde iki kez, önerilen tedavi rejimidir. Trikomonaz tanısı alanlar diğer CYBH'ler açısından taranmalıdır (Kirkcaldy et al., 2012).

Trikomonas geçirmiş kadınlarda reenfeksiyon riski çok yüksek olduğundan, tedavi bitiminden sonra üçüncü ay tekrar test önerilir. Eş zamanlı partner tedavisi yapılmalıdır. Metranidazol direnci % 4-10 oranında iken, tinidazol direnci % 1'dir. İnatçı enfeksiyon durumlarında reenfeksiyon, diğer CYBH'ler ve antimikrobiyal direnç de düşünülmelidir. İnatçı veya sık tekrar eden enfeksiyon durumlarında metranidazol veya tinidazol ile yedi günlük uzamış tedavi düşünülmelidir (Seña et al., 2014).

Gebe kadınlarda trikomonas erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile beraberdir. Enfeksiyon durumunda partnere bulaşı da azaltmak için metranidazol ile 2 gr tek doz tedavi gebede güvenilirdir. Tinidazol ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte gebede ve emzirende kullanımı güvenli kabul edilmez, emzirmeye 72 saat ara vermeyi gerektirir. Metranidazol ise emziren kadında 400 mg günde üç kez 7 gün süreyle alınabilir ve bebek emzirmeye devam edilir (Golightly et al., 2012).

HIV pozitif kadınların eş zamanlı trikomonas olasılığı % 53 civarındadır ve pelvik inflamatuvar hastalık ile birlikteliği sıktır. Trikomonas tedavisi ile genital sistemde HIV yükü azalır. HIV pozitif kadınlar ilk muayene ve yılda bir kez trikomoniyazis açısından taranmalıdır (Cu-Uvin et al., 2002).

9.HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV)

Human papilloma virus, 100 den fazla türü olup, yaklaşık 40 tanesi genital bölgeyi enfekte edebilen, sıklıkla asemptomatik ve latent enfeksiyon yapan çift sarmallı zarfsız DNA virüsüdür. Cinsel hayatı olan kişilerin çoğu en az bir kez virüsle karşılaşmıştır. Yüksek onkojenik tipler (HPV 16, 18, 45) başta ve sıklıkla servikal, vajinal, vulvar kansere neden olurken, düşük onkojeniteli tipler (HPV6, 11) ise anogenital siğillere ve larengeal papillomatozise neden olmaktadır (Jemal et al., 2013).

HPV taşıyıcılığı HPV ilişkili kanser türleri için en güçlü risk faktörüdür. Her yıl ABD’de 34.788 HPV’e bağlı kanser ve 355.000 yeni anogenital kondilom bildirilmektedir (Chesson et al., 2012).

Korunma amaçlı HPV aşuları 2’li aşı (16, 18) 4’lü aşı (6, 11, 16, 18) ve 9’lu aşı (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58) şeklindedir. 2’li ve 4’lü aşı servikal prekanseröz ve kanseröz lezyonların % 66 nedenine karşı koruma sağlarken, 9’lu aşı servikal kanserlerin % 15 inden sorumlu olan ek 5 türüne karşı da korunma sağlar. Dörtlü ve dokuzlu aşı siğillerin % 90’ından sorumlu olan HPV 6 ve 11 türlerine karşı korunma sağlar. Aşular 6 aylık sürede, 0. Ay-2. Ay ve 6. Ay olacak şekilde tamamlanır. Her üç doz da aynı aşı olmalıdır. Kız çocuklarında 9 yaşından itibaren başlanabilir; 11-12 yaşında önerilir; erkek çocuklar da 9 yaşından itibaren aşılanabilir. Kısacası kız ve erkek çocuklarda 9 yaşında başlanabilirse de aşılama 11-26 yaş arası önerilmektedir. Aşı ruhsatları Amerika’da 26 yaşına kadardır. Gebelerde kullanım önerilmez. Aşılanmış olsalar bile kadınlar serviks kanseri tarama programına devam etmelidir. Aşular mevcut lezyonlara etki etmezler (Markowitz et al., 2014).

Aşılama programı cinselliğe başlama yaşını ya da riskli cinsel davranışları arttırmamaktadır (Mayhew et al., 2014). Hiç cinsellik olmaması en güvenilir olan korunma şekli olsa da, devamlı ve usulüne uygun kondom kullanımı ve multipartner ilişkinin önlenmesi bilinen güvenilir HPV’den korunma yolunu oluşturmaktadır.

9.1.Human Papilloma Virüs Tanısı

Anogenital siğil tanısı inspeksiyon ile konulabilirken, atipik görüntüler için biyopsi gerekir. Onkojenik servikal tiplerini taramak için ise

sıvı bazlı smear kitleri kullanılır. Bu testler erkek partnerlerde ya da 25 yaş altı genç kadınlarda HPV tayini için önerilmez, sadece HPV'li kadınları prekanseröz ve kanseröz lezyonlarının yönetimi için gerekir (Conley et al., 2002).

9.2.Human Papilloma Virüs Tedavisi

HPV kaynaklı anogenital siğiller veya prekanseröz lezyonlar tedavi edilmektedir. HPV enfeksiyonu spontan remisyona uğrar, bu nedenle rutin antiviral tedavisi de yoktur. Siğillerin yaratmış olduğu psikososyal rahatsızlık olduğunda çeşitli yöntemlerle yok edilebilir. Siğillerin kendiliğinden 1 yıl içinde geçebileceği, aynı kalabileceği veya büyüyebileceği anlatılmalıdır. Bazı kişiler bekleme tercih edebilirken, bazıları kozmetik endişe ile tedavi isteyebilirler. Anogenital siğil tedavisi muhtemel viral yükü azaltsa da bulaşıcılığı yok etmemektedir. Siğillerin boyut, sayı, yerleşimi, kliniği, klinisyenin alışkanlıkları ve tecrübesi tedavi yöntemi seçiminde rol oynar. Hiç bir tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Klinik şartlarda uygulanacak tedavilerin yanında hastaların evde belli önlemler alarak uygulayabilecekleri tedaviler de vardır (Patel et al., 2013). Bazı hekimler kombine tedavileri tercih ederler. İmükimod lokal bir immün modülatör kremdir. 16 hafta boyunca haftada üç gece, % 5'lik imükimod krem hasta tarafından uygulanabilir. İmükimod kullanımı ile lokal inflamatuvar olaylar ve vitiligo gibi bazı deri hastalıklarının tetiklendiği bildirilmektedir (Gotovtseva et al., 2008). Podofiloks (podofilotoksin) antimitotik nekroza neden olan ajandır. Siğil yüzeyine 0.5 cc'yi ve 10 cm² alanı geçmeyecek şekilde günde iki kez, üç gün ve sonraki dört gün ara vermek koşulu ile en fazla dört kere tekrar edilecek şekilde uygulanabilir. Hastalar tarafından imükimod krem, podofilotoksin klinisyen tarafında danışmanlık verildiği durumlarda kullanılabilirken; kliniklerde lokal anestezi eşliğinde ya da ameliyathane şartlarında uygulanacak sıvı nitrojen ile vaporizasyon, kriyoterapi, eksizyon cerrahi, CO² lazer veya elektro koagülasyon eksizyon, % 80-90'lık Trikloroasetik asit (TCA) uygulaması klinisyenler tarafından sunulan seçeneklerdir. Topikal tedavilerle yeteri yanıt elde edilemedi ya da nüksler ya da yan etkiler gözlemlendi ise başka bir tedavi metoduna geçilmelidir. Ablatif tedavilerden ya da imükimod tedavisinden sonra kalıcı pigmentasyon bozuklukları gelişebileceğini unutmamak gerekir. Bu tedaviler virüsü yok

etmediğinden ve virüsü yok edecek bir tedavi bulunmadığından, 3 ay sonra tekrar lezyon çıkabileceğini hastalarla paylaşmak gerekir (Kumar et al.,2011; Gross et al.,2007; CDC,2013)

9.3.Human Papilloma Virüsten Korunma

Siğil tamamen kaybolana kadar cinsel ilişkiye girmemek en doğrusudur. Yine de bulaşı yüzde yüz önleyemeyebilir. Kondom kullanımı tavsiye edilse de, kondom ile de yaygın olan anogenital siğillerde bulaş olabilir. HPV'ye bağlı hastalıkları ve kanserleri önlemek için aşılar bulunmaktadır. Dörtlü ve 9'lu aşılar hem kanserlere karşı hem de anogenital siğillere karşı koruma sağlar. Kondomu sürekli ve doğru kullanmak; cinsel partner sayısı ve değişkenliğini azaltmak korunmada yardımcıdır. Görünür siğil olmasa da taşıyıcılık ve bulaş konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (Markowitz et al.,2014).

KAYNAKÇA

- A2058G Prevalence Workgroup (2012). Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sexually transmitted diseases*, 39(10), 794–798. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31826f36de>
- Albin, S., & Agarwal, S. (2014). Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy and asthma proceedings*, 35(6), 489–494. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3791>
- Arbique, J. C., Forward, K. R., & LeBlanc, J. (2000). Evaluation of four commercial transport media for the survival of *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 36(3), 163–168. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(99\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(99)00134-0)
- Barrow, R. Y., Ahmed, F., Bolan, G. A., & Workowski, K. A. (2020). Recommendations for Providing Quality Sexually Transmitted Diseases Clinical Services, 2020. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 68(5), 1–20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6805a1>
- Belkacem, A., Caumes, E., Ouanich, J., Jarlier, V., Dellion, S., Cazenave, B., Goursaud, R., Lacassin, F., Breuil, J., Patey, O., & Working Group FRA-DGI (2013). Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009–2011. *Sexually transmitted infections*, 89(8), 613–615. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051119>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Bruneau, J., Daniel, M., Abrahamowicz, M., Zang, G., Lamothe, F., & Vincelette, J. (2011). Trends in human immunodeficiency virus incidence and risk behavior among injection drug users in montreal, Canada: a 16-year longitudinal study. *American journal of epidemiology*, 173(9), 1049–1058. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq479>
- Campbell-Walsh Urology. (2012) 10. Edition, ThriftBooks-Atlanta, AUSTELL, U.S.A.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013) *Control of smoke from laser/electric surgical procedures*. In: DHHS, (ed). NIOSH

- Publication Number 96-128.
<https://www.cdc.gov/niosh/docs/hazardcontrol/hc11.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 57(32), 872-875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701877/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011). Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 60(5), 133-137.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 63(RR-02), 1-19.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009. Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for Treponema pallidum, Expert Consultation Meeting Summary Report, January 13-15, 2009, Atlanta, GA. https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/std/Documents/ID_2009Jan_Laboratory-Guidelines-Treponema-pallidum-Meeting-Report.pdf
- Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Watson, M., Lowy, D. R., & Markowitz, L. E. (2012). Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*, 30(42), 6016-6019. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.056>
- Cohen M. S. (1998). Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet (London, England)*, 351 Suppl 3, 5-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)90002-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)90002-2)
- Conley, L. J., Ellerbrock, T. V., Bush, T. J., Chiasson, M. A., Sawo, D., & Wright, T. C. (2002). HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 359(9301), 108-113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07368-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07368-3)
- Cu-Uvin, S., Ko, H., Jamieson, D. J., Hogan, J. W., Schuman, P., Anderson, J., Klein, R. S., & HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group (2002). Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive

- women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(10), 1406–1411. <https://doi.org/10.1086/340264>
- Daar, E. S., Little, S., Pitt, J., Santangelo, J., Ho, P., Harawa, N., Kerndt, P., Glorgi, J. V., Bai, J., Gaut, P., Richman, D. D., Mandel, S., Nichols, S., & Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network (2001). Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Annals of internal medicine*, 134(1), 25–29. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00010>
- Dize, L., Agreda, P., Quinn, N., Barnes, M. R., Hsieh, Y. H., & Gaydos, C. A. (2013). Comparison of self-obtained penile-meatal swabs to urine for the detection of *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *T. vaginalis*. *Sexually transmitted infections*, 89(4), 305–307. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050686>
- Doshi, J. S., Power, J., & Allen, E. (2008). Acceptability of chlamydia screening using self-taken vaginal swabs. *International journal of STD & AIDS*, 19(8), 507–509. <https://doi.org/10.1258/ijisa.2008.008056>
- Dunne, E. F., Chapin, J. B., Rietmeijer, C. A., Kent, C. K., Ellen, J. M., Gaydos, C. A., Willard, N. J., Kohn, R., Lloyd, L., Thomas, S., Birkjukow, N., Chung, S., Klausner, J., Schillinger, J. A., & Markowitz, L. E. (2008). Rate and predictors of repeat Chlamydia trachomatis infection among men. *Sexually transmitted diseases*, 35(11 Suppl), S40–S44. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31817247b2>
- Farley, T. M., Samuelson, J., Grabowski, M. K., Ameyan, W., Gray, R. H., & Baggaley, R. (2020). Impact of male circumcision on risk of HIV infection in men in a changing epidemic context - systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 23(6), e25490. <https://doi.org/10.1002/jia2.25490>
- Forna, F., & Gülmezoglu, A. M. (2003). Interventions for treating trichomoniasis in women. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD000218. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000218>
- Ge, C. G., Jiang, J., Jiang, Q., Liu, C., Hu, Z. L., Liang, P. H., & Zhang, W. L. (2014). Holmium:YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 66(1), 77–81.
- Gift, T. L., Blake, D. R., Gaydos, C. A., & Marrazzo, J. M. (2008). The cost-effectiveness of screening men for Chlamydia trachomatis: a review of

- the literature. *Sexually transmitted diseases*, 35(11 Suppl), S51–S60. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181723dba>
- Golightly P, Kearney L. Metronidazole- is it safe to use with breastfeeding? United Kingdom National Health Service, UKMI; 2012. <https://www.sps.nhs.uk/articles/metronidazole-is-it-safe-to-use-with-breastfeeding/>
- Gotovtseva, E. P., Kapadia, A. S., Smolensky, M. H., & Lairson, D. R. (2008). Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*, 35(4), 346–351. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31815ea8d1>
- Gray, R., Kigozi, G., Kong, X., Ssempiija, V., Makumbi, F., Watty, S., Serwadda, D., Nalugoda, F., Sewenkambo, N. K., & Wawer, M. J. (2012). The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS (London, England)*, 26(5), 609–615. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283504a3f>
- Gross, G., Meyer, K. G., Pres, H., Thielert, C., Tawfik, H., & Mescheder, A. (2007). A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : *JEADV*, 21(10), 1404–1412. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02441.x>
- Hawkes, S., Matin, N., Broutet, N., & Low, N. (2011). Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 11(9), 684–691. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70104-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70104-9)
- Henderson, J. T., Senger, C. A., Henninger, M., Bean, S. I., Redmond, N., & O'Connor, E. A. (2020). Behavioral Counseling Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 324(7), 682–699. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10371>
- Hosenfeld, C. B., Workowski, K. A., Berman, S., Zaidi, A., Dyson, J., Mosure, D., Bolan, G., & Bauer, H. M. (2009). Repeat infection with Chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sexually transmitted diseases*, 36(8), 478–489. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181a2a933>

- Jaffe, H. W., Larsen, S. A., Peters, M., Jove, D. F., Lopez, B., & Schroeter, A. L. (1978). Tests for treponemal antibody in CSF. *Archives of internal medicine*, 138(2), 252–255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343742/>
- Jemal, A., Simard, E. P., Dorell, C., Noone, A. M., Markowitz, L. E., Kohler, B., Ehemann, C., Saraiya, M., Bandi, P., Saslow, D., Cronin, K. A., Watson, M., Schiffman, M., Henley, S. J., Schymura, M. J., Anderson, R. N., Yankey, D., & Edwards, B. K. (2013). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(3), 175–201. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs491>
- Kagaayi, J., & Serwadda, D. (2016). The History of the HIV/AIDS Epidemic in Africa. *Current HIV/AIDS reports*, 13(4), 187–193. <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0318-8>
- Kahn, R. H., Peterman, T. A., Arno, J., Coursey, E. J., & Berman, S. M. (2006). Identifying likely syphilis transmitters: implications for control and evaluation. *Sexually transmitted diseases*, 33(10), 630–635. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000216063.75575.f8>
- Kho T. K., Bandel C., Cockrell C. J. (2004). *Dermatologic manifestations of HIV infection*. In: Cohen J, Powderly WG, Berkley SF, et al ed. *Infectious diseases*, 2nd ed. Edinburgh: Mosby, s1322-1332
- Kirkcaldy, R. D., Augostini, P., Asbel, L. E., Bernstein, K. T., Kerani, R. P., Mettenbrink, C. J., Pathela, P., Schwebke, J. R., Secor, W. E., Workowski, K. A., Davis, D., Braxton, J., & Weinstock, H. S. (2012). *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerging infectious diseases*, 18(6), 939–943. <https://doi.org/10.3201/eid1806.111590>
- Kumar, B., & Narang, T. (2011). Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sexually transmitted infections*, 87(5), 432. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050025>
- Lau, C. Y., & Qureshi, A. K. (2002). Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sexually transmitted diseases*, 29(9), 497–502. <https://doi.org/10.1097/00007435-200209000-00001>
- Lee R. (2009). Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: meeting the challenges. *The Journal of hospital infection*, 72(4), 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.016>

- LeFevre, M. L., & U.S. Preventive Services Task Force (2014). Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, *161*(12), 902–910. <https://doi.org/10.7326/M14-1981>
- Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., Bocchini, J. A., Jr, Unger, E. R., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, *63*(RR-05), 1–30.
- Marra, C. M., Maxwell, C. L., Smith, S. L., Lukehart, S. A., Rompalo, A. M., Eaton, M., Stoner, B. P., Augenbraun, M., Barker, D. E., Corbett, J. J., Zajackowski, M., Raines, C., Nerad, J., Kee, R., & Barnett, S. H. (2004). Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *The Journal of infectious diseases*, *189*(3), 369–376. <https://doi.org/10.1086/381227>
- Marra, C. M., Maxwell, C. L., Tantaló, L., Eaton, M., Rompalo, A. M., Raines, C., Stoner, B. P., Corbett, J. J., Augenbraun, M., Zajackowski, M., Kee, R., & Lukehart, S. A. (2004). Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *38*(7), 1001–1006. <https://doi.org/10.1086/382532>
- Mayhew, A., Mullins, T. L., Ding, L., Rosenthal, S. L., Zimet, G. D., Morrow, C., & Kahn, J. A. (2014). Risk perceptions and subsequent sexual behaviors after HPV vaccination in adolescents. *Pediatrics*, *133*(3), 404–411. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2822>
- McCoombe, S. G., & Short, R. V. (2006). Potential HIV-1 target cells in the human penis. *AIDS (London, England)*, *20*(11), 1491–1495. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000237364.11123.98>
- Meites, E., Llata, E., Braxton, J., Schwebke, J. R., Bernstein, K. T., Pathela, P., Asbel, L. E., Kerani, R. P., Mettenbrink, C. J., & Weinstock, H. S. (2013). *Trichomonas vaginalis* in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence. *Sexually transmitted diseases*, *40*(11), 865–869. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000038>
- Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr, Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A., & Kingsley, L. A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the

- quantity of virus in plasma. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5265), 1167–1170. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>
- Michael H., Mandel G. L. (2005). Genital Skin and Mucous Membrane Lesions. Chapter. 101, 1338-1346
- Millett, G. A., Flores, S. A., Marks, G., Reed, J. B., & Herbst, J. H. (2008). Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA*, 300(14), 1674–1684. <https://doi.org/10.1001/jama.300.14.1674>
- Miyai, T., Turner, K. R., Kent, C. K., & Klausner, J. (2004). The psychosocial impact of testing individuals with no history of genital herpes for herpes simplex virus type 2. *Sexually transmitted diseases*, 31(9), 517–521. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000137901.71284.6b>
- Montano, M., Russell, M., Gilbert, P., Thior, I., Lockman, S., Shapiro, R., Chang, S. Y., Lee, T. H., & Essex, M. (2003). Comparative prediction of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission, using multiple virus load markers. *The Journal of infectious diseases*, 188(3), 406–413. <https://doi.org/10.1086/376838>
- Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., & Kothari, S. (2013). Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*, 13, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-39>
- Patton, M. E., Su, J. R., Nelson, R., Weinstock, H., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Primary and secondary syphilis-United States, 2005-2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(18), 402–406.
- Peterman, T. A., Tian, L. H., Metcalf, C. A., Malotte, C. K., Paul, S. M., Douglas, J. M., Jr, & RESPECT-2 Study Group (2009). Persistent, undetected *Trichomonas vaginalis* infections?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(2), 259–260. <https://doi.org/10.1086/595706>
- Romanowski, B., Marina, R. B., Roberts, J. N., & Valtrex HS230017 Study Group (2003). Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sexually transmitted diseases*, 30(3), 226–231. <https://doi.org/10.1097/00007435-200303000-00010>
- Rosenthal, S. L., Zimet, G. D., Leichter, J. S., Stanberry, L. R., Fife, K. H., Tu, W., & Bernstein, D. I. (2006). The psychosocial impact of serological diagnosis of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection. *Sexually transmitted infections*, 82(2), 154–158. <https://doi.org/10.1136/sti.2005.016311>

- Ross, K., Johnston, C., & Wald, A. (2011). Herpes simplex virus type 2 serological testing and psychosocial harm: a systematic review. *Sexually transmitted infections*, 87(7), 594–600. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050099>
- Roth, A. M., Williams, J. A., Ly, R., Curd, K., Brooks, D., Arno, J., & Van Der Pol, B. (2011). Changing sexually transmitted infection screening protocol will result in improved case finding for trichomonas vaginalis among high-risk female populations. *Sexually transmitted diseases*, 38(5), 398–400. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318203e3ce>
- Semba, R. D., Kumwenda, N., Hoover, D. R., Taha, T. E., Quinn, T. C., Mtimavalye, L., Biggar, R. J., Broadhead, R., Miotti, P. G., Sokoll, L. J., van der Hoeven, L., & Chiphangwi, J. D. (1999). Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of infectious diseases*, 180(1), 93–98. <https://doi.org/10.1086/314854>
- Seña, A. C., Bachmann, L. H., & Hobbs, M. M. (2014). Persistent and recurrent Trichomonas vaginalis infections: epidemiology, treatment and management considerations. *Expert review of anti-infective therapy*, 12(6), 673–685. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.887440>
- Siegfried, N., Muller, M., Deeks, J. J., & Volmink, J. (2009). Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003362. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003362.pub2>
- Smit, C., Geskus, R., Walker, S., Sabin, C., Coutinho, R., Porter, K., Prins, M., & CASCADE Collaboration (2006). Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS (London, England)*, 20(5), 741–749. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000216375.99560.a2>
- Smith, L., & Angarone, M. P. (2015). Sexually Transmitted Infections. *The Urologic clinics of North America*, 42(4), 507–518. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.06.004>
- Soge, O. O., Harger, D., Schafer, S., Toevs, K., Raisler, K. A., Venator, K., Holmes, K. K., & Kirkcaldy, R. D. (2012). Emergence of increased azithromycin resistance during unsuccessful treatment of Neisseria gonorrhoeae infection with azithromycin (Portland, OR, 2011). *Sexually transmitted diseases*, 39(11), 877–879. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182685d2b>

- Stekler, J., Bachmann, L., Brotman, R. M., Erbeding, E. J., Lloyd, L. V., Rietmeijer, C. A., Handsfield, H. H., Holmes, K. K., & Golden, M. R. (2005). Concurrent sexually transmitted infections (STIs) in sex partners of patients with selected STIs: implications for patient-delivered partner therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(6), 787–793. <https://doi.org/10.1086/428043>
- Stoner, K. A., Rabe, L. K., Meyn, L. A., & Hillier, S. L. (2013). Survival of *Trichomonas vaginalis* in wet preparation and on wet mount. *Sexually transmitted infections*, 89(6), 485–488. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-051001>
- Taiwan HIV and Syphilis Study Group. (2013). *Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected patients: multicenter, prospective observational study in Taiwan*. Presented at: the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013) Atlanta, GA, s119
- Unemo, M., Lahra, M. M., Escher, M., Eremin, S., Cole, M. J., Galarza, P., Ndowa, F., Martin, I., Dillon, J. R., Galas, M., Ramon-Pardo, P., Weinstock, H., & Wi, T. (2021). WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017-18: a retrospective observational study. *The Lancet. Microbe*, 2(11), e627–e636. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00171-3)
- Van Der Pol, B., Kwok, C., Pierre-Louis, B., Rinaldi, A., Salata, R. A., Chen, P. L., van de Wijgert, J., Mmiro, F., Mugerwa, R., Chipato, T., & Morrison, C. S. (2008). *Trichomonas vaginalis* infection and human immunodeficiency virus acquisition in African women. *The Journal of infectious diseases*, 197(4), 548–554. <https://doi.org/10.1086/526496>
- Wade, J. J., & Graver, M. A. (2003). Survival of six auxotypes of *Neisseria gonorrhoeae* in transport media. *Journal of clinical microbiology*, 41(4), 1720–1721. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1720-1721.2003>
- Wagenlehner, F. M., Brockmeyer, N. H., Discher, T., Friese, K., & Wichelhaus, T. A. (2016). The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(1-02), 11–22. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0011>
- Wald, A., & Ashley-Morrow, R. (2002). Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(Suppl 2), S173–S182. <https://doi.org/10.1086/342104>

- White, C., & Wardropper, A. G. (1997). Genital herpes simplex infection in women. *Clinics in dermatology*, 15(1), 81–91. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(96\)00112-5](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(96)00112-5)
- Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 64(RR-03), 1–137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815/>
- World Health Organization (WHO). (2008). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Geneva, Switzerland https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf
- World Health Organization (WHO). (2016). Fact sheets, Detail, HIV. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Zetola, N. M., Bernstein, K. T., Wong, E., Louie, B., & Klausner, J. D. (2009). Exploring the relationship between sexually transmitted diseases and HIV acquisition by using different study designs. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 50(5), 546–551. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318195bd2b>

BÖLÜM 4

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP

Prof. Dr. Ahmet KAYA¹
Doç. Dr. Yasemin KAYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212857>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
doktorahmetkaya@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ysmnkcmz@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7360-8090

1.Giriş

Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir (Caruso ve Giorgino, 2022). Diyabet, kalp yetmezliği gelişiminde önemli bir bağımsız risk faktörü ve kalp yetmezliği hastalarında güçlü, olumsuz bir prognostik faktördür. Yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfı olan sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerini değerlendiren son klinik araştırmalar, bazı beklenmedik yararlı sonuçlar ortaya koymuştur. SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir düşüş ve kalp yetmezliği nedeniyle daha az oranda hastaneye yatış görülmüştür. Bu önemli klinik faydaların, ilaçlar uygulandıktan hemen sonra ortaya çıktığı gözlemlenmiş ve yalnızca glisemik kontrole bağlı olamayacağı söylenmiştir (Dutka ve diğerleri, 2021).

Hücrelerdeki glikoz taşıyıcıları başlıca iki ana gruba ayrılır: kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcıları (GLUT'lar) ve sodyum-bağlı aktif taşıyıcılar (SGLT'ler) dir. GLUT'lar insülin bağımlı çalışırken SGLT ler insülin bağımsız çalışırlar (Göksu, 2018).

2. SGLT reseptörleri

Sodyum-glikoz kotransporter, hücrelerin içi ve dışı arasındaki Na⁺ konsantrasyonunun gradyanını kullanarak glukozu sodyum iyonları (Na⁺) ile birlikte hücre içine aktaran bir kanal proteindir (Maejima, 2019), apikal hücre zarları boyunca glikoz alımını sağlayan önemli reseptörlerdir. Hücre zarları boyunca sodyum ve glukoz taşınmasına aracılık ederler (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015). Şimdiye kadar yedi SGLT izoformu tanımlanmıştır (Tablo 1) (Göksu, 2018; Maejima, 2019). Bunlardan sadece SGLT-1 ve SMIT1 memelilerin kalbinde bulunur (Maejima, 2019).

SGLT-1 barsakta besin absorpsiyonunu ve enteroendokrin L-hücrelerinde ve K-hücrelerinde inkretinlerin [(glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik peptit (GIP)] üretilmesini sağlar. SGLT-1 ince bağırsakta hemen hemen tüm sodyuma bağımlı glikoz alımına aracılık ederken, böbrekte büyük çoğunlukta SGLT-2 (%90) ve daha az ölçüde SGLT-1(%10) aracılık eder (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015).

Tablo 1. Sodyum glukoz ko-transporter izoformları (Göksu, 2018; Maejima, 2019)

SGLT-1	Glukoz Galaktaz	Bağırsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis, prostat
SGLT-2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT-3	Glukoz	Bağırsak, testis, uterus, akciğer, beyin, tiroid
SGLT-4	Glukoz Mannoz	Bağırsak, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT-5	Glukoz Galaktaz	Böbrek
SGLT-6	D-chiro-inositol	Beyin, böbrek, bağırsak
sodyum-miyoinositol kotransporter-1 (SMIT1)		kalp

Göksu UA. Sodium Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors: New Option in The Treatment of Diabetes. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2018; 6(3): 122-139

Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:186

SMIT1'in kalpteki fizyolojik rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. SMIT1'in aşırı ekspresyonunun indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz 2'yi (NOX2) aktive ettiği, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttırdığı ve kardiyomiyositlerde glukotoksisiteyi arttırdığı bilinmektedir. SMIT1'in kalpteki glikoz alımı ile yakından ilişkili olduğu da doğrulanmıştır. SGLT-1'e gelince, diyabetli hastaların kalplerinde ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı doğrulanmıştır. Bu durum kardiyomiyositlerin sitoplazmasında sodyum iyonlarının (Na^+) önemli ölçüde artmasının nedenlerinden biridir. Kardiyomiyositlerde sitoplazmik Na^+ konsantrasyonundaki artış, özellikle mitokondride olumsuz sonuçlara neden olur. SGLT-2'lerin Na^+/H^+ exchanger (NHE)' i doğrudan inhibe etme ve böylece kardiyomiyositlerde sitoplazmik sodyum konsantrasyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğuna dair in vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar mevcuttur. Na^+ bağlama yeteneğine sahip NHE'nin hücre dışı kısmına güçlü bir afinite gösterirler ve böylece kalp yetmezliğinde kardiyomiyositlerin sitoplazmasına artan Na^+ akışını bloke ederler. Bu hedef nokta, insan kalbinde SGLT-2 ekspresyonu olmamasına rağmen, SGLT-2 inhibitörlerinin kalp üzerindeki doğrudan etkilerini anlamada önemli olabilir (Dutka ve diğerleri, 2021).

3. SGLT-2 inhibitörleri

Phlorizin, 1835'te elma ağacının kabuğundan elde edilen ilk doğal SGLT-2 inhibitörüdür. İlk zamanlarda ateşin düşürülmesi ve bulaşıcı hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır. Son yıllarda bilim adamları yüksek dozda phlorizin'in glukozüri yoluyla plazma glukoz seviyelerini düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Phlorizinin proksimal tübüllerdeki aktif glikoz taşıma sistemi üzerine etkisi 1970'lerin başında gösterilmiştir (Choi, 2016; Androutsakos ve diğerleri, 2022). Phlorizin'in düşük SGLT-2 seçiciliği, hızlı bozunma, her yerde bulunan GLUT1 inhibisyonu, zayıf bağırsak emilimi ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bir antidiyabetik ilaç olarak geliştirilememiştir (Androutsakos ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, yukarıda belirtilen yan etkilerinin üstesinden gelmek için geliştirilmiş biyoyararlanım/stabilite ve SGLT-1'den daha fazla SGLT-2'ye karşı seçiciliği olan SGLT-2 inhibitör analogları T-1095, sergliflozin ve remogliflozin (Katsuno ve diğerleri, 2007; Oku ve diğerleri, 1999) geliştirilmiştir. Ancak zayıf stabilite ve eksik SGLT-2 seçicilikleri nedeniyle ilaç endüstrileri, C-glikozitler olarak bilinen başka bir Phlorizin türevine yönelmişlerdir (Choi, 2016).

Dapagliflozin, 2012 yılında Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisi için onaylanan ilk seçici SGLT-2 inhibitördür (Vallon, 2015). Bunu canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin ve luseogliflozin gibi diğer SGLT-2 inhibitörlerinin onayı izlemiştir. Bu SGLT-2'ye özgü inhibitörler, üriner glukoz atılımını artırır, kan glukoz düzeylerini düşürür ve Tip 2 DM hastalarında kan basıncını düşürebilir (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015). SGLT-2 inhibitörleri, Tip 1 DM li hastalar için onaylanmasa da bu hasta grubunda yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Akita fare modelinde, empagliflozinin hiperglisemiyi, hipertansiyonu ve böbrek büyümesini azalttığı ve önlediği gösterilmiştir (Vallon ve diğerleri, 2014).

SGLT-2 inhibitörlerinin; SGLT-1'e oranla SGLT-2'ye bağlanma oranları açısından farklılıklar vardır. SGLT-1'e oranla SGLT-2'ye bağlanma oranı dapagliflozin için 1200 kattan fazla, kanagliflozin için 400 kattan fazla, empagliflozin için yaklaşık 2700 kat fazla olduğu belirtilmektedir (Nomura ve diğerleri, 2010; Hsia, Grove ve Cefalu, 2017; Markham ve Elkinson, 2014). SGLT-1'in SGLT2 inhibitörleri tarafından inhibisyonu ile intestinal glukoz

emiliminin azaldığı ve postprandial glukoz düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Polidori ve diğerleri, 2013).

Son yıllarda, glikoz düşürücü ilaçların güvenliğini test etmek için yapılan birkaç kardiyovasküler sonuç çalışması, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylara karşı mevcut anti-kalp yetmezliği ilaçlarına kıyasla potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda nasıl bu tür faydalı etkiler gösterdiği bilinmemektedir. Bunun aydınlatılmamasının en önemli nedenlerinden biri SGLT-2'nin kardiyomiyositlerde eksprese olmamasıdır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyum dışındaki iç ortamın modülasyonu yoluyla koruyucu bir rol oynadığına büyük ölçüde inanılmaktadır. Öte yandan birçok araştırmacı SGLT-2 inhibitörlerinin doğrudan kalpte koruyucu etki gösterdiğini göstermişlerdir. Her iki durumda da, SGLT-2 inhibitörlerinin koruyucu etkilerini kardiyomiyositlerde mitokondriyal fonksiyonu eski haline getirerek gösterdiği varsayılmaktadır (Maejima, 2019).

4. SGLT-2 inhibitörleri kalp yetmezliği

Bugüne kadar Kalp Yetmezliğinde klinik sonuçları anlamlı oranda düzelttiği gösterilmiş antidiyabetik ilaçlar bulunmamaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin yapılan ilk çalışmalarda yüksek kardiyovasküler riske sahip diyabetik olgularda kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliğinden hastaneye yatışı azalttığına gösterilmesi ile tüm dikkatler SGLT-2 inhibitörleri üzerine çevirmiştir.

SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği hastalarında (empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin) kardiyovasküler sonuçları randomize klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar Tip 2 DM Hastalarında Empagliflozin Kardiyovasküler Sonuç Olay Çalışması (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması (CANVAS) ve Dapagliflozin'in Kardiyovasküler Olaylar Üzerindeki Etkisi Miyokard Enfarktüsünde Tromboz 58 (DECLARE—TIMI 58) dir (Lytvyn ve diğerleri, 2017; Dutka ve diğerleri, 2021). (Tablo 2) İlk ve çığır açan EMPA-REG OUTCOME çalışması, tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda empagliflozin kullanımının kardiyovasküler mortaliteyi %38

oranında azalttığını göstermiştir. Bu hasta grubunda empagliflozin kullanımı ayrıca kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışta %35 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %32 azalma ile sonuçlanmıştır. Antidiyabetik ilaç olan empagliflozin'in bu kadar önemli, yararlı etkileri, antidiyabetik, metabolik etkisiyle tam olarak açıklanamayacağı üzerinde durulmuş (Dutka ve diğerleri, 2021).

SGLT-2 inhibitörlerinin Tip 2 DM hastalarında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları azalttığının gösterilmesi üzerine bu ilaçların diyabeti olan / olmayan medikal tedavi alan kalp yetmezliği hastalarında etkinliği ve güvenilirliği dikkat çekmeye başlamıştır. Bu çalışmalardan biri olan Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF) çalışmasında, Ejeksiyon Fraksiyonu %40 altında olan, NewYork Heart Association (NYHA) II-IV olan 4.744 hastada standart kalp yetmezliği tedavisi üzerine dapagliflozin eklenmesinin etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak hastaneye başvuru ya da hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliğinde kötüleşme veya kardiyovasküler ölüm olarak alınmıştır. Dapagliflozinle primer sonlanım noktalarında anlamlı oranda azalma olduğu görülmüştür. (HR=0.74; %95 GA=0.65–0.85; p<0.001). Çalışma sonunda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar (HR=0.70, %95 GA=0.59–0.83), kardiyovasküler ölümler (HR=0.82, %95 GA=0.69–0.98), tüm nedenlere bağlı ölümler (HR=0.83, %95 GA=0.71–0.97), kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar (HR=0.75, %95 GA=0.65–0.85) anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. (MCMurray ve diğerleri, 2019). DAPA-HF çalışmasında, dapagliflozinin kalp yetmezliği üzerindeki yararları, diyabeti olan veya olmayan her iki hastada da benzer ölçüde görülmüştür, bu nedenle bu ilaçların glisemi ile ilişkili kardiyotoksisteyi azalttığı hipotezi zayıflamıştır (Packer, 2019). SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan bir diğer çalışma Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) çalışmasıdır. Bu çalışma randomize kontrollü bir çalışma olup, çalışmaya DM olan/olmayan 3730 NYHA II-IV ve sistolik fonksiyonları bozulmuş (EF < % 40) kalp yetmezliği hastaları dahil edilmiştir. Hastalar empagliflozin 10mg (günlük) ve placebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışmada kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatış birincil sonlanım noktası olarak alınmıştır

ve hastalar ortalama 16 takip edilmiştir. Birincil outcome empagliflozin alan hasta grubunda %19.4 saptanırken standart tedavi grubunda %24.7 bulunmuştur. Empagliflozin birincil sonlanım noktasında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (HR 0.75, 95% CI 0.65–0.86; P <0.001). Çalışmanın önemli bir bulgusu da bu risk azalmasının diyabetin varlığından bağımsız olması idi. (Packer ve diğerleri,2020).

SGLT-2 inhibitörlerinin çalışmalarının alt grup analizlerinde dikkat çeken bir diğer bulguda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında etkili olabileceği olmuştur. Bunun üzerine yeni çalışmalar planladı. SGLT-2 inhibitörlerinin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda etkinliğini ve güvenliğini araştıran Empagliflozin in Heart Failure with A Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) çalışmasında EF > %40 olan 5,988 hasta optimal medikal tedaviye yanına günde bir kez empagliflozin alan/almayan hastalar şeklinde randomize edilmiş. Primer son nokta kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım olarak kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş oranı alınmıştır. Ortalama yirmialtı aylık takip sonucunda, empagliflozin alan grupta primer sonlanım %13.8 iken almayan grupta %17.1 olarak izlenmiştir (hazard oranı [HR] 0.79, %95 güven aralığı [GA] 0.69-0.90, p < 0.001). Primer sonlanım noktası diyabeti olan/olamayan tüm hastalarda benzer olarak izlenmiş. Yine çalışmada kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış plaseboya göre daha düşük saptanmıştır (hazard oranı, 0.73; %95 GA [0.61 - 0.88], P<0.001). Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş oranının empagliflozin alan grupta daha yavaş olduğu bulunmuştur (Anker ve diğerleri,2021). Benzer şekilde bir diğer çalışma olan Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER Trial) çalışmasında 40 yaş ve üzeri, EF > %40 ve kalp yetersizliği NYHA FK II-IV olan hastalar alınmış ve dapagliflozin (10 mg 1x1) alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ve kardiyovasküler ölüm olarak alınmıştır. 2,3 yıl içinde primer sonlanım dapagliflozin grubunda 512 hastada (%16.4), plasebo kolunda ise 610 hastada (% 19.5) gerçekleşmiştir (HR, 0.82; %95 CI, 0.73-0.92; P<0.001). Kalp yetersizliğinde kötüleşme dapagliflozin alan 368 hastada (%11.8), plasebo alan 455 hastada;

kardiyovasküler nedenli ölüm sırası ile 231 (%7.4) ve 261 (%8.3) hastada gerçekleşmiştir. İkincil sonlanımlardan kalp yetersizliği nedeni ile toplam hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm, dapagliflozin grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir (rate ratio 0.77; 95% CI 0.67–0.89) Sonuç olarak DELIVER çalışmasında dapagliflozin hafif azalmış ve korunmuş EF li kalp yetersizliği olan hastalarda, kalp yetersizliğinde kötüleşme ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik riski %18 azalttığı görülmüştür (Solomon ve diğerleri, 2022).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkilerinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. SGLT-2 inhibisyonu, natriürez ve ozmotik diürezi teşvik ederek plazma hacminin ve ön yükün azalmasına ve ayrıca kan basıncında, arter sertliğinde ve art yükte azalmaya yol açarak kalp yetmezliği hastalarında subendokardiyal kan akışını iyileştirmektedir. (Lytvyn ve diğerleri, 2017; Dutka ve diğerleri, 2021).

Diyabet, muhtemelen hiperglisemiden ziyade hiperinsülineminin aracılık ettiği çeşitli mekanizmalar yoluyla, hem azaltılmış bir ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin hem de korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin gelişimine neden olur. Diyabet, otofajiyi baskılar, oksidatif strese ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur, böylece diyabetik hastalarda kardiyomiyositler hasara uğrar (Pacer, 2021). Diyabet aynı zamanda epikardiyal yağ dokusu genişlemesine neden olabilir ve bunun sonucunda yağ dokusundan salgılanan proinflamatuvar adipositokinlerin miyokardiyuma geçişine neden olur ve böylece koroner mikrodolaşım bozukluğuna ve miyokardiyal inflamasyona ve fibroze yol açabilir. İlginç bir şekilde, ciddi kalp yetmezliği olaylarını azaltan tek antidiyabetik ilaç sınıfı olan SGLT-2 inhibitörlerinin bu mekanizmaların her birini azaltıcı etkisi olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak SGLT-2 inhibitörlerinin epikardiyal yağ dokusunun kütlesini azalttığı ve leptin salgılanmasını azalttığı, böylece miyokardiyal enflamasyonu, mikrodolaşım bozukluğunu ve fibrozu azalttığı ve ventriküler dolum dinamiklerini iyileştirme kapasitesi olduğu belirtilmektedir (Pacer, 2021; Dutka ve diğerleri, 2021).

SGLT-2' nin inhibisyonu ile ayrıca böbrekteki (diüreze yol açan) ve kalpteki (kardiyak hipertrofi ve sistolik işlev bozukluğunun gelişimini

zayıflatan) sodyum-hidrojen değıştiricilerin aktivitesinde bir azalma olduğu söylenmektedir (Pacer, 2021).

SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliğine fayda sağlayabileceği patofizyolojik mekanizmalar muhtemelen ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olarak farklılık gösterir (Pacer, 2021). SGLT2 inhibitörlerinin ayrıca atriyal dilatasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve sempatik aşırı yüklenmede azalmayı da içeren mekanizmalar yoluyla atriyal aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir (Zelniker ve diğerleri, 2020). EMPA-TROPISM çalışmasının ikincil bir analizinde, empagliflozin, epikardiyal yağ dokusunda, deri altı yağ dokusunda, interstisyel miyokardiyal fibrozda, aort sertliğinde ve enflamatuvar biyobelirteçlerde önemli azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (Requena-Ibáñez ve diğerleri, 2021). Endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon, otofaji ve apoptoz, SGLT-2 inhibitörleri ile düzenlenen süreçler olduğu yayınlarda belirtilmiştir. (Androutsakos ve diğerleri, 2022).

Tablo 2. SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan büyük klinik çalışmalar ve sonuçları

	EMPAREG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI-58	DAPA-HF
SGLT2i	Empagliflozin	Kanagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin
Hasta sayısı	7020	10,142	17,160	4744
Yaş, yıl	63.1	63.3	63.9	66.3
Takip süresi, yıl	3.1	2.4	4.2	1.5
Hasta grubu	T2DM	T2DM	T2DM	KY
KY olgu oranı	%10.1 (n=706)	%14.4 (n=1461)	%10 (n=1724)	%100
Yerleşik KVH oranı	%100	%65.6 (n=6656)	%40.6 (n=6974)	%56 (iskemik KY)
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	>30	>30	>60	>30
Birincil sonlanım	KV ölüm/MI/inme	KV ölüm/MI/inme	1-KV ölüm/MI/inme 2-KV ölüm/KY yatış	KY yatış veya acile başvuru/KV ölüm
Birincil sonlanımda azalma	HR:0.86, %95 GA, 0.74–0.99	HR:0.86, %95 GA, 0.75–0.97	1- HR: 0.93; %95 GA, 2- HR:0.83, %95 GA, 0.73–0.95	HR: 0.74; %95 GA, 0.65–0.85
KY nedenli hastaneye yatışta azalma	HR: 0.65, %95 GA, 0.50–0.85	HR: 0.67, %95 GA, 0.52–0.87	HR:0.73, %95 GA, 0.61–0.88	HR:0.70, %95 GA, 0.59–0.83
KV ölümlerde azalma	HR: 0.62; %95 GA, 0.49–0.77	HR: 0.87; %95 GA, 0.72–1.06	HR: 0.98; %95 GA, 0.82–1.17	HR:0.82, %95 GA, 0.69–0.98

SGLT2i: Sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörü; T2DM: Tip 2 diabetes mellitus; GFH; Glomerular filtrasyon hızı; KV: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği; MI: Miyokart infarktüsü; KVH: Kardiyovasküler hastalık; HR: risk oranı.

Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir Ş, Kılıçaslan B, Nalbantgil S, Raz I, Temizhan A, Yıldırımürk Ö, Birhan Yılmaz. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. Turk Kardiyol Dern Ars 2020;48(3):330-354

Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2019 yılında yayınlanan kılavuzlarda, glisemik hedef hedeflerine ulaşamamış kardiyovasküler hastalığı veya böbrek hastalığı olan kişilerde diyabet yönetiminde SGLT-2 inhibitörleri kullanılmasını önermektedir (American Diabetes Association, 2019). Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında da 2019, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığı veya yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde SGLT-2 inhibitörlerini önermektedir. (Cosentino ve diğerleri, 2019). 2019'da güncellenen Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzu da SGLT-2 inhibitörlerinin de dahil olduğu kombine ilaç tedavilerini önermektedir (NICE Guideline 2019).

KAYNAKÇA

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl1):S90-102. 10.2337/dc19-S009
- Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeve HS, Kassi E. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461
- Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism.* 2022;127:154937. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154937
- Choi CI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors from Natural Products: Discovery of Next-Generation Antihyper- glycemic Agents. *Molecules* 2016; 21: 1136.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group . 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir Ş, Kılıçaslan B, Nalbantgil S, Raz I, Temizhan A, Yıldırım Türk Ö, Birhan Yılmaz. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(3):330-354 doi: 10.5543/tkda.2020.74332
- Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C,Ćwiertnia M Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):603.
- Göksu UA. Sodium Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors: New Option in The Treatment of Diabetes. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2018; 6(3): 122-139
- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017; 24: 73–79.
- Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, Fujikura H, Isaji M. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in

- renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320:323–330
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI . Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 2017;136(17):1643.
- McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, Et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008
- Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:186. doi: 10.3389/fcvm.2019.00186.
- Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: First global approval. *Drugs* 2014;74:945–950
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NICE Guideline No. 28). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#drug-treatment-2>. 2019.
- Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, Kawanishi E, Koga Y, Sakamoto T, Yamamoto Y, Ueta K, Kimata H, Nakayama K. Ve ark. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 6355–6360.
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, Anai M. Ve ark.T-1095, an inhibitor of renal Na⁺ -glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1794–1800
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1413-1424
- Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):129.
- Packer M Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(8):535.

- Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2154–61
- Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 ; 24(5): 463–469
- Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail* 2021; 9:578.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098
- Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015; 66:255–270.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 306:F194–F204
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenson O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227

BÖLÜM 5

VESTIBULER SCHWANNOMA (AKUSTİK NÖRİNOM) TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Op. Dr. Dursun TÜZÜN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212870>

¹ Ordu İl Sağlık Müdürlüğü, Ordu, Türkiye
drdtuzun@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-8102-7939

Schwann hücreleri, sinir gelişimi esnasında nöritler ile birlikte göç eden nöral krest hücrelerinden köken alır. Nöronal fonksiyonun desteklenmesi ve rejenerasyondan sorumlu bu hücreler miyelin kılıfı oluşturur. Vestibuler schwannom (VS), vestibuler bölgede yer alan schwannom hücrelerinden köken alan benign bir tümördür (Tamura ve ark, 2022). Akustik Nörinomlar olarak da adlandırılan VS menegiomlar ve hipofiz adenomlarından sonra en yaygın intrakraniyal benign tümör 3. grubunu oluşturur (Long ve ark,2021;Goldbrunner ve ark, 2020). Schwannomaların gelişimi ve invazyonunda etkili olan tümör mikroçevresi Schwann hücreleri, aksonlar, vasküler yapılar, makrofajlar, T hücreleri, fibroblastlar, hücre dışı matrinden oluşur (Tamura ve ark, 2022).

VS hastaların yaşam kalitelerini işitme kusurları ve fasial paraliziler başta olmak üzere bozabilir (Yıldız ve ark, 2022). Sıklıkla 4. ve 6. dekatta ortaya çıkan ve %80-90'ı vestibüler sinirdem kaynaklanan Schwannoma yaygın bir intrakraniyal tümör olup insidansı 100.000'de 1'dir. Bilateral schwannomalar %5-10 arasında görülür ve %90'ı NF2 gen mutasyonu ilişkilidir (Tamura ve ark, 2022). Serebellopontin açıda yer alan en sık tümör olan VS'da tümörler fasial ve vestibuler sinire komşudur (You ve ark, 2013; Long ve ark, 2021). VS yaygın klinik belirtileri işitme kaybı ve tinnitus olmakla birlikte alt kraniyal sinirleri ve beyin sapı etkileri ile fasial paralizi, ataksi ve vertigoya yol açabilir (Long ve ark, 2021). Bu lokalizasyon serebellum ve beyin sapı üzerinde invazyon ve kompresyona, 7., 8. kraniyal ve alt kraniyal sinirler üzerinden morbiditelere neden olur (Persson ve ark, 2017).

Histolojik olarak 8. kraniyal sinirin çoğunlukla superior vestibuler ve koklear kısmından kaynaklanır. Farklı Antoni A ve B doku tiplerinde düzenlenmiş bipolar işi hücrelerin histolojik özelliklerini içerir (Gupta ve ark, 2020).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tümörün karakterizasyonu, cerrahi yaklaşımın belirlenmesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesini sağlar. Diffüzyon tensor görüntüleme perioperatif olarak schwannomların tanınması için etkili bir yöntemdir. Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT), MRG çekilemeyen durumlar için bir alternatif olabilir (You ve ark, 2013; Chen ve ark, 2021). BT başta petröz kemik olmak üzere preoperatif dönemde cerrahi anatomiye anlamak açısından yönlendiricidir. Görüntüleme yöntemleri, VS'yi fasial sinir schwannomları, epidermoid kist, menengioma, anevrizma, metastaz, araknoid kist gibi diğer olası patolojilerden ayırt etmek açısından önemlidir. VS, Internal akustik kanal (IAK) içinde ekspane olan katı nodüler bir kitle olarak kendini gösterir. Lezyonlar büyüdükçe pontin sisternaya doğru invaze olur. Kitle T1 sekansta izointens, T1 kontrastlı sekanlarda güçlü

kontrastlanma gösteren karakterdedir ve T2 sekansa heterojem hiperintens görünür. Kistik ve hemorajik alanlar olabilir ancak karakteristik olarak kalsifikasyon yoktur. MRG protokolünün, diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerin ve T1, T2 sekanslarının içerimesi araknoidve epidermodi kist gibi ayırıcı tanılarının yapılması açısından yararlıdır. T2 görüntülemeler multipl skleroz ve glioma gibi diğer patolojilerin ayırıcı tanısında incelenmelidir. FIESTA, CISS protokolleri 8. Kranial siniri ve dallarını komşulukları ile birlikte değerlendirmede faydalı olabilir (Chen ve ark, 2021; Goldbrunner ve ark, 2020).

VS genellikle benign karakterli olduğundan dolayı tedavinin primer nedeni tümörün büyümesi ve mevcut boyutudur. İkincil neden işitmenin korunmasıdır. Tinnitus bu noktada primer cerrahi endikasyon değildir çünkü postoperatif dönemde tinnitus prevelansının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu tür hastalarda koklear implantasyon yöntemleri kullanılabilir (West ve ark, 2022). VS cerrahisi için esas hedef, tüm kranial sinir fonksiyonlarının tam korunması ve tek aşamada total rezeksiyondur. VS olgularında tümörün total olarak çıkarılmadığı durumlarda total rezeksiyon yerine fonksiyonel korumayı tercih eden yaklaşımlar benimsenmektedir (Chen ve ark, 2021). Tesadüfi ve asemptomatik VS'ler için gözlenmesi veya alternatif olarak radyofrekans yöntemleri kullanılabilir (Goldbrunner ve ark, 2020).

Son yıllarda radyofrekans cerrahilerin gelişmesi ile cerrahi tedaviler kademeli olarak azalsa da radyoterapiye dirençli olgularda öncelikli olarak kullanılmaktadır. VS tedavisinde tam olarak onaylanan bir farmakoterapi olmamakla birlikte, hızlı büyüyen tümörlerin birinci basamak tedavisinde Bevacizumab kullanımı kabul görmeye başlamıştır (Tamura ve ark, 2022; Long ve ark, 2021). Geleneksel kemoteropatik ajanlar ototksisite, nörotoksisite, yavaş büyüyen tümörlerde yetersiz etki açısından dezavantajlıdır. LiCl, cucurbitine D, Goyazensolide NF2 eksikliği olan schwannom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme etkileri, Ailanthone ve Tanshinone IIA'nın VS proliferasyonu inhibisyonundaki etkileri yeni farmakoteropatik yaklaşımlar olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte başta Bevacizumab ve Everolimus olmak üzere; PTK inhibitörleri, AKT inhibitörleri, mTORC1, CXCR-4 ve enflamatuar faktör inhibitörü birçok farmakoteropatik ajan için çalışmalar devam etmektedir (Long ve ark, 2021; Gupta ve ark, 2020).

Tümör büyümesini durdurmayı amaçlayan fraksiyone steritaktik radyoterapi (FSRT) ve tek doz sterotektik radyocerrahi (SRS) en sık invaziv olmayan alternatif yaklaşımlardır (Persson ve ark, 2017; Gawish ve ark, 2023). Gamma Knife ve Cyber Knife gibi lineer hızlandırıcılı tenikler 11-14 Gy dozlarında kullanılabilir, X-knife, proton ışını tedavisi gibi çoklu modaliteler

de mevcuttur (Goldbrunner ve ark, 2020; Misra ve ark, 2019). Fasial sinir paralizisi ve işitme bozukluğunda cerrahiye göre daha düşük yan etki insidansı bildirilmiştir. SRS serilerinde fasial ve trigeminal sinirin hasar alma riski FSRT alan hastalara göre daha az görülmektedir (Persson ve ark, 2017). Radyocerrahi prosedürler sonrası kistik vasıflı VS'lerde hızla genişlemeler olabileceğinden cerrahi tedavi hala ilk seçenektir (Yan ve ark, 2022). Radyocerrahilerin bir diğer dezavantajı bu tedaviler sonucunda fayda görmeyen ve invaziv cerrahi yöntemleri ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen fibrozis, adezyonlar ve araknoid kalınlaşmalar, beyin sapında pial yırtılmalarıdır (Misra ve ark, 2019).

Nöromonitör destekli cerrahiler ve sterotattik radyocerrahiler veya bunların kombine cerrahileri son yıllarda kabul gören tedavi yöntemleri haline gelmiştir (Tamura ve ark, 2022). Her ne kadar radyofrekans yöntemleri gelişmiş olsa da özellikle büyük boyutlu VS için cerrahi, kitle etkisini azaltmak adına birinci seçenektir. Postoperatif dönemde yeniden büyüme riski kalan tümör hacmi ile doğru orantılıdır. Cerrahin deneyimi postoperatif sonucu etkileyen en önemli faktörlerdendir . Mortalite büyük serilerde binde 5 olarak değerlendirilmiştir. İşitmenin korunması %25-75 arasında değişen oranlardadır. Kalıcı fasial paralizi %3-46 arasındadır (Goldbrunner ve ark, 2020). Kafa tabanı mikrocerrahi teknikleri ve intraoperatif monitorizasyon tekniklerinin gelişmesi ile fasial sinir fonksiyonlarının ve işitmenin korunması sağlanmıştır. Endoskopik yöntemlerin gelişmesi anatomik yapıların detaylı ve panoramik bir biçimde görüntülenmesini sağlamıştır (You ve ark, 2013).

VS cerrahilerinde her birinin avantajları ve dezavantajları mevcut olmak üzere 3 temel yaklaşım benimsenmiştir. Bunlar orta kraniyal fossa, retrosigmoid ve translabirintin yaklaşımlardır. Optimum yaklaşım, tümörün özellikleri, hastanın işitmesinin korunup korunmadığı ve cerrahin deneyimine göre belirlenmektedir. Orta kraniyal fossa yaklaşımı internal akustik kanalın (IAK) ortaya konmasındaki avantajı nedeni ile küçük VS rezeksiyonlarında işitmenin korunması avantajı açısından kullanılmaktadır (You ve ark, 2013; Chen ve ark, 2021). Orta fossa yaklaşımı kalan işitme yeteneğini korumak için yapılan yaklaşımı içerir. Zigoma üzerinde temporal kraniyektomi ve arkuat eminense kadar dura diseksiyonu gerçekleştirilir. Endoskop destekli yaklaşımları anatomik landmarklara hakimiyet açısından önerilmektedir. Suboksipital retrosigmoid yaklaşım özellikle serebellopontin sistem yerleşimli tümörlerde tercih edilir. Belirgin kitle etkisi olan tümörlerin çıkarılması ve işitmenin korunması açısından avantajlıdır. Beyin sapı ve kraniyal sinirlere hakimiyet sağlar. Hasta semi-sitting veya prone pozisyonda iken uygulanabilir (Goldbrunner ve ark, 2020). Retrosigmoid yaklaşımlar her büyüklükteki tümörler için kullanılabilir ve CPK'nin daha detaylı görselleştirmesini sağlar.

Dezavantajı IAK tabanındaki vizyonun sınırlı olması, daha yüksek postoperatif ağrı ve BOS fistülü riskidir. IAK ve fundusun en iyi görüntülemesini sağlayan ve fasial sinirin tanımlanması açısından avantajı olan yöntem Translabirentin yaklaşımlardır. IAK a doğru büyüyen ve total işitme kaybı olan hastalarda bu yöntem avantajlıdır. Rezidüel tümörler, mortalite ve morbidite açısından her 3 yaklaşım da benzerdir (You ve ark, 2013).

Translabirentin yaklaşım 1904 yılında Panse tarafından tanımlanmıştır ve House tarafından 1964 yılında kullanıma başlanmasıyla yaygın hale gelmiştir. İşitme korunmasının primer amaç olmadığı durumlarda en yaygın kullanılan yaklaşımdır. VS cerrahileri dışında, kolesteatomlar, nörinomlar, kordomlar için de kullanılabilen bir yaklaşımdır. Postaurukeler C şeklinde kesinin ardından, standart mastoidektomi, tegmen, sigmoid sinüs ve dış kulak yolunun posterio ru ortaya konur. Orta fossa dura ve tegmen açılarak açığa çıkarılır. Fallop kanalı üzerinde ince bir kemik bırakılarak stilomastoid foramenlere doğru ilerlenir. Lateral semisirküler kanalın lümenine ve posterior semisürkiler kanala girerek labirentektomiye başlanır. IAK durusu ortaya çıkarmak için ana vasküler yapılar korunarak drillmeler tamamlanır. Dura presigmoid posterior fossa boyunca açılır. Tümörü görselleştirmek için Faisal ve vestibulokohlear sinirler korunarak diseksiyon tamamlanır (Nickele ve ark, 2012).

Tümör duvarı insize edilirken kraniyal sinir hasarını önlemek açısından nöromonitörizasyon eşliğinde izleme yapılması, fasial sinirin tanınması ve diseksiyonu, tümör içinde rezeksiyon sırasında tümör duvarlarının sağlam tutulması, diğer dokulara zarar vermemek için Ultrasonik Aspiratörden faydalanılması, tümör duvarı boyunca araknoid diseksiyonun keskin ve düzgün biçimde yapılması, labrintin arterin korunması, termal hasarlanmanın önüne geçilmesi için kraniyal sinirlerden uzak noktalarda koagülasyonun yapılması, ekartör kullanımında kontrolsüz retraksiyondan kaçınılması, morbidite ve mortalitenin önüne geçmek adına oldukça önemlidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçacağından korunmak için IAK açıldığı durumlarda havalı hücrelerin kontrol edilmesi varsa yağ veya biyolojik yapıştırıcılar ile kapatılması önemlidir (Chen ve ark, 2021).

Intraoperatif monitorizasyon güncel yaklaşımlarda peroperatif nöronal yapıların korunması açısından oldukça önemlidir. Cerrahi manipülasyonlar sonucunda fasial sinirin gerilmesi, sıkışması, çekilmesi deşarj uyarılar üretir. Bu uyarılar innerve ettiği kaslarda nörotonik etkiler oluşturur. Bu etkiler elektromiyelografik yöntemler ile tespit edilerek cerrahın bu konuda bilgilenmesi sağlanır. Ek olarak nöronaviasyon cerrahi yaklaşımların

optimizasyonu ve kraniyal sinir ve glial dokuların korunması açısından yeni yöntemler olarak kılavuzluk edebilir (Chen ve ark, 2021; You ve ark, 2013).

KAYNAKÇA

- Chen, L. H., Zhang, H. T., Sun, K., Chen, W. J., & Xu, R. X. (2021). Microsurgery for Vestibular Schwannoma via Retrosigmoid Transmeatal Approach with Intraoperative Monitoring Techniques. *Balkan medical journal*, 38(4), 212–221.
- Gawish, A., Walke, M., Röllich, B., Ochel, H. J., & Brunner, T. B. (2023). Vestibular Schwannoma Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Five Fractions. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 35(1), e40–e47.
- Goldbrunner, R., Weller, M., Regis, J., Lund-Johansen, M., Stavrinou, P., Reuss, D., Evans, D. G., Lefranc, F., Sallabanda, K., Falini, A., Axon, P., Sterkers, O., Fariselli, L., Wick, W., & Tonn, J. C. (2020). EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-oncology*, 22(1), 31–45.
- Gupta, V. K., Thakker, A., & Gupta, K. K. (2020). Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head and neck pathology*, 14(4), 1058–1066.
- Long, J., Zhang, Y., Huang, X., Ren, J., Zhong, P., & Wang, B. (2021). A Review of Drug Therapy in Vestibular Schwannoma. *Drug design, development and therapy*, 15, 75–85.
- Misra, B. K., & Churi, O. N. (2019). Microsurgery of Vestibular Schwannoma Post-radiosurgery. *Neurology India*, 67(5), 1274–1278.
- Nickele, C. M., Akture, E., Gubbels, S. P., & Başkaya, M. K. (2012). A stepwise illustration of the translabyrinthine approach to a large cystic vestibular schwannoma. *Neurosurgical focus*, 33(3), E11.
- Persson, O., Bartek, J., Jr, Shalom, N. B., Wangerid, T., Jakola, A. S., & Förander, P. (2017). Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta neurochirurgica*, 159(6), 1013–1021.
- Tamura, R., & Toda, M. (2022). A Critical Overview of Targeted Therapies for Vestibular Schwannoma. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5462.
- West, N., Bunne, M., Sass, H., & Cayé-Thomasen, P. (2022). Cochlear Implantation for Patients with a Vestibular Schwannoma: Effect on Tinnitus Handicap. *The journal of international advanced otology*, 18(5), 382–387.

- Yan, Y., Jiang, L., Bai, R., Mei, Q., Dai, W., & Hou, L. (2022). Cystic Vestibular Schwannoma Resection Through Suboccipital Retrosigmoid Approach. *Neurology India*, 70(4), 1366–1369.
- Yildiz, E., Dahm, V., Matula, C., & Arnoldner, C. (2022). Vestibularisschwannome: Diagnose – Therapie – Nachsorge [Vestibular schwannoma: Diagnosis-Therapy-Aftercare]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 172(1-2), 2–7.
- You, Y. P., Zhang, J. X., Lu, A. L., & Liu, N. (2013). Vestibular schwannoma surgical treatment. *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(5), 289–293.

BÖLÜM 6

TRANSSFENOIDAL HİPOFİZ ADENOMU CERRAHİSİNDE ENDONAZAL YAKLAŞIMLAR

Op. Dr. Dursun TÜZÜN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212885>

¹ Ordu İl Sağlık Müdürlüğü, Ordu, Türkiye.
drdtuzun@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-8102-7939

Hipofiz Adenomu, kökenini adenohipofizyal hücrelerden alan bir nöroendokrin tümördür (Chen ve ark, 2022). Nadiren malign potansiyeli olan daha çok endokrin bozukluklara ve kitle etkisine bağlı semptomlarla ortaya çıkan hipofiz adenomları en sık görülen kafa içi tümörlerindedir. Tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %10-25'ini oluşturur (Phogat ve ark, 2021; Shen ve ark, 2020).

Hipofiz adenomlarının cerrahisi ilk olarak 1800'li yılların sonunda transfrontal yaklaşımlar ile başlamıştır. Yüksek mortalite nedeni ile zamanla yerini 1900'lerin başında Transsfenoidal yaklaşımlara bırakmıştır. Endonazal transsfenoidal yaklaşımın ilk başarılı kullanımı 1907 yılında Herman Schoffler tarafından uygulanmıştır. Transsfenoidal yaklaşım floroskopi ve mikroskop kullanımı ile geliştirilmiş ve Harvey Cushing tarafından Sella Turcica'ya sublabial transsfenoidal yaklaşım tekniği modifiye edilmiştir. 1967 yılından Hardy mikroskopik transsfenoidal cerrahiyi tanımlayarak minimal invaziv hipofiz cerrahisini literatüre katmıştır. Guiot ve ark. ilk kez endoskopik transsfenoidal cerrahisini önermiş Jankowski ve ark. endoskopik yaklaşım ile bu cerrahiyi gerçekleştirmiştir. Daha fazla görsel ekspozur oluşturma ihtiyacı 1990'lı yıllarda Beyin Cerrahları ve Kulak Burun Boğaz uzmanlarının işbirliği ile Endoskopik Endonazal Transsfenoidal Yaklaşım (EETA) ile daha iyi tümör rezeksiyonu ve daha az morbidite ve mortalite sağlanmıştır (Phogat ve ark, 2021; Korkmaz ve ark, 2015; Wang ve ark, Nishioka ve ark 2017; Chen ve ark, 2022; Favier ve ark 2019).

Başlangıçta rezidü tümör için sellar boşluğu taramak için mikroskopa destek olarak kullanılsa da endoskopik enstrümantasyonların ve tekniklerin gelişmesi ile tam endoskopik yaklaşımlar yaygınlaşmıştır (Nishioka ve ark, 2017)

Hipofiz adenomun boyutu ve invazyonunun değerlendirilmesi açısından intravenöz kontrast madde verilerek manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir (Chhabra ve ark, 2022). Çapı 10 mm'den az olan tümörler mikroadenom, 10-40 mm arasında olanlar makroadenom, 40 mm'den büyük olanlar dev adenom olarak adlandırılır (Wang ve ark, 2015). Dev hipofiz adenomları düzensiz ve invaziv büyüme ile karakterize yapıdadırlar bu karakteri nedeni ile klinik prezentasyonları optik kiazma, 3. ventrikül basıları şeklindedir. Bununla birlikte internal karotis invazyonu ve sekretuar bozukluklarla da klinik bulgu verebilirler (Chen ve ark, 2022).

Hipofiz adenomları cerrahilerinde; medikal tedavi, sterotaktik radyocerrahi, eksternal ışın radyoterapisi, cerrahi adenomektomi uygulanabilir (Chhabra ve ark, 2022). Cerrahi rezeksiyonun temel amacı, normal hipofiz fonksiyonlarının geri kazanılması, nöral yapının ve vasküler yapıların dekompresyonu ve bunları gerçekleştirirken çevre dokuya minimal hasar verilmesidir (Chen ve ark, 2022).

Hipofiz adenomunun klinik prezentasyonları arasında; Cushing Sendromu, Akromegeli, Prolaktinoma ve diğer hiperpituitarizm mevcuttur. Prolaktin salgılayan adenomlar dışındaki hipofiz tümörleri için cerrahi tedavi öncelikli seçenektir (Shen ve ark, 2020; Huang ve ark, 2023).

EETA hipofiz adenomunda ve diğer kafa tabanı lezyonlarında güncel olarak tercih edilen minimal invaziv bir yöntem olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Nie ve ark, 2015). Hipofiz tümörlerinin burun ve sfenoid sinus yoluyla çıkarılmasında endoskopun ve cerrahi aletlerinin kullanımını kapsar. Sellar bölgeye ulaşmak nazal kavitenin karmaşık yapısı ve sellar bölgenin konumu itibarıyla zordur. Sfenoid sinus kafa tabanının kabaca orta hattında nazal kavite ve orbitanın arkasında yer alır (Shen ve ark, 2020). EETA, sellar kitleler ve hipofiz tümörlerine ulaşmak için uygulanan bir prosedürdür (Canelo ve ark, 2022). Geniş panoromik bir görüntü sağlaması, açılı uçlar ile anatomik alanlara hakimiyet kurulabilmesi, kritik nörovasküler yapıların korunması ve araknoid membranın zarar görmesinin engellenmesi, gelişmiş aydınlatma sunması, sinonazal fonksiyonun daha etkili korunması, hastanede kalış süresini kısaltması, hasta konforunu artırması endoskopun avantajlarındandır (Esquenazi ve ark, 2017; Nishioka, 2017). 0, 30, 45, 70 derecelik lensler ile daha geniş ve ulaşılması zor ekspozurlara görsel erişim sağlaması özellikle anatomik landmarkların bozulduğu revizyon, nüks cerrahilerinde kritik öneme sahiptir. Elde edilen geniş görselleştirme daha teorik olarak daha fazla rezeksiyon ve daha az komplikasyona ve intraoperatif kan kaybının önüne geçilmesine zemin hazırlar (Esquenazi ve ark, 2017; Phogat ve ark, 2021; Nishioka ve ark, 2017). Geleneksel yaklaşım mikroskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımdır günümüzde bu yaklaşım yerini endoskopik endonazal yaklaşımlara bırakmıştır (Wang ve ark, 2015). Endoskop aracılığı ile yapılan kapsamlı yaklaşımların mikroskop ile yapılan yaklaşımlar ile karşılaştırıldığında endoskopik cerrahi sonuçlarında rezeksiyon derecesi, hormon remisyonu, görsel sonuçlar daha iyi bulunmaktadır (Esquenazi ve ark,

2017). Bununla birlikte endoskopik yaklaşım zor bir öğrenme eğrisine, zorlu manevralara adapte olma gereksinimine ve iki boyutlu görüntü sunma dezavantajlarına sahiptir (Phogat ve ark, 2021). Öğrenme sürecinde karmaşık anatomik yapı nedeni ile 2D modeller ve sanal 3D görüntüler yeterli olmayacağı düşünülerek, kadavra kafatasları ve 3D baskılı modeller kullanılabilir (Shen ve ark, 2020).

Geleneksel bir endonazal endoskopik yaklaşımda hastalar genel anestezi altında, supin pozisyonda, yaklaşık 20-30 derece baş ekstansiyonda pozisyonlama yapılır. Burun mukozası preoperatif olarak kanamayı azaltma amacı ile epinefrin karışımı çözeltiler ile tamponlanır. Orta konka, orta meatus fizyolojisini ortaya koymak için lateralize edilir. Tümörün boyutuna ve cerrahın kullanacağı yaklaşım tekniğine bağlı olarak unilateral veya bilateral yaklaşım kullanılabilir. Lateralizasyondan sonra ilerlenerek sfenoid ostiuma ulaşılır ve ekspoju ru açısından genişletilir. Sfenoid tabanı drillenir. Cerrahi manevra için gerek duyulursa vomer de drillenebilir. Sfenoid sinüs içerisinde sella diyafram tabanı ve karotis çıkıntılara kadar genişletilir. Diyafragma sellayı tanımlamak için nöronavigasyon yardımına başvurulabilir. Yeterli dekompresyonun ardından dura insize edilerek adenoma ulaşılır. Küret ve aspiratör ile debulking tarzda eksizyon gerçekleştirilir. Açılı endoskoplar ile rezidü açısından tüm yönler incelenir. İntraoperatif MR ile rezidü lezyon tespiti bu aşamada yapılabilir. Tümör çıkarıldıktan sonra fibrin meshler ve dural greftler, yağ dokusu ile rekonstrüksiyon yapılabilir. Greftleri sabitlemek için tamponlar yerleştirilerek cerrahi sonlandırılır (Wang ve ark, 2015; Nie ve ark, 2015; Favier ve ark, 2019).

EETA bir veya iki nazal orifisten, tek el veya çift el yaklaşım ile yapılabilir. Genel olarak komplikasyonlar açısından benzer oranlara sahip olsalar da tek el tek orifis yaklaşıma göre çift el yaklaşımın daha az hipopituitarizme neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyük tümörler için çift el çift nazal orifis yaklaşımın etkinliği desteklenmektedir. Tek nazal orifisli yaklaşımlar endonazal dokuya daha az travmatiktir (Yan ve ark, 2021; Li ve ark, 2020). Suprasellar ve lateral uzanım göstermeyen adenomlar için mikroskop ve endoskopik yaklaşımlar arasında sonuçlar benzerdir. Daha büyük hacimli ve uzanımsal varyasyonlar gösteren tümörlerde endoskopik yaklaşımların komplikasyonlarla ilişkili sonuçları daha iyidir. Dev adenomlar için de endoskopik yaklaşım mikroskopik ve transraniyal yaklaşıma göre rezidü

tümör dokusu ve komplikasyon açısından üstün olduğunu belirten çalışmalar vardır (Nishioka, 2016).

Nüks veya rezidü sonucu tekrarlanan transsfenoidal cerrahilerin yapılması anatomik işaretlerin bozulması, skar dokusu nedeni ile genellikle ilk ameliyattan zordur ve artmış komplikasyonlara neden olabilirler. Küçük tümörler için total rezeksiyon oranları yüksek olmasına rağmen rezidü oranları da nadir değildir. Büyük kitlelerde toplam rezeksiyon oranları %25-40'a kadar düşebilmektedir. Nüks ve rezidü kitleler artmış morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Bu vakalarda adjuvan tedavilerin ve radyocerrahinin etkinliği görece önemlidir (Esquenazi ve ark, 2017).

Postoperatif en yaygın görülen semptom baş ağrısıdır. Bunu görsel şikayetler, epistaksis, rinostenozis takip etmektedir (Phogat ve ark, 2021). Cerrahi prosedürlere bağlı burun yapısındaki değişiklikler postoperatif uzamış nazal kurutlanma, septal deviasyon, anosmi gibi nazal semptomlara neden olabilir. Burun tikanıklığı, hapşırma, rinore, yüz ağrısı gibi sebeplerle visual ağrı skorunda artış ile anlamlı bağlantı görülmüştür (Wang ve ark, 2015). Postoperatif komplikasyonlar arasında BOS kaçağı; kitlenin büyüklüğüne, invazyonun derecesine, rezeksiyonun agresifliğine bağlı değişen oranlarda görülebilir. BOS kaçağı sonrasında oluşabilecek en ciddi komplikasyon menenjittir (Wang ve ark, 2015). BOS kaçağının kontrol altına alınmadığı olgularda menejit dışında; pnömosefali, ventrikülit ve ölüme varan komplikasyonlar ortaya çıkabilir. BOS kaçağının önlenmesi için yağ ve/veya fasya greftleri önlenemeyen vakalarda lomber drenaj kullanılabilir. Özellikle lomber drenaj kullanımına ihtiyaç duyulması uzamış hastanede kalışa neden olmaktadır (Ahn ve ark, 2021).

Hipofiz cerrahileri sonrasında sık görülen bulgu, posterior hipofiz ve infundibulum manipülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Sıvı elektrolit bozuklukları ve buna bağlı poliüri geçici veya kalıcı olabilir. Postoperatif diabetes insipidus insidansı geçici olanlar için %5-25, kalıcı %1-8; hipotonik poliüri %31-51 oranında görülür (Canelo ve ark, 2022). Endonazal yaklaşımların kullanılması sonucu frontal lobda daha az travma minimal invaziv yöntemler ile normal hipofiz fonksiyonunun korunması diabetes insipidus riskinin azalması ile ilişkili olarak mortalite ve morbiditenin geleneksel transkraniyal yöntemlere göre azaltılmasında etkilidir (Phogat ve ark, 2021).

Öğrenme eğrisi mikroskopik yaklaşımdan endoskopik yaklaşıma geçerken bir yaygın bir sorundur. EETA cerrahi becerilerin kazanımı açısından basitten karmaşığa doğru değişen zorlukların olduğu adım adım ilerlenmesi gereken bir süreçtir. Yeni beceriler elde edildikçe öğrenme eğrisi yukarı eğimli olarak devam eder. Vakaların karmaşıklığını ayırt etmek ve sırasıyla öğrenme eğrisini takip etmek, cerrahi seviyenin belirlenmesinde ve karmaşık vakalarda komplikasyonlardan kaçınılmasında yararlıdır (Huang ve ark, 2023). Geçirilmiş transsfenoidal cerrahi, akromegaliye bağlı doku hipertrofisi, atipik burun anatomisi ve mukozal kanamalar endonazal yaklaşımlar için güçlükler arasındadır (Nishioka, 2015). Bu güçlüklerle baş edebilmek için çeşitli destek yöntemler mevcuttur. Nöronavigasyon son yıllarda kullanılan endoskopik cerrahinin etkinliğini artıran bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Ameliyat süresinin kısaltılması ve komplikasyonların azaltılması açısından etkilidir. Doppler ile birlikte kullanılan Multimodal Navigasyon türleri de mevcuttur. Güncel artırılmış gerçeklik ile kombine kullanımı olan versiyonları gelişme aşamasındaki teknolojilerdir. BOS sızıntısı sonucunda oluşan görüntü ve nöral doku arasındaki sapma dezavantajıdır. Rutin kullanımda henüz yer bulmaya robotik cerrahi yöntemleri de mevcuttur. Telecerrahi yöntemler ile deneyimli hipofiz cerrahlarının uzak mesafelerden bu cerrahiyi gerçekleştirilmesi sağlanabilir. Yeni yaklaşımlar arasında 3D endoskopik sistemler endoskopun en büyük dezavantajı olan steropsis eksikliğinin önüne geçilmesi konusunda etkili bir yöntem olarak gelişmeye açıktır (Bajaj ve ark, 2020).

EETA rezidü ve nüks lezyonlar için yaygın olarak kullanılan büyük ve invaziv tümörlerde mikroskopik yaklaşımlara göre güvenli ve etkili bir minimal invaziv yöntemdir (Esquenazi ve ark, 2017; Wang ve ark, 2015). Başarılı bir cerrahide adenom hacmini normal hipofiz dokusuna zarar vermeden azaltmak ve hormon remisyonunu kazanmak primer amaç olmuştur (Chhabra ve ark, 2022; Nie ve ark 2015). Özellikle fonksiyonel adenomlar için total rezeksiyon kritik öneme sahiptir (Wang ve ark, 2015). Gelecekte endoskopik aletlerin gelişmesi ve yeni gelişen destekleyici teknolojiler ile daha deneyimli cerrahların yetişmesi, daha etkili yöntemlerin gelişmesi daha az komplikasyon ile daha iyi postoperatif sonuçların elde edilmesinin sağlanması hedeflenmektedir (Wang ve ark, 2015).

KAYNAKÇA

- Ahn, S., Park, J. S., Kim, D. H., Kim, S. W., & Jeun, S. S. (2021). Surgical Experience in Prevention of Postoperative CSF Leaks Using Abdominal Fat Grafts in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 82(5), 522–527.
- Bajaj, J., & Chandra, P. S. (2020). Recent Developments in Endoscopic Endonasal Approach for Pituitary Adenomas. *Neurology India*, 68(Supplement), S79–S84.
- Canelo Moreno, J. M., Dios Fuentes, E., Venegas Moreno, E., Remón Ruíz, P. J., Muñoz Gómez, C., Piñar Gutiérrez, A., Cárdenas Valdepeñas, E., Kaen, A., & Soto Moreno, A. (2022). Postoperative water and electrolyte disturbances after extended endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Frontiers in endocrinology*, 13, 963707.
- Chen, Y., Xu, X., Cao, J., Jie, Y., Wang, L., Cai, F., Chen, S., Yan, W., Hong, Y., Zhang, J., & Wu, Q. (2022). Transsphenoidal Surgery of Giant Pituitary Adenoma: Results and Experience of 239 Cases in A Single Center. *Frontiers in endocrinology*, 13, 879702.
- Chhabra, R., Kumar, A., Virk, R. S., Dutta, P., Ahuja, C., Mohanty, M., & Dhandapani, S. (2022). Outcomes in pituitary adenoma causing acromegaly following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Journal of neurosciences in rural practice*, 13(4), 696–704.
- Esquenazi, Y., Essayed, W. I., Singh, H., Mauer, E., Ahmed, M., Christos, P. J., & Schwartz, T. H. (2017). Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas. *World neurosurgery*, 101, 186–195.
- Favier, V., Boetto, J., Cartier, C., Segnarbieux, F., & Crampette, L. (2019). Endoscopic transnasal transseptal pituitary surgery. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 136(2), 131–134.
- Huang, J., Hong, X., Cai, Z., Lv, Q., Jiang, Y., Dai, W., Hu, G., Yan, Y., Chen, J., & Ding, X. (2023). The learning curve of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas with different surgical complexity. *Frontiers in surgery*, 10, 1117766.
- Korkmaz, M., Yildirim, A. E., Osun, A., Alagoz, F., Divanlioglu, D., Daglioglu, E., & Belen, A. D. (2015). Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Pituitary Surgery: Experience of 80 Cases. *Turkish neurosurgery*, 25(6), 883–887.

- Li, P., Luo, K., Zhang, Q., & Wang, Z. (2020). Superior turbinate management and olfactory outcome after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a propensity score-matched cohort study. *International forum of allergy & rhinology*, 10(12), 1276–1284.
- Nie, S., Li, K., Huang, Y., Zhao, J., Gao, X., & Sun, J. (2015). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for treating pituitary adenoma via a sub-septum mucosa approach. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 5137–5143.
- Nishioka H. (2017). Recent Evolution of Endoscopic Endonasal Surgery for Treatment of Pituitary Adenomas. *Neurologia medico-chirurgica*, 57(4), 151–158.
- Phogat, V., Agarwal, M., Sinha, V. D., & Purohit, D. (2021). Comparative Efficacy of Transsphenoidal Endonasal Endoscopic and Microscopic Pituitary Surgery at Single Center of a Developing Country. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 82(Suppl 3), e88–e93.
- Shen, Z., Xie, Y., Shang, X., Xiong, G., Chen, S., Yao, Y., Pan, Z., Pan, H., Dong, X., Li, Y., Guo, C., & Wang, F. Y. (2020). The manufacturing procedure of 3D printed models for endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, 28(S1), 131–150.
- Wang, F., Zhou, T., Wei, S., Meng, X., Zhang, J., Hou, Y., & Sun, G. (2015). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surgical endoscopy*, 29(6), 1270–1280.
- Wang, S., Chen, Y., Li, J., Wei, L., & Wang, R. (2015). Olfactory function and quality of life following microscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery. *Medicine*, 94(4), e465.
- Yan, J. L., Chang, C. N., & Chen, P. Y. (2021). Endoscopic transsphenoidal surgery for resection of pituitary macroadenoma: A retrospective study. *PloS one*, 16(8), e0255599.

BÖLÜM 7

PATOLOJİDE FROZEN KESİT DEĞERLENDİRME

Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212892>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
drmakcaycelik@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-0335-4045

Frozen section, patolojide bir spesmenin hızlı mikroskopik analizi, tanısı için kullanılan intraoperatif konsültasyon sağlayan patoloji laboratuvar tekniğidir. Genellikle onkolojik cerrahi açısından tercih edilen bir yöntemdir. Frozen section yöntemi ile hastaya uygulanan cerrahi işlemin ne şekilde devam edeceği belirlenebilmektedir.

Cerrahi sınırları değerlendirmede oldukça önemlidir, ayrıca metastazları belirlemede, hastalığın yaygınlığını anlamada da hasta açısından oldukça faydalı olmaktadır. Cerrah ve patolog arasındaki uygun iletişim ve iş birliği frozen değerlendirme için oldukça önemlidir, böylece zamanında ve doğru bir intraoperatif rapor hazırlama süreçleri düzgün bir işleyişle olacaktır.

Hastaya ait tüm klinik bilgilere sahip olunmalıdır, serum belirteçleri dahil ilgili klinik bilgiler, önceki malignite hikayesi, görüntüleme çalışmaları ve önceki patoloji raporları son derece önemlidir (Acs, 2002).

İntraoperatif frozen kesit incelemesi (IFSE), doku fiksasyonu, dehidrasyon, şeffaflık ve gömme gibi prosedürler olmadan yapılmaktadır.

Spesmenler, optimum kesme sıcaklığı bileşiğine yerleştirilir ve ön işlem için -20 °C'de dondurulmaktadır. Daha sonra, numuneler sabit sıcaklıkta bir dondurucu dilimleyici ile 5 µm'lik dilimler halinde kesilir. Son olarak kesitler patolojideki rutin boyama yöntemiyle boyanır (hematoksilen-eozin boyama) ve kapatılır.

Cerrahi patoloğun tanıdan emin olmadığı ve tanının kalıcı kesite ertelenmesinin potansiyel olarak hastayı riske attığı durumlarda konsültasyon olarak ikinci bir patolog görüşü faydalı olabilir.

Kalıcı kesitlerdeki tanı ve hızlı intraoperatif frozen tanı uyumluluğu patolojide oldukça önemlidir. Literatür, frozen kesit tanıları ile final tanıları arasındaki uyumsuzluk oranlarını %1,4 ile %12,9 arasında bildirmektedir; araştırmaların yaklaşık %75'inde %5'in altında bir uyumsuzluk oranı bildirilmiştir (Acs, 2002).

Frozen section, jinekoloji, genel cerrahi, üroloji ve diğer branşlarda oldukça faydalı olan bir yöntemdir. Özellikle jinekolojide oldukça tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle over tümörleri frozen section yöntemi açısından en sık tercih edilen tümörlerdendir. Over tümörlerinden sonra sırasıyla endometrium,

serviks ve vulvada da bu yöntem tercih edilmektedir (Scully, Young ve Clement, 1998; Seidman, Kurman ve Ronnett, 2003).

Jinekolojik patolojide literatür incelemelerinde frozen kesit tanı doğruluğunun %91-97 oranlarında olduğu tahmin edilmektedir.

Literatürde frozen kesitlerdeki hatalı teşhisler de olabilmektedir, bu hatalı teşhislerin çoğunun en yaygın olarak over müsinöz tümörlerinde meydana geldiğini saptanmıştır.

Ayrıcı tanıda bazen problem durumlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıcı tanıda en büyük problemler; Borderline seröz ve müsinöz tümörlerin seröz ve müsinöz karsinomlardan ayırımında ve ilaveten Primer ve metastatik karsinomun ayırımında olmaktadır Seidman, Kurman ve Ronnett, 2003; Sağlam ve ark, 2006).

Over neoplazmı incelenirken tanı için diğer tüm sistem değerlendirmelerinde olduğu gibi klinik bilgilere ihtiyaç vardır. Over neoplazmları için; yaş, tümör her iki overde mi? vs gibi klinik bilgiler çok önemlidir.

Metastatik tümörlerde; overde bilateral tutulum sıktır ve genellikle tümör boyutu genellikle 10cm'den küçüktür (Kayıkçıoğlu ve ark, 2000; Pinto, Andrade ve Derchain, 2001; Lee ve Young 2003).

Meme tümörlerinde de frozen kesit tekniği yüksek doğruluk göstermektedir.

Gastrointestinal sistemde frozen kesit tanısının doğruluğu nispeten diğerlerine göre düşük bulunmuştur.

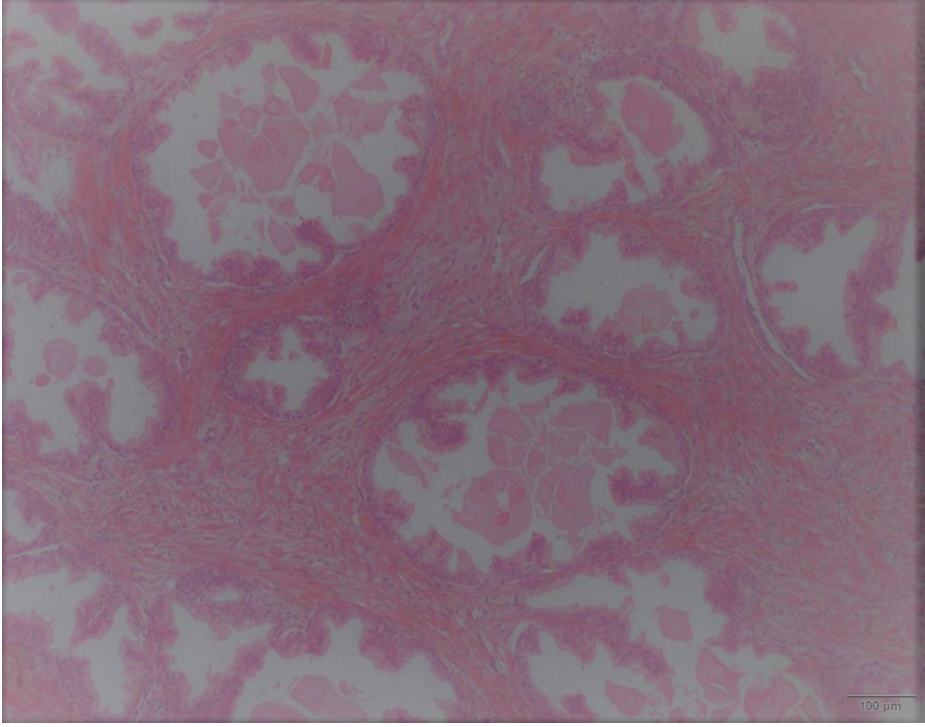
Deri malign neoplazmlarında frozen kesit yöntemi cerrahi sınır için faydalı olmaktadır, böylece hasta ikincil bir cerrahi operasyondan kurtulur.

Sonuç olarak, frozen kesit muayenesinde; doku tipinin belirlenmesi, dokunun benign ve malign doğası, malignite tipi, cerrahi sınırların belirlenmesi, lenf nodu pozitifliği ve diğer dokularda malign implant ve/veya metastaz varlığı gibi bir dizi endikasyon vardır (Dahlin, 1989).

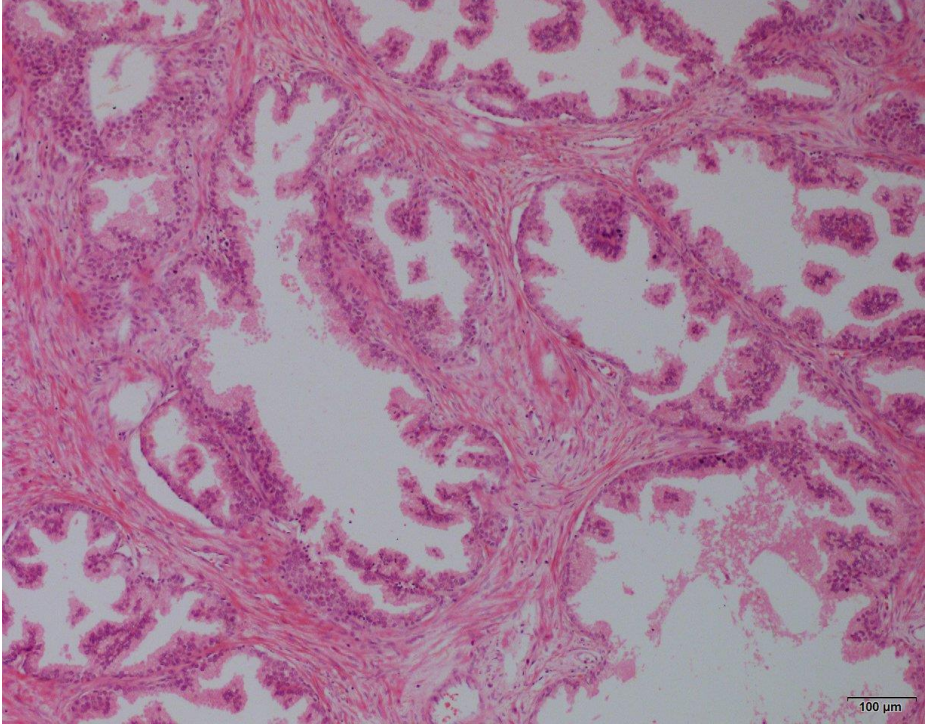
Hastaya gereksiz ve geri dönüş imkanı olmayan agresif girişimler uygulanmasına yol açacağından dolayı, yanlış pozitif tanı, yanlış negatif tanıdan çok daha önemlidir (Kösem, Oral ve İbiloğlu, 2003).

Bilindiği gibi frozen kesit sonuçları cerrahi prosedürün yönünü belirleyecektir.

Şekil 1 ve Şekil 2’de frozen kesite ait mikroskopik resim ve kalıcı kesite ait mikroskopik resim izlenmektedir. Görüntü netliğinden anlaşılacağı gibi frozen kesit değerlendirmesi kalıcı kesit değerlendirmesine göre daha zor olabilmektedir.



Şekil 1. Frozen Kesit (Benign Prostat Dokusu, HEx100)



Şekil 2. Kalıcı Kesit (Benign Prostat Dokusu, HEx100)

Cerrahın veya hastanın merakı ve sonucu bir an önce öğrenme ihtiyacı kesinlikle frozen kesit incelemesi için endikasyon değildir.

Dokunun oldukça küçük olduğu durumlarda; frozen kesit ile dondurma ve kesit alma işlemleri ile dokunun yok olabileceği her zaman akla gelmelidir. Dikkatli olunmalıdır, aksi takdirde kalıcı kesitte final tanı verdirecek doku kalmayabilir.

"Primum non nocere" ilkesi, diğer tüm tıbbi durumlar için olduğu kadar frozen kesit yöntemi için de geçerlidir.

Minimal invaziv ve robotik cerrahinin kullanımı her geçen gün genişlediğinden, hastaların endoskopik, laparoskopik veya torakoskopik cerrahiye ihtiyacı olacaktır.

Böyle bir ameliyat sırasında, "geleneksel" bir patoloğun yardımı; İntraoperatif bir konsültasyon gerçekleştirmek için, belki de her zamankinden daha fazla gerekli olacaktır.

KAYNAKÇA

- Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology.Semin Diagn Pathol 2002;19:237-54.
- Dahlin DC. Seventy-five years experience with frozen section at the Mayo Clinic. Muyo Clinic Proc 1980; 55:721-723.7- Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for Practical Utilization of Intraoperative Frozen Sections.Arch Surg,1989,vol124;331-335
- Kayıkçıoğlu F, Pata O, Cengiz S, Tulunay G, Boran N, Yalvaç S, Köse MF. Accuracy of frozen section diagnosis in borderline ovarian malignancy.Gynecol Obstet Invest 49:187- 9,2000.
- Kösem M, Oral H, İbiloğlu İ. Cerrahi Patolojide Frozen Kesitin Yeri. Van Tıp Dergisi: 10 (4):113-117, 2003
- Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:281- 92.
- Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF.Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. Gynecol Oncol 81:230-232, 2001.
- Saglam EA, et al. Mistakes prevent mistakes: experience from intraoperative consultation with frozen section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:266-8.
- Scully R, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Atlas of Tumor Pathology. Washington,DC: AFIP;1998.
- Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improveintraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol 2003;27:985-93.

BÖLÜM 8

İNTRAKRANİAL OLAYLARDA UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Uzm. Dr. Eser UYANIK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212908>

¹ Korgan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
dr.eser.uyanik@gmail.com, Orcid ID: 0009-0006-5181-9755

GİRİŞ

İntrakranial kanama, kafa travmaları, beyin anevrizmaları, hipertansif krizler ve diğer nörolojik hastalıklar gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen ciddi bir tıbbi durumdur. İntrakranial kanamalar, beyin dokusunda hasara ve intrakranial basınçta artışa neden olarak ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu tür travmalar sonrasında hastalarda sıkça karşılaşılan bir durum olan Uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) Sendromu, elektrolit dengesini etkileyerek önemli bir sorun teşkil eder (Kovacs 1992).

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS) ilk olarak 1957 yılında Schwartz ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Schwartz 1957). Plazma sodyum düzeyi, plazma ozmolalitesinin temel bir bileşenidir. Bu nedenle, hiponatreminin genellikle hipoozmolalite durumunu yansıttığı gözlemlenebilir. Plazma ozmolalitesindeki düşüş, ekstraselüler kompartımandan intraselüler kompartımana suyun geçişine bağlı olarak meydana gelir. Bu durum, beyin hücrelerinin aşırı hidrasyonundan kaynaklanan nörolojik semptomlarla ilişkilendirilebilir ve hiponatremi ile ilişkilendirilmesi mümkündür. Özetle, plazma sodyum düzeyi ve plazma ozmolalitesi arasındaki bu ilişki, hiponatreminin altında yatan mekanizmalara dair önemli ipuçları sunmaktadır (Edelman 1958).

Klinik pratikte en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olan hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun $< 135\text{mmol/L}$ altında olması olarak tanımlanır. Yatan hastaların %30 unda görülüp, düşük riskten hayatı tehdit edici risk boyutlarına kadar değişen klinik bulguları mevcuttur (Beukhof 2007).

İntrakranial Kanamalarda Uygunsuz ADH Sendromu Etiyopatogenezi

Uygunsuz ADH Sendromu'nun intrakranial kanamalara eşlik eden bir komplikasyon olarak ortaya çıkışı, karmaşık bir etyopatogenez sürecine bağlıdır. İntrakranial kanamalar sonucunda beyin dokusundaki hasar ve stres yanıtı mekanizmaları, antidiüretik hormonun (ADH) aşırı salınımına ve sonuç olarak su retansiyonuna yol açabilir.

1. Stres Yanıtı ve ADH Salınımı: İntrakranial kanamalardan sonra beyin dokusunda hasar oluşur ve bu durum, stres yanıt mekanizmalarının aktive

olmasına yol açar. Stres yanıtı, hipotalamusun hipofiz bezi üzerindeki etkisini artırır ve ADH hormonunun salınımını artırır.

2. ADH Hormonunun Etkisi: ADH hormonu, böbreklerdeki distal tübül ve toplayıcı kanallarda etki gösterir. ADH'nin etkisiyle, böbreklerden daha az su atılır ve suyun geri emilimi artar. Bu nedenle, vücutta su retansiyonu ve su tutulumu meydana gelir.

3. Su tutulumu ve Hiponatremi: Su retansiyonu nedeniyle, vücutta fazla su birikir ve serum sodyum düzeyi düşer. Serum sodyum düzeyi 135 mEq/L'nin altına düştüğünde, hiponatremi olarak adlandırılan durum ortaya çıkar.

4. Beyin Ödemi ve İntrakranial Basınç Artışı: Su retansiyonu, beyin hücrelerinde ödem oluşumuna ve intrakranial basıncın artmasına yol açar. Beyin ödemi, beyin dokusuna baskı yapar ve intrakranial basıncın yükselmesine neden olur (Ellison 2007).

İntrakranial kanamalarda Uygunsuz ADH Sendromu'nun etyopatogenezi anlamak, hastalığın tedavi ve yönetimi açısından önemlidir. Beyin ödeminin önlenmesi ve serum sodyum düzeyinin düzeltilmesi, hastaların klinik durumunu iyileştirebilir ve komplikasyonların önüne geçebilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde hastanın elektrolit düzeyleri ve su dengesi düzenli olarak izlenmelidir ve uygun tedavi planı oluşturulmalıdır (VValleck 1992).

Uygunsuz ADH Sendromu Klinik Belirtileri

İntrakranial kanamalar sonrasında gelişen Uygunsuz ADH Sendromu, hiponatremi (serum sodyum düzeylerinin düşmesi) ile karakterizedir. Hiponatremi, hücre içi ve hücre dışı sıvı dengesinde bozulmaya neden olur ve sinir sistemi, kaslar ve diğer organlar üzerinde olumsuz etkileri vardır. Uygunsuz ADH Sendromu'nun klinik belirtileri aşağıdakileri içerebilir (Renneboog 2006).

- Baş ağrısı
- Bulantı ve kusma
- Zayıflık ve halsizlik
- Sersemlik ve dengesizlik

- İştah kaybı
- Bilinç değişiklikleri
- İdrar çıkışında azalma (Renneboog 2006)

Uygunsuz ADH Sendromu Tanı Yöntemleri

1. Serum Sodyum Düzeyi Ölçümü: Uygunsuz ADH Sendromu'nun en önemli belirleyici faktörü, serum sodyum düzeylerindeki düşüş veya hiponatremidir. Normal sodyum düzeyi genellikle 135-145 mEq/L arasında olmalıdır. Uygunsuz ADH Sendromu'nda ise serum sodyum düzeyleri 135 mEq/L'nin altına düşebilir. Hiponatremi, hastaların su tutulumu ve sıvı retansiyonu sonucu oluşan sıvı dengesizliği ve elektrolit imbalansını yansıtır.

2. İdrar Analizleri: Uygunsuz ADH Sendromu tanısı için hastanın idrarında yapılan analizler önemlidir. Bu analizlerle birlikte, hastanın idrar osmolalitesi, idrar sodyum düzeyleri ve idrarın yoğunluğu değerlendirilir. Uygunsuz ADH Sendromu'nda idrar osmolalitesi yüksek, idrar sodyum düzeyleri ise düşük olabilir. Ayrıca, idrarın yoğunluğu genellikle düşüktür.

3. Diğer Laboratuvar Testleri: Uygunsuz ADH Sendromu tanısında, hastanın elektrolit dengesinin ve böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için diğer laboratuvar testleri de yapılır. Serum potasyum, klorür, üre, kreatinin ve karbon dioksit (CO₂) gibi elektrolitlerin düzeyleri incelenir. Aynı zamanda, böbrek fonksiyon testleri olan BUN (Blood Urea Nitrogen) ve kreatinin ölçümleri de yapılır.

4. Görüntüleme Yöntemleri: Uygunsuz ADH Sendromunun altta yatan nedenini belirlemek ve intrakranial patolojileri tespit etmek için bazen görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin dokusundaki hasarı ve kanamayı değerlendirmek için sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir.

UAHSS tanısının konulmasını sağlayan bazı kriterler tanımlanmıştır (Reddy 2009). Bunlar;

- Övolemik hiponatremi varlığı,
- Plazma osmolalitesi < 275 mOsm/kg,
- İdrar osmolalitesi > 100 mOsm/kg,

- İdrar sodyumu > 40 mEq/L,
- Asit-baz ve potasyum dengesinin normal olması,
- Hipoürisemi (ürik asit < 4 mg/dL),
- BUN < 10 mg/dL olması,
- Adrenal ve tiroid fonksiyonların normal olması,
- Renal, hepatik, kardiyak hastalık bulunmaması,
- Diüretik kullanılmıyor olmasıdır.

Uyumsuz ADH Sendromu'nun Tedavi Yöntemleri

Uyumsuz ADH Sendromu'nun tıbbi tedavi yöntemleri, hiponatremi (düşük serum sodyum düzeyi) düzeltilmesi ve elektrolit dengesinin sağlanması üzerine odaklanır. Tedavi süreci, hastanın klinik durumuna, hiponatremi şiddetine ve altta yatan nedenlere göre belirlenir (Skorecki 2011). UAHSS'li hastalarda serum sodyum konsantrasyonunun 125 mEq/L'nin altına düşmesiyle nörolojik bulguların gelişimi daha hızlı ve semptomatik olacaktır (Douglas 2006).

Uyumsuz ADH Sendromu'nun tedavisi, hiponatremiyi (düşük serum sodyum düzeyi) düzeltmeye ve elektrolit dengesini sağlamaya yönelik bir dizi tedavi adımını içerir. Tedavi, hastanın semptomlarının şiddetine, hiponatremi şiddetine, altta yatan nedenlere ve hastanın genel sağlık durumuna göre bireyselleştirilir. Uyumsuz ADH Sendromu'nun tıbbi olarak tedavi yöntemleri aşağıdaki gibidir:

1. Sıvı Kısıtlaması: Hiponatremi tedavisinde temel adım, sıvı alımının kısıtlanmasıdır. Hastanın günlük sıvı alımı kontrol altında tutulur ve sıvı kısıtlaması ile vücutta su retansiyonu önlenmeye çalışılır.

2. Vazopressin Reseptör Antagonistleri: Tolvaptan ve konivaptan gibi vazopressin reseptör antagonistleri, ADH'nin etkisini engelleyerek böbreklerde su tutulumunu azaltır. Bu ilaçlar, hiponatremiyi düzeltebilir ve serum sodyum düzeyini yükseltebilir. Ancak bu ilaçların kullanımı dikkatli bir şekilde planlanmalı ve uzman doktor tarafından reçete edilmelidir.

3. İnfüzyon Tedavisi: Hiponatremi düzeltilirken serum sodyum düzeyinin yavaş ve kontrollü bir şekilde yükseltilmesi önemlidir. İnfüzyon

tedavisiyle, hipertonic salin veya furosemid gibi ilaçlar kullanılabilir. Bu tedavi, hiponatremiyi düzeltirken beyin ödeminin önlenmesine ve komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olur.

4. Altta Yatan Nedenin Tedavisi: Uygunsuz ADH Sendromu'nun altında yatan nedenlerin tespit edilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Travma, enfeksiyon, tümörler veya ilaç kullanımı gibi nedenlerin belirlenmesi ve uygun tedavi planının oluşturulması hastanın durumunu iyileştirebilir.

5. Hastanede Takip ve İzlem: Hiponatremi tedavisi sırasında hastanın yakından takip edilmesi ve serum sodyum düzeyleri, sıvı alımı ve idrar çıkışı gibi parametrelerin düzenli olarak izlenmesi önemlidir. Tedavi planı, hastanın durumuna göre düzenlenmelidir.

KAYNAKÇA

- Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):367-72.
- Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958; 37: 1236-56
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064-72
- Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 4-12
- Kovacs L, Robertson C , Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endoc. MetabClin , North A m* 1992; 21:859-75
- Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1494-508.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119(1): 71.e1-8.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-42.
- Skorecki K, Ausiello D. Sodyum ve su hemostazı bozuklukları. Akoğlu E (Çeviren). In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine. Ünal S (Çeviri Editörü). 23. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2011: 820-39.*
- VValleck CA. Preventing secondary brain injury. *AAC N Clin Issues Crit Care Nurs* 1992 Feb; 3(1):19-30.

BÖLÜM 9

FEBRİL KONVULZİYON

Uzm. Dr. Eymen YILMAZ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/10.5281/zenodo.8212922>

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Niğde, Türkiye. eymyilm@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-4235-0581

GİRİŞ

Konvulziyon nöronal hücrelerin beyindeki anormal elektriksel aktivitesi sonucu oluşan bilinç değişikliği, anormal motor hareketler, duyuşal bozukluklar veya otonomik disfonksiyonun eşlik ettiği beyin fonksiyon bozukluğudur.

Febril konvulziyon (FK) ise çocuklarda merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu olmaksızın görülen ateşin eşlik ettiği yaşa bağılı nöbetlerdir. Çocuklarda sık görülen FK'nın görülme sıklığı yaşa bağılı değişmektedir. Febril konvulziyon için kabul edilen genel tanı kriterleri bulunmaktadır (Natsume ve diğerleri, 2017; Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics, 2011; Wilmschurt ve diğerleri, 2015):

- 38°C üstü ateş ile ilişkili konvulziyon,
- 6 aydan büyük ve 5 yaşından küçük olmak,
- Eşlik eden MSS enfeksiyonunun bulunmaması,
- Konvulziyona neden olabilecek akut sistemik metabolik bir anormalliğin olmaması,
- Öncesinde geçirilen afebril nöbet öyküsünün olmamasıdır

1. EPİDEMİYOLOJİ

Febril konvulziyon prognozu iyi olan infant ve süt çocukluğu döneminde en sık görülen nöbetlerdendir. Beş yaşından küçük çocukların %2-4'ünde görülür. En yüksek insidans 12-18 ay arasındadır. Erkeklerde 1.6 kat daha fazla görülmektedir (Millichap, 1968).

2. PATOGENEZ

Febril konvulziyonun patogenezi ile ilgili tartışmalar bulunmaktadır. Sinir sisteminin ateşin etkisi ile yaşa bağılı immatürasyonu ve hipotalamus-hipofiz üzerinde artmış nöronal uyarım patogenezinde rol oynamaktadır (Annegers, Hauser, Shirts ve Kurland, 1987). Enfeksiyonlara karşı makrofajlardan salınan antiinflamatuvar sitokinler (IL1, IL6, IL10 ve TNF-a) ile MSS üzerinde eksitatör etkili glutamat artışı gerçekleşir (Straussberg, Amir, Harel, Pinsky ve Bessler, 2001). Ateş yüksekliği ve sitokin fırtınası sonucu

oluşan hiperventilasyon solunumsal alkaloz ve beyinde nöronal uyarıma neden olur.

3. RİSK FAKTÖRLERİ

Sinir sisteminin immatürlüğü FK gelişiminde önemlidir. Altta yatan genetik yatkınlık başta olmak üzere diğer risk faktörleri arasında yüksek ateş, viral enfeksiyon, yakın zamanda olan aşılama öyküsü ve ailede ateşli nöbet öyküsü bulunmaktadır.

* Yüksek ateş FK risk faktörü olmakla birlikte nöbet ateşin arttığı dönemde olmayabilir (Pina-Garza, 2019, Bölüm 1). Febril konvulziyon gelişiminde ateşin yükselme hızından ziyade, en yüksek olduğu değer daha anlamlıdır (Millichap, 1959).

Ateşin nöbet eşliğine olan etkisi hastadan hastaya, yaşa ve büyümeye bağlı değişir. İlaçlar, sıvı elektrolit düzensizlikleri ve özellikle hiponatremi bu eşği düşüren önemli faktörlerdir (Millichap, 1968).

* Enfeksiyonlar: Febril konvulziyon geçiren hastalarda ateş nedeni üst solunum yolu enfeksiyonu, otit, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar olabilir. Diğer nedenlerin aksine gastroenteritte FK sıklığı düşüktür (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65).

Genellikle viral enfeksiyonların pik yaptığı kış ve sonbahar mevsimlerinde görülme sıklığı artar (Shah ve diğerleri, 2002).

İnsan herpes virüsü-6 (HHV-6) ve influenza gibi yüksek ateşle ilişkili enfeksiyonlar FK için en yüksek riski oluşturmaktadır.

HHV-6 ABD’de FK ile en sık ilişkilendirilen virüsdür. İlk FK’sını 2 yaşından önce geçiren çocukların üçte birinde HHV-6 tanımlanmıştır. Avrupa’da yapılan 65 FK geçiren hastanın %35’inde HHV-6, %14’ünde adenovirüs, %11’inde Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), %9’unda Herpes Simpleks Virüs (HSV), %3’ünde sitomegalovirüs (CMV) ve %2’sinde HHV-7 izole edilmiştir (Bertolani ve diğerleri, 1996).

HHV-6 enfeksiyonunda FK sıklığının artış nedeni sıklıkla eşlik eden yüksek ateşlerdir. HHV-6 ile ilişkili febril nöbetlerin daha sık kompleks FK özelliğinde olduğu, nüks ve febril status epileptikusa (FSE) daha çok sebep olabildiği görülmüştür (Hall ve diğerleri, 1994).

HHV-6, influenza A ve Shigella dysenteria özel nörotropizmleri nedeniyle FK tekrarı ve kompleks FK ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (Millichap J. G. ve Millichap J. J., 2006)

* Aşılar: KKK, DTB, influenza aşıları FK ile ilişkilendirilmiştir. Ancak enfeksiyonların neden olacağı sekeller düşünüldüğünde aşılardan yapıldığı diğer yan etkiler önemsiz kabul edilir. Aşılardan yapılması önerilir. Bununla birlikte aşı sonrası antipiretik kullanımı da önerilmemektedir. FK'yı önlemediği gibi antikor yanıtında azalmaya neden olabilmektedir.

Aşı sonrası birkaç gün içinde FK geçiren çocuklar için tekrar aşı kararı risk ve faydaların bireysel değerlendirilmesine göre verilmelidir. Çoğu zaman aşının faydası olası risklere göre daha fazladır.

* Genetik: Ailesel FK'da çok geniş genetik çeşitlilik vardır. Çoğu ailesel formda bilinen tek bir genetik mekanizma yoktur, kalıtım tarzı değişkendir (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65). FK geçiren çocukların birinci derece akrabalarında FK geçirmiş veya geçirme olasılığı %10-20'dir. Ek olarak monozigot ikizlerde FK geçirme oranı dizigotik ikizlere göre daha yüksektir (Seinfeld, Pellock ve Kjeldsen, 2016).

Kromozom 8q13-21 (FEB1), kromozom 19p (FEB2), kromozom 2q23-24 (FEB3) gibi lokasyonlardaki defektler FK'ya yakınlık oluşturmaktadır (Peiffer ve diğerleri, 1999; Wallace, Berkovic, Howell, Sutherland ve Mulley, 1996).

Bir çalışmada, 5.kromozomun uzun kolunda bulunan GABRG2 geninde R43Q heterojen mutasyonları, FK geçiren çocuklarda belirgin olarak daha sık (%36'ya karşılık %2) gösterilmiştir (Hancili ve diğerleri, 2014).

Başka bir çalışmada ise Na kanal genleri SCN1A ve SCN1B'yi içeren bölgeler FK için yaygın genetik varyantlarla ilişkilendirilmiştir (Feenstra ve diğerleri, 2014). Aynı çalışmada interferon ile uyarılmış iki bölge KKK aşısına bağlı febril konvulziyon ile ilişkili bulunmuştur.

Bazı ailelerde FK sıklığı genetik bir epilepsi olan FK ile birlikte genelize epilepsi (GEFS+)'nin erken belirtisi olabilmektedir.

Genetik kalıtmalı epileptik nöbetlerden oluşan Dravet sendromu da sık olarak erken başlangıçlı, uzamış ve genellikle fokal FK'larla kendini gösterir.

* Diğer risk faktörleri arasında ise hipokampus gelişimsel anomalileri bulunmaktadır. Özellikle hipokampal malrotasyon FK'lı hastalarda sıktır

(Fernandez ve diğerleri, 1998). Hipokampal skleroz FSE'li hastalarda sık gözlenmiştir (Scheffer ve diğerleri, 2007).

Prenatal olarak alkol veya kahve tüketimi ile ilgili ilişki saptanmamakla beraber nikotine maruz kalma FK riskinde hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir (Vestergaard ve diğerleri, 2005).

Demir eksikliğinin de olası bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (Kwak, Kim, K., Kim, S. N. ve Lee, 2017).

Febril konvulziyon geçiren çocuklarda alerjik rinit, astım gibi atopik hastalıklar daha sıktır (Lin, Muo, Ku, Sung ve Kao, 2014).

Alerjiler ve immün reaksiyonların FK etyolojisinde olası risk faktörleri olabileceği öne sürülmüştür.

İlk kez geçirilen FK'da; ailede FK öyküsü, yüksek ateş ($>40^{\circ}\text{C}$), nörolojik gelişme geriliği, yenidoğan döneminde 30 günden uzun süren tıbbi bakım ihtiyacı, kreş veya bakımevinde kalma gibi risk faktörlerinin etkili olduğu saptanmıştır (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65).

4. KLİNİK

Febril konvulziyon 6ay-5yaş arasındaki çocuklarda görülmekle birlikte 12-18 ay arasında sıklığı artmaktadır. 5 yaş üzerinde de FK bildirilmiştir. Büyük çocuklarda takiben afebril nöbet geçirme olasılıkları olduğu için bu hastalarda diğer ayırıcı tanılar da düşünülmelidir.

Genel olarak FK hastalığın ilk günlerinde görülür. Ateşin derecesi ve çocuğa göre eşik değer değişkendir. Çoğu zaman ateş 39°C veya üzeri olduğunda FK gelişmektedir.

Ateş nöbet öncesi, nöbet anında veya nöbet sonrası çıkabilir. Sıklıkla ateşten sonraki 1-24 saat içinde FK gözlenir (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65).

5. SINIFLANDIRMA

Febril nöbetler ayrıca klinik özelliklerine göre basit veya kompleks olmak üzere iki kategoriye ayrılır (Nelson ve Ellenberg, 1976).

5.1. Basit Febril Konvulziyon

En yaygın (yaklaşık %80) tip olan basit ateşli nöbetler jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve aynı gün içinde tekrarlamayan nöbetlerden

oluşmaktadır. Basit ve kompleks FK ayrımı için 15 dakika kullanılmakla birlikte basit FK genelde 5 dakikadan kısa sürmektedir.

En sık jeneralize tonik klonik şeklinde görülmekle beraber atonik ve tonik karakterde nöbetler de görülebilir. Yüz ve solunum kasları sıklıkla tutulur (Hesdorffer ve diğerleri, 2011).

Basit FK'da çocukların postiktal dönemleri de kısa sürmektedir. Bu postiktal dönemde konfüzyon, ajitasyon veya uyuşukluk gözlenebilir. Daha uzun süren postiktal süreçte ise menenjit, ensefalit, yapısal lezyonlar veya diğer etyolojik nedenler gözden geçirilmelidir.

5.2. Kompleks Febril Konvulziyon

Kompleks FK daha seyrek görülmektedir (%20-30). Fokal başlangıçlı, uzamış (15 dakikadan uzun) veya aynı gün içinde tekrarlayan nöbetlerdir (Berg ve Shinnar, 1996). Başlangıçta basit başlayan bir nöbeti takiben kompleks nöbetler izleyebilir ancak çoğu zaman kompleks FK çocukların ilk nöbetlerini oluşturur. Bununla birlikte kompleks FK sonrası gözlenen diğer nöbetlerin de kompleks olacağı anlamına gelmez.

5.3. Febril Status Epileptikus

Kompleks FK'ların bir alt grubudur. Hayatı tehdit eden nörolojik acillerdendir (Seinfeld ve diğerleri, 2014). Durmayan ateşli nöbetler veya sık aralıklı (aralarda bilincin eski haline gelmediği) tekrarlayan nöbetlerin devam etmesi olarak tanımlanır. Daha öncesinde 30 dakika veya daha uzun süren nöbetler olarak tanımlanırken 2015'de tanımı 5 dakika veya daha uzun süren sürekli nöbetler olarak tanımlanması güncellenmiştir.

6. TANISAL DEĞERLENDİRME

Basit FK için tanısal yaklaşımda çoğu zaman öykü ve klinik muayene yeterli olmaktadır. Tanısal testler gereksizdir (Oluwabusi ve Sood, 2012). Altta yatan ateşli hastalığın değerlendirilmesi gerekir. Ebeveyn veya bakıcı eğitim ve bilgilendirilmesine odaklanılmalıdır.

Özellikle ilk başvuruda uzun süren veya fokal ateşli nöbeti olan çocuklarda menenjit veya altta yatan yapısal metabolik bir hastalık olasılığı daha yüksek olduğu için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım uygulanmalıdır. Kompleks FK geçiren çocuklarda akut dönemde gerek duyulmamakla beraber

gelecekte epilepsi riskine yönelik poliklinik ortamında EEG ve MR planlaması yapılabilir. Kompleks FK'ya yönelik standart bir yaklaşım olmamakla birlikte hastanın çocuk nöroloji takibine girmesi gerekmektedir.

Ateşli nöbetle başvuran çocukta nöbetin özellikleri, süresi ve fokal özelliklerinin varlığı değerlendirilmelidir. Çocuğun ciddi enfeksiyon riski veya altta yatan yapısal anormalliği artıran nörolojik durumları tanımlanmalıdır. Bağışıklama durumu, kişisel veya ailevi nöbet öyküsü nörolojik sorunları veya gelişimsel gecikme öyküsü ayrıntılı öğrenilmelidir.

Fizik muayenede bilinç durumu, meningeal irritasyon bulguları, fontanel bombeliği, peteşiyal döküntüler, kas tonus-kuvveti, spontan hareketlerdeki değişiklikler değerlendirilmelidir. Etyolojide menenjit veya altta yatan yapısal bir anormalliğin varlığı aklımızda bulunmalıdır. Nöbet süresinin uzaması ensefalopati, olası MSS enfeksiyonu veya ciddi sistemik enfeksiyon için şüpheyi arttırmaktadır.

* Lomber Ponksiyon (LP): Ateşli nöbet ile gelen hastalarda menenjit veya ensefaliti dışlamak için LP ile BOS incelemesi yapılabilmektedir. Menenjitli çocukların %25'i ilk başvuruda nöbet ile gelmekte ve bu hastaların hemen hemen hepsinde menenjiti destekleyen fizik muayene ve klinik bulguları bulunmaktadır (Green, Rothrock, Clem, Zurcher ve Mellick, 1993). Ancak 12 aylıktan daha küçük çocuklarda menenjit belirti ve bulguları silik olabileceği için bu konuda daha dikkatli olmak gerekmektedir.

Amerikan pediatri akademisi'nin (AAP) ateşli nöbet LP yapma kriterleri (Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics, 2011):

- Meningeal belirtiler veya intrakranyal enfeksiyon düşündürülen semptom ve klinik bulguların olması,
- 6-12 ay arasındaki bebeklerde Hemofilus influenza tip B veya Streptococcus pnemoni bağışıklama durumunda eksiklik veya belirsizlik
- Antibiyotik kullanırken hastanın ateşli nöbet geçirmesi (tedaviden dolayı menenjit belirti ve semptomlarını maskeleyebilir.)

Hastalığın ikinci gününden sonra ateşli nöbet meydana gelmesi durumunda öykü ve fizik muayeneye dayanarak MSS enfeksiyonu konusunda dikkatli olunmalıdır. AAP kılavuzlarına dahil edilmemiş olsa da FSE'de de LP

yapılmasının önemini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Chin ve diğerleri, 2006; Sadleir ve Scheffer, 2007).

* Laboratuvar testleri: Rutin önerilmemekle birlikte bireysel klinik yaklaşım önemlidir. Ateşli hastalığa yönelik akut faz reaktanları bakılabilir. Hastanın kusma, ishal, anormal sıvı alımı, fiziksel dehidratasyon veya ödem bulguları olduğunda serum elektrolitleri, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri istenebilir (Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics, 2011; Thoman, Duffner ve Shucard, 2004).

* Radyolojik Görüntüleme: Basit FK'sı olan hastalarda görüntüleme gerekli değildir (Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics, 2011). Kompleks FK ile başvuran hastalarda da intrakraniyal patoloji insidansı çok düşüktür (Kimia ve diğerleri, 2012).

Meningit, ensefalit, kafa travması veya yapısal lezyon varlığı şüphesinde etyolojilerin ayırıcı tanısı için görüntüleme yapılabilir. Acil nörogörüntüleme özellikle baş çevresinde anormal artış, fokal nöbet, anormal nörolojik muayene veya kafa içi basıncı artış şüphesi olan çocuklarda yapılmalıdır (Sadleir ve Scheffer, 2007).

Acil ortamında gerekli olmamakla birlikte fokal nöbet varlığında, uzun süren nöbetlerde, tekrarlayan kompleks FK öyküsü olan ve özellikle anormal gelişim öyküsü olan hastalarda afebril nöbet gelişme olasılığına yönelik görüntüleme yapılması gerekir (Shinnar ve diğerleri, 2012).

* EEG: Rutin EEG basit FK'larda önerilmemektedir (Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics, 2011).

Akut dönemde nöbet aktivitesinin devam ettiğine dair şüphe varsa veya FK sonrası hasta ensefalopatik görünümde ise EEG çekilebilir. Kronik süreçte ise uzamış veya fokal nöbet varlığında, ailede epilepsi öyküsü varlığında veya nörogelişimsel gerilik gibi özelliklerin varlığında epilepsi gelişimine dair riski gösterebilir.

EEG çekimi için optimum süre yoktur. FSE'den sonra 72 saat içinde yapılan EEG çekiminin prognostik açıdan uygun olduğu gözlemlenmiştir (Nordli ve diğerleri, 2012).

* Genetik: Ateşli nöbetlerden sonra aile öyküsü olsa dahi genetik tetkik önerilmemektedir. Ancak sık tekrarlayan, uzamış fokal nöbet varlığında veya Dravet gibi sendromik epilepsiler düşünüldüğünde bakılması gerekir.

7. PROGNOZ

Febril konvulziyonlar genelde iyi prognozludur. Febril konvulziyon geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında (nörolojik anormalliği olan çocuklar hariç) baş çevresi, boy, davranış ve zeka testleri arasında farklılık gözlenmemiştir (Verity, Butler ve Golding 1985).

Basit ve Kompleks olarak ayrımın prognostik etkileri vardır. Tek basit FK sonrası epilepsiye dönüşme (%1-2) FK geçirmeyen sağlam çocuklar ile benzerdir (0,5-1). Kompleks FK sonrası bu olasılık %5-10'dur (Mikati ve Tchapynikov, 2020, Bölüm 611.6).

Daha önce eşlik eden nörolojik anormalliğin olması, ailede epilepsi öyküsünün bulunması, kompleks FK varlığı ve nöbetten önceki 1 saat içinde ateşin başlaması ileride epilepsi gelişme riskini artırmaktadır. Muhtemel risk faktörü ise birden fazla kompleks özelliğin eşlik etmesidir (Shinnar ve Glauser, 2002).

Çocuklarda ilk FK sonrası yaklaşık %30-35'inde nöbet genellikle ilk 24 saat içinde tekrarlar (Berg ve diğerleri, 1997). FK'nın tekrarlaması açısından en önemli risk faktörleri risk; ailede FK öyküsü, ilk nöbetin 18aydan önce geçirilmesi, düşük dereceli ateşle nöbet (38°C civarı), ateş başlamasından sonraki ilk 1 saatte nöbet geçirmektir (Shinnar ve Glauser, 2002). Risk faktörleri arttıkça FK tekrarlama olasılığında artmaktadır (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65).

8. TEDAVİ

Febril konvulziyon yaklaşımımızdaki amaç nöbeti durdurmak, aileyi bilgilendirerek kaygısını azaltmak, nöbetin tekrarını önlemek ve epilepsi gelişim riskini azaltmaktır. Çoğu zaman hastane yatışına gerek duyulmamaktadır. Ancak fokal veya uzun süreli nöbet varlığı, postiktal dönemde iyileşmede gecikme olması durumunda hastanın daha uzun süre gözlenmesi gerekebilir. Tedavi akut atak tedavisi ve profilaktik tedaviden oluşmaktadır.

* Çoğu FK kendiliğinden sonlanmakla birlikte öncelikle havayolu, solunum ve dolaşım kontrol edilmelidir.

Nöbet anında ebeveyn veya bakıcı tarafından yapılması gereken tek eylem çocuğu güvende tutmaktır (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65). Hastaya olabildiğince sakin yaklaşılarak yanında kalınmalı, hasta aspirasyon riskine karşı yan yatırılmalıdır. Hastanın giysileri çıkartılmalı, sıkı tutulmamalı, üzerine su kolonya dökülmemelidir.

Antipiretikler ve ılık su uygulaması ile ateş yönetilmelidir. Antipiretik kullanımı FK gelişimini önlememektedir. Ancak kullanımıyla ateşin sebep olacağı dehidratasyon önlenecek hastanın konforu artacaktır. Bu da aileyi rahatlatmak açısından önemlidir (Offringa, Newton, Nevitt ve Vraka, 2021; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics, 2008).

Uzamış nöbetlerde benzodiazepinler acil müdahalede ilk tercih edilmesi önerilen gruptur. Midazolam iv 0.15 mg/kg/doz, diazepam iv 0.2 mg/kg/doz olarak uygulanabilir. Damar yolu açılmadığı durumlarda rektal diazepam 0.5 mg/kg/doz (5 yaş altı 5mg, 5yaş üstü 10mg), bukkal midazolam 0.2mg/kg/doz verilebilir (McTague, Martland ve Appleton, 2018). Kullanım kolaylığı açısından burun spreyi daha kullanışlı olduğu için tercih edilmekle beraber etkinlikleri rektal diazepam ile benzerdir (Haan, Geest, Doelman, Bertram ve Edelbroek, 2010).

Yeterli doz benzodiazepin tedavisine rağmen nöbet devam ediyorsa status epileptikus tedavi protokolü uygulanmalıdır (Seinfeld ve Shinnar, 2018, Bölüm 65).

* Profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı tekrarlayan FK riskini azaltabilir, ancak çoğu nöbetin iyi huylu olması ilaçların yan etki risklerinin faydadan daha fazla olması kullanımının gereksiz olduğunu göstermiştir (Natsume ve diğerleri, 2017). İlk FK ile gelen çocukların sadece üçte biri ikinci bir nöbet geçirir. Tedavi başlanmasına gerek duyulmamaktadır. İkinci veya üçüncü bir FK uzun süreli olsa dahi beyin hasarına neden olduğunu gösteren kanıt yoktur. (Pina-Garza, 2019, Bölüm 1).

Tedavi ateş anında uygulanan aralıklı tedavi ve uzun süreli koruyucu antiepileptik tedavi olarak ayrılır. Aralıklı tedavide ateşin ilk 24-48 saatinde oral veya rektal diazepam verilebilir. Kaygılı ebeveyn, sık tekrarlayan FK

öyküsü olan, FK tekrarı için yüksek riskli hastalar, hastaneden uzakta yaşayan hastalarda uygulanabilmektedir. Ancak bu ilaçların da sedasyon solunum depresyonu yapıcı yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (Yakut, 2015).

Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı FK tekrarı azaltabilir ancak epilepsi gelişimini önlemez (Wilmshurt ve diğerleri, 2015). Bu amaçla yan etkiler de gözlemlenerek fenobarbital (3-5mg/kg/g) ve valproik asit (20-30 mg/kg/g) veya levetirasetam kullanılabilir. Ancak fenobarbital çocuklarda olası bilişsel ve davranışsal yan etkilere neden olduğu için önerilmemektedir. Valproik asitin kilo alımı, hepatotoksisite, trombositopeni gibi yan etkileri de unutulmamalıdır (Yakut, 2015)

9. AYIRICI TANI

FK ayırıcı tanısında non epileptik olay ve hareketler, MSS enfeksiyonu ile provoke edilmiş nöbetleri ve özellikle genetik epileptik hastalıklar düşünülmelidir.

- Ateşe bağlı titreme, ürperme, irkilme atakları: İstemsiz hareketler ateşli çocuklarda sıklıkla ortaya çıkabilir. Genelde nöbetlerden kolaylıkla ayırt edilebilir. Sık gözlenir ve bir eklem etrafında ince ritmik salınımlı hareketlerle karakterizedir. Nadiren yüz ve solunum kaslarını tutar. Genellikle bilateraldir ve bilinç kaybı olmaz.
- Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları: Acil tıbbi yaklaşım gereklidir. Mutlaka deneyimli bir klinisyen tarafından değerlendirilmelidir. Menenjitli çocukların yaklaşık dörtte biri nöbet geçirir (Pina-Garza, 2019, Bölüm 1). Klinik olarak ateş, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, peteşiyal döküntüler gözlenebilir. Fizik muayenede meningeal bulgulara dikkat edilmesi gerekir.

BOS'ta saptanan pleositoz aksi kanıtlanana kadar bakteriyel menenjit belirtisi kabul edilmeli ve bazı durumlarda ampirik antibiyoterapisi başlanmalıdır (Haeusler, Tebruegge ve Curtis, 2012).

Viral menenjit veya ensefalit belirtileri bakteriyel menenjitinkine benzemekle birlikte daha az şiddetlidir. Tanı klinik özellikler, BOS inceleme ve viral marker sonuçları ile konur.

- Ateşin tetiklediği genetik epilepsiler: Bazı hastalarda çeşitli genetik mutasyonların tanımlandığı ateşli nöbetlere eğilim gözlenmiştir.

Febril konvulziyon ile birlikte jeneralize epilepsi (GEFS+) de bunlardan biridir. En yaygın GEFS+ fenotipleri tipik ateşli nöbetlerin aksine 6 yaştan sonra da devam eden afebril jeneralize tonik-klonik nöbetlerin olması ve yine 6 yaştan sonra FK'ların devam etmesidir (Zhang ve diğerleri, 2017). Epilepsi tipik olarak ergenlik dönemlerine doğru düzelmekle beraber yetişkinliğe kadar devam edebilir.

Genellikle GEFS+ otozomal dominant kalıtım ile aktarılır. SCN1A, SCN1B ve GABRG2 etkileyen mutasyonlar ile ilişkilidir (Nordli, 2005).

Bebeklik döneminin şiddetli myoklonik epilepsisi (Dravet sendromu) ilk yıllarda kompleks ateşli nöbetlere benzeyebilen nadir bir genetik epilepsidir (Nordli, 2005). Çoğunluğu germline mutasyonlarından ziyade de novodur. Voltaj kapılı Na kanalının alfa alt birimini kodlayan SCN1A'daki mutasyonlar, hastaların yaklaşık %70-80'inde tanımlanmıştır. Dravet sendromlu hastalar yaşamın ilk yıllarında nöbetler başlamadan önce normal bilişsel ve motor gelişime sahiptir. Nöbetler ise sıklıkla ateşin eşlik ettiği, uzamış, jeneralize klonik veya hemiklonik şekildedir. Ateş, hastalık ve aşılama nöbetin tetikleyicisi olmakla beraber Dravet sendromlu hastaların ilk nöbetleri en az 3'te 1'inde afebril gözlenmektedir (Brunklau, Ellis, Reavey, Forbes ve Zuberi, 2012). Çoğu hastada zamanla tekrarlayan nöbetler ve nörogelişimsel gecikmeler ile FK'lardan kolayca ayırt edilebilmektedir.

Febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu (FIRES); genellikle 4-9 yaşlar arası çocuklarda gözlenen dirençli statuslarla karakterizedir. Ayrıca dirençli nöbetlerin başlamasından önceki 2 hafta veya 24 saat içinde febril bir enfeksiyon hikayesi tanı için gereklidir (Kramer ve diğerleri, 2011).

KAYNAKÇA

- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Shirts, S. B. ve Kurland, L. T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*, 316(9), s.493-498
- Berg, A. T. ve Shinnar S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37(2), s.126-133. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00003.x
- Berg, A. T., Shinnar, S., Darefsky, A. S., Holford, T. R., Shapiro, E. D., Salomon, M. E. ..., Hauser, A. W. (1997). Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 151(4), s.371-378. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170410045006
- Bertolani, M. F., Portolani, M., Marotti, F., Sabbattini, A. M., Chiossi, C., Bandieri, M. R. ve Cavazzuti, G. B. (1996). A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst*, 12(9), s.534-539. doi: 10.1007/BF00261607
- Brunklaus, A., Ellis, R., Reavey, E., Forbes, G. H. ve Zuberi, S. M. (2012). Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 135, s.2329-2336. doi: 10.1093/brain/aws151
- Chin, R. F., Neville, B. G., Peckham, C., Bedford, H., Wade, A., and Scott, R. C. (2006). Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 368(9531), s.222-229. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69043-0
- Feenstra, B., Pasternak, B., Geller, F., Carstensen, L., Wang, T., Huang, F., ..., Hviid, A. (2014). Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet*, 46(12), s.1274-1282. doi: 10.1038/ng.3129
- Fernandez, G., Effenberger, O., Vinz, B., Steinlein, O., Elger C. E, Döhring, W., Heinze, H. J. (1998). Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*, 50(4), s.909-1017. doi: 10.1212/wnl.50.4.909
- Green, S. M., Rothrock, S. G., Clem, K. J., Zurcher, R. F. ve Mellick, L. (1993). Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics*, 92(4), s.527-534.
- Haan, G. J., Geest, P., Doelman, G., Bertram, E. ve Edelbroek, P. (2010). A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*, 51(3), s.478-482. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02333.x

- Haeusler, G. M., Tebruegge, M. ve Curtis, N. (2012). Question 1. Do febrile convulsions cause CSF pleocytosis? *Arch Dis Child*, 97(2), s.172-175.
- Hall, C. B., Long, C. E., Schnabel K. C., Caserta, M. T., McIntyre, K. M., Costanzo, M. A., ..., Epstein, L. G. (1994). Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*, 331(7), s.432-438. doi: 10.1056/NEJM199408183310703
- Hancili, S., Önal, Z. E., Ata, P., Karatoprak, E. Y., Gürbüz, T., Bostancı, M., ..., Ceran, Ö. (2014). The GABAA receptor $\gamma 2$ subunit (R43Q) mutation in febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 50(4), s.353-356. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.002
- Hesdorffer, D. C., Benn, E. K., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., Shinnar, S. (2011). Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*, 70(1), s. 93-100. doi: 10.1002/ana.22368
- Kimia, A. A., Ben-Joseph, E., Prabhu, S., Rudloe, T., Capraro, A., Sarco, D., ..., Harper, M. (2012). Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care*, 28(4), s.316-321. doi: 10.1097/PEC.0b013e31824d8b0b
- Kramer, U., Chi, C. S., Lin, K. L., Specchio, N., Sahin, M., Olson, H., ..., Baalen, A. (2011). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 52(11), s.1956-1965. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x
- Kwak, B. O., Kim, K., Kim, S. N. ve Lee, R. (2017). Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 52, s.27-34. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.009
- Lin, W. Y., Muo, C. H., Ku, Y. C., Sung, F. C. ve Kao, C. H. (2014). Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol*, 50(4), s.329-333. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.011
- McTague, A., Martland, T. ve Appleton, R. (2018). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1). doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub3
- Millichap, J. G. (1959). Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile seizure threshold. *Pediatrics*, 23(1), s.76-85.

- Millichap, J. G. (1968). *Febrile Convulsions*. New York, NY: Macmillan.
- Millichap, J. G. ve Millichap, J. J. (2006). Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 35(3), s.165-172. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.004
- Natsume, J., Hamano, SI., Iyoda, K., Kanemura, H., Kubota, M., Mimaki, M., ..., Sugie, H. (2017). New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*, 39(1), s.2-9. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.003
- Nelson, K. B. ve Ellenberg, J. H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*, 295(19), s.1029-1033. doi: 10.1056/NEJM197611042951901
- Nordli, D. R. (2005). İdiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 46 (9), s.48-56. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00313.x
- Nordli, D. R., Moshe, S. L., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., Sogawa, Y., Pellock, J. M., ..., Sun, S. (2012). Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*, 79(22), s.2180-2186. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759
- Offringa, M., Newton, R., Nevitt, S. J. ve Vraga, K. (2021). Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub4
- Oluwabusi, T. ve Sood, S. K. (2012). Uptodate on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*, 24, 259.
- Peiffer, A., Thompson, J, Charlier, C., Otterud, B., Varvil, T., Pappas, C., ..., Leppert, M. (1999). A locus febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol*, 46(4), s.671-678. doi:10.1002/1531-8249(199910)46:4<671:aid-ana20>3.0.co;2-5
- Pina-Garza, J. E. (2019). *Paroxysmal Disorders Fenichel's Clinical Pediatric Neurology* (s.1-48): Elsevier
- Sadleir, L. G. ve Scheffer, I. E. (2007). Febrile seizures. *BMJ*, 334(7588), s.307-311. doi: 10.1136/bmj.39087.691817.AE
- Seinfeld, S. ve Shinnar, S. (2018). *Febrile Seizures Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice* (s. 1250-1256): Elsevier
- Mikati, M. ve Tchapyjnikov, D. (2020). *Febrile Seizure Nelson Text book of Pediatrics* (s.3092-3094): Elsevier

- Seinfeld, S., Shinnar, S., Sun, S., Hesdorffer, D. C., Deng, X., Shinnar, R. C., ..., Pellock, J. M. (2014). Emergency Management of febrile status epilepticus: results of FEBSTAT Study. *Epilepsia*, 55(3), s.388-395. doi: 10.1111/epi.12526
- Seinfeld, S. A., Pellock, J. M., Kjeldsen, M. J., Nakken, K. O. ve Corey, L. A. (2016). Epilepsy after febrile seizures: Twins suggest genetic influence. *Pediatr Neurol*, 55, 14. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.008
- Shah, S. S., Alpern, E. R., Zwerling, L., Reid, J. R., McGowan, K. L., ve Bell, L. M. (2002). Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(5), s.469-472. doi: 10.1001/arcpedi.156.5.469
- Shinnar, S. ve Glauser, T. A. (2002). Febrile seizures. *J Child Neurol*, 17(1), s.44-52
- Scheffer, I. E., Harkin, L. A., Grinton, B. E., Dibbens, L. M., Turner, S. J., Zielinski, M. A., ..., Berkovic, S., F. (2007). Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*, 130, s.100-109. doi: 10.1093/brain/awl272
- Shinnar, S., Bello, J.A., Chan, S., Hesdorffer, D. C., Lewis, D. V., Macfall, J., ..., Sun, S. (2012). MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*, 79(9), s.871-877. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fcc5
- Straussberg, R., Amir, J., Harel, L., Punskey, I., ve Bessler H. (2001). Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol*, 24, s.49-53.
- Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. (2008). Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 121(6), s.1281-1286. doi: 10.1542/peds.2008-0939
- Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, 127(2), s.389-394. doi: 10.1542/peds.2010-3318
- Thoman, J. E., Duffner, P. K. ve Shucard, J. L. (2004). Do serum sodium level predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol* 31(5), s.342-344
- Verity, C. M., Butler, N. R., ve Golding J. (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II- Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *BMJ*, 290(6478), s.1307-1315. doi: 10.1136/bmj.290.6478.1311

- Vestergaard, M., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Secher, N. J., Ostergaard, J. R. ve Olsen, J. (2005). Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*, 116(5), s.1089-1994. doi: 10.1542/peds.2004-2210
- Yakut, A. (2015). Febril konvulziyon. Yalaz K. (Ed.). *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi* (s. 119-127). Ankara: Pelikan Kitabevi
- Zhang, Y. H., Burgess, R., Malone, J. P., Glubb, G. C., Helbig, K. L., Vadlamudi, L., ..., Vadlamudi, L. (2017). Genetic Epilepsy with Febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*, 89, s. 1210-1219. doi: 10/1212/WNL.0000000000004384
- Wallace, R. H., Berkovic, S. F., Howell, R. A., Sutherland, G. R. ve Mulley, J. C. (1996). Suggestion of a majör gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet*, 33(4), s.308-312. doi: 10.1136/jmg.33.4.308
- Wilmshurt, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Bogaert, P. V., ..., Cross, H. J. (2015). Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 56(8)

BÖLÜM 10

ÇOCUK VE ERGENLERDE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

Uzm. Dr. Neslişah GÜR KURÇALOĞLU¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212953>

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye. neslsahgur@gmail.com, Orcid ID:0000-0002-8070-001X

1. GİRİŞ

Anksiyete, evrensel bir duygu olup, kayıp veya tehlike beklentisiyle ilişkilendirilen duygusal huzursuzluk olarak açıklanabilir (Rockhill ve diğerleri, 2010). Fizyolojik anksiyete, normal ve gerekli bir duygu olarak bir güvenlik mekanizması olarak hizmet eder. Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerdeki en yaygın ruh sağlığı bozuklukları arasındadır (Rockhill ve diğerleri, 2010).

Anksiyete bozukluklarında, kaygı döngüsü şunları içerir; kaygıyı başlatan bir tetikleyiciye maruz kalma (örneğin, kişinin korktuğu nesne ya da bağlanma figüründen ayrılma), kaygının yüksek düzeylere çıkması ve kaygıdan kurtulmayı amaçlayan çeşitli kaçış davranışlarıdır (örneğin, okuldan kaçınma, bir böcekten kaçma) (Rockhill ve diğerleri, 2010). 2018-2019 Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması, 3-17 yaş arasındaki çocukların % 7,8'inde anksiyete bozukluğu bulunduğunu bildirmiştir. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki anksiyete bozuklukları, gelecekte olabilecek anksiyete bozukluğu ve depresyon olasılığını artırdığı bildirilmiştir (US Preventive Services, 2022).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Anksiyete bozuklukları çocuk ve ergenlerde en yaygın görülen ruh sağlığı bozukluklarından ve halk sağlığı sorunudur (Canals ve diğerleri, 2019). Çocuk ve gençlerde anksiyete bozukluklarının yaşam boyu sıklığı % 15-31 olarak bildirilmiştir (Merikangas ve diğerleri, 2010).

İspanya'da okul çocuklarında anksiyete bozukluklarının prevalansını araştıran üç aşamalı bir çalışmada anksiyete bozukluğunun prevalansı % 11,8 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada en yaygın anksiyete bozukluğu alt tipi özgül % 16.2 ile özgül fobi olarak bildirilmiştir. Çalışmada özgül fobiyi takip eden alt tip ise % 6.9 ile yaygın anksiyete bozukluğu olarak bulunmuştur (Canals ve diğerleri, 2019).

Yakın zamanda Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada anksiyete bozukluğunun % 5,3-16,7 yaygınlık oranıyla çocukluk çağının en sık psikopatolojilerinden olduğu bildirilmiştir (Ercan ve diğerleri, 2019).

COVID-19 pandemisindeki sosyal izolasyon ve belirsizlik gibi durumların çocukların mental sağlıklarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir.

COVID-19 pandemisi sonrası yapılan bir meta analiz çalışmasında, çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozukluğunun sıklığının daha da arttığı (% 8-74) belirtilmiştir (Samji ve diğerleri, 2022). Pandemi sonrası çocuk ve ergenlerdeki depresyon ve anksiyete bozukluğu yaygınlığını araştıran bir meta analiz çalışmasında ise depresyon yaygınlığı % 25,2 anksiyete bozukluğu yaygınlığı ise % 20,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bu yaygınlık oranlarının pandemic öncesi oranlara kıyasla iki katına çıktığı belirtilmiştir (Racine ve diğerleri, 2021).

Çocuklarda en sık olan anksiyete bozukluğu % 4-8 oranıyla ayrılık anksiyetesi bozukluğudur (AAB) (Merikangas ve diğerleri, 2010). AAB en sık 7-12 yaş aralığında görülmektedir. AAB orta ergenlik ve genç erişkinlik döneminde azalır. AAB olan çocukların % 90'ı 13 yaş öncesi bozukluğun AAB'nin tanı kriterlerini karşılamaktadır. Kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (Kessler ve diğerleri, 2005).

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) sıklığı ise % 9'dur (Kessler ve diğerleri, 2005). Türkiye'de yapılan bir çalışmada SAB kızlarda % 11,2 erkeklerde ise %7 olarak bildirilmiştir (Görker ve diğerleri, 2004).

Yaygın anksiyete bozukluğunun (YAB) çocuk ve gençlerdeki yaygınlığı %2-10'dur. YAB, kızlarda erkeklere göre daha sıktır (Masi ve diğerleri, 2004).

Erişkin yaş grubu için de kadınların erkeklerden yaklaşık iki kat daha sık anksiyete bozukluklarından etkilendiği bildirilmiştir (Baxter ve diğerleri, 2013).

3. ETİYOLOJİ

Anksiyete bozukluklarının etiyolojisi genetik, biyolojik ve çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel etiyojolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Genetik etkenler çevresel risk faktörleriyle karşılaşınca önem kazanmaktadır (Schiele ve Domschke, 2018).

Kroniklik ya da cinsiyetler arasında genetik ve çevresel risk faktörlerinin kümelenmesi açısından herhangi bir farklılık yoktur (McLean ve diğerleri, 2011).

Aile ve ikiz çalışmaları, anksiyete bozukluklarının patogeneğinde genetik faktörlerin önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Panik bozukluk,

sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının birinci derecede akrabalarında anksiyete bozukluğunun olma olasılığının dört ile altı kat arttığını bildirmektedir (Hettema ve arkadaşları, 2001). Tek bir genin mutasyonlarının neden olduğu monogenik hastalıkların aksine, anksiyete bozuklukları Mendelyen bir kalıtım tarzını izlemez. Bunun yerine çoklu duyarlılık genlerinin etkileşimini içeren, kaygı özelliklerinin karmaşık-genetik bir kalıtım modeline işaret etmektedir (Vieland ve diğerleri, 1996). Anksiyete bozukluklarının patogeneğinde önemli genetik etkinin olduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, risk genlerin az bir kısmı tanımlanmıştır. Anksiyete bozukluklarının karmaşık komorbiditesi ve klinik ve klinik olmayan anksiyete arasındaki belirsiz ayırım, patogenezi karmaşık hale getirmektedir (McGrath ve diğerleri, 2012). Kişilerdeki tanının netleşmesi, değerlendirmedeki araçların etkinliği patogenezi çalışmaları için önem içermektedir.

Travmatik ve stresli yaşam olayları gibi çevresel etkenler, anksiyete bozukluklarının gelişimine karşı artan hassasiyetle ilişkilendirilmektedir. Doğum öncesi stresin, örneğin hamilelik sırasında yüksek düzeyde anksiyete ve depresyonun etkilenen çocuklarda depresyon ve anksiyete bozuklukları gelişimi gibi uzun vadeli sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (Stein ve diğerleri, 2014).

Olumsuz yaşam olaylarının ruh sağlığına olumsuz etkileri olabilirken, birçok kişide de patoloji gelişmez. Bu dayanıklılıkla ilgili faktörleri gündeme getirir. Bu dayanıklılık faktörlerinden biri de sosyal desteğin mevcudiyetidir. Sosyal desteğin sürekliliği, anksiyete semptomlarını tamponlayarak, olumlu ruh sağlığı sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (Reinelt ve diğerleri, 2014).

Ayrıca düşük sosyoekonomik durumun anksiyete bozukluğu için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Canals ve diğerleri, 2019).

4. ANKSİYETE BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu tanısı için sıklıkla DSM-5 tanı kriterleri kullanılmaktadır (APA, 2013).

DSM-5 Anksiyete bozuklukları bölümü'nde; ayrılma anksiyetesi bozukluğu, seçici konuşmazlık (mutizm), özgül fobi, toplumsal kaygı

bozukluğu (sosyal fobi), panik bozukluğu, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı kaygı bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı kaygı bozukluğu, tanımlanmış diğer bir kaygı bozukluğu ve tanımlanmamış kaygı bozukluğu olarak ayrılmaktadır (APA, 2013).

Anksiyete bozukluklarının alt tiplerinde tanıya özgü semptomlar olsa da anksiyete bozukluklarında ortak çekirdek belirtiler de vardır.

4.1. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

Ayrılık anksiyetesi gelişimsel dönemin 8-15. aylarında fizyolojik bir durum olarak ortaya çıkabilir. Seçici bağlanmanın ön planda olduğu bu dönemde bakım verenden ayrılmayı tolere etmek güçtür. Bebekler bu dönemde birincil bakım verenlerinden ayrıldıklarında huzursuzlanır ve anksiyete yaşarlar.

Ayrılma anksiyetesi, gelişimsel dönemden beklenenden daha fazlaysa veya kişide işlevselliği bozuyorsa AAB tanısından bahsedilir.

Çocukluk çağı anksiyete bozuklukları, depresyon ile yüksek düzeyde komorbidite göstermektedir (Brady ve Kendall, 1992). Çocuklukta başlayan anksiyete bozuklukları ve depresyon, başka bir anksiyete bozukluğu gelişimi için risk faktörleri olabilir ve tedavi edilmezse yetişkinlikte de devam etme eğilimindedir (Keller ve diğerleri, 1992). Anksiyete bozuklukları diğer psikopatolojiler ve ilerleyen zamanda psikososyal ve akademik problemler için artmış risk içermektedir (Birmaher ve diğerleri, 2002).

4.2. Seçici konuşmazlık (Mutizm)

Seçici konuşmazlık sosyal ortamlarda sürekli olarak konuşamamaya ilişkilidir. Bu konuşamama hali, konuşulan dili bilmeme ya da diğer iletişim bozukluklarıyla ilişkili değildir (APA, 2013).

4.3. Özgül fobi

Çocuklar gelişimsel dönem içinde farklı korkular hissedebilirler. Çocukluk döneminde olan korkular 7 yaş sonrası azalarak kaybolurken, anksiyete bozukluğu şiddeti artarak devam eder (Muris ve diğerleri, 2000). Belirli bir durum ya da nesne ile alakalı olarak, tekrarlayan biçimde ve fazla şiddette kaygılanma özgül fobi olarak tanımlanmaktadır (APA, 2013).

Çocuklarda, korku ya da kaygı, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma ya da sıkıca sarılma ile kendini gösterebilir.

4.4. Sosyal anksiyete bozukluğu

Sosyal anksiyete bozukluğu, kişinin diğer bireyler tarafından değerlendirilebileceğini düşündüğü bir ya da daha fazla sosyal durumdan kaygı duyması olarak tanımlanmaktadır. Sosyal anksiyeteye örnek olarak toplumsal bir ortamda konuşma yapma, yeni bir kişiyle tanıma, başkaları tarafından görülebilen yerlerde yemek yeme gibi durumlarda hissedilen anksiyeteyi verebiliriz. Çocuklarda kaygı, yalnızca erişkinlerle olan etkileşmeler sırasında ortaya çıkmamalıdır. Aynı zamanda yaşlılarının olduğu ortamlarda da ortaya çıkmalıdır (APA, 2013).

4.5. Panik bozukluk

Panik bozukluk, beklenmedik panik ataklarla karakterizedir. Panik ataklar kişinin kaygılı ya da dingin olduğu bir anda olabilir. Atak sırasında kişide çarpıntı, terleme, sarsıntı, nefes almada güçlük, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, titreme, ürperme, üşüme, uyuşma gibi fiziksel belirtiler olabilir. Kişide fiziksel belirtiler dışında derealizasyon, depersonalizasyon, ölüm korkusu, denetimini yitirme ya da aklını kaybetme korkusu olabilir. Panik bozuklukta tekrar panik atak geçireceğine dair kişide tasalanma olabilir (APA, 2013).

4.6. Agorafobi

Agorafobi, DSM-5'te panik bozukluktan ayrı bir tanı olarak yer almaktadır (APA, 2013). Agorafobi tanısı için toplu taşıma aracında bulunma, açık alanda bulunma, kapalı alanda bulunma, sırada bekleme ya da kalabalık bir alanda bulunma, evin dışında tek başına bulunma durumlarından en az ikisinde belirgin kaygı yaşanmalıdır (APA, 2013). Agorafobi tanısı, panik bozukluğu olup olmadığına bakılmaksızın konur. Klinik görünüm hem panik bozukluğu hem de agorafobi için tanıyı karşılıyorsa her iki tanı birlikte konmalıdır (APA, 2013).

5. TEDAVİ

Çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozuklukları hem psikoterapötik hem de psikofarmakolojik tedavilerden fayda görmektedir. Mevcut veriler, bu

bozuklukların çocukluk ve ergenlik döneminde başladığını, homotipik bir devamlılık gösterdiğini ve ikincil kaygı ve duygudurum bozuklukları riskini artırdığını düşündürmektedir (Wehry ve diğerleri, 2015).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI) ve seçici serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerini içeren psikofarmakolojik çalışmalar, anksiyete bozukluğu olan pediatrik hastalarda etkilidir ve genellikle orta düzeyde etki boyutları göstermiştir. Ayrıca anksiyete bozukluklarının tedavisi için bilişsel davranışçı terapi desteklenmektedir. Psikoterapi ve bir SSRI kombinasyon tedavisinin daha fazla iyileşmeyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Wehry ve diğerleri, 2015). Özellikle çocuk ve ergenlerdeki anksiyete semptomlarını hafifletmek için psikoterapi kullanımı desteklenmektedir (Dickson ve diğerleri, 2022).

Ayrıca sporla ilgilenmenin psikolojik sıkıntıyı ve kaygı belirtilerini hafiflettiği öne sürülmüştür (Brière ve diğerleri, 2018).

Son yıllarda çocukluk ve ergenlik dönemindeki anksiyete bozuklukları için psikolojik tedavilerin değerlendirilmesine büyük önem verilmiştir. Bu yaş grubundaki anksiyete bozukluklarının işlevsellikteki sorunlarla bütünsel olarak ilişkili olduğu göz önüne alındığında, yalnızca belirtilere ve tanıya odaklanmak, klinik olarak yeterli olmayacaktır (Becker ve diğerleri, 2011; Rapee ve diğerleri, 2012).

6. DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

Klinisyenler, anksiyete ve depresyonu olan çocuklarda semptomları belirlemek için ebeveyn gibi yetişkin bildirimlerine güvenme eğilimindedir (Göremez ve diğerleri, 2017). Buna karşılık yetişkinler, çocukların duygu ve düşünceleri gibi içsel deneyimlerin tam olarak farkında olmayabilir. Sonuçta depresyon ve anksiyete gibi içselleştirme bozukluklarında çocuklar tedavi hizmetlerine ulaşmakta güçlük yaşayabilirler (Emslie, 2008). Bu durum anksiyete bozuklukları gibi içselleştirme bozukluklarında değerlendirme araçlarının önemini göstermektedir.

Çocuklarda anksiyete değerlendirmesinde kullanılan değerlendirme araçlarının geçmişine baktığımızda sıklıkla kullanılan değerlendirme araçları ‘Spielberger’s State-Trait Inventory for Children (STAI-C)’ (Spielberger,

1970) ve ‘the Revised Children’s Manifest Anxiety Scale (RCMAS)’dır (Reynolds, 1981). Bu araçlar dışında günümüzde sıklıkla kullanılan değerlendirme araçları da vardır.

6.1. Çocuklar için Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri

Spielberger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, durumluk ve sürekli kaygı ölçeği olarak iki bölümden oluşmaktadır (Spielberger, 1970). 14 yaş ve üzerinde olan bireylerde uygulanır. Durumluk kaygı envanteri, kişinin belirli bir anda ve koşulda kendini nasıl hissettiğini bildirir. Durumluk kaygı envanteri kişiden şu anda nasıl hissettiğini değerlendirir. Sürekli kaygı envanteri ise kişinin içinde bulunduğu durum ve koşullardan tamamen bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini bildirir. Yabancı kaynaklarda ‘State-Trait Inventory for Children (STAI-C)’ olarak geçmektedir. 20’şer maddeden oluşan ölçekte her iki ölçek için de alınabilecek en düşük puan 20’dir. Envanterde doğrudan ve tersine çevrilmiş madde vardır. Ölçek puanının artması kaygı düzeyinin arttığını göstermektedir (Spielberger, 1970).

6.2. Spence Çocuk Anksiyete Ölçeği

Spence Çocuk Anksiyete Ölçeği (SCAS), ayrılık kaygısı, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk, panik, agorafobi, yaygın kaygı ve fiziksel yaralanma korkuları ile ilgili semptomları değerlendirmek için tasarlanmış bir çocuk öz-bildirim ölçeğidir (Spence, 1998). Yabancı kaynaklarda Spence Children’s Anxiety Scale (SCAS) olarak geçmektedir. 45 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Bu maddeler anksiyete semptomlarını ölçer.

6.3.Çocuklarda Anksiyeteye Bozukluklarını Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Anksiyete bozukluğu olan çocukları taramak için kullanılan çocuk ve ebeveyn öz bildirim aracıdır. Birmaher ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Birmaher ve diğerleri, 1997). Ölçeğin öz bildirim ölçeği olması depresyon ve anksiyete gibi içselleştirme problemlerinde sadece yetişkinlerden bilgi alma sınırlılığını da ortadan kaldırmaktadır. Yabancı kaynaklarda Screen for Children’s Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED) olarak geçmektedir.41 maddelik bir ölçektir. Her bir madde semptom ağırlığına göre 0 ile 2 arasında puan alır. Puanlamada; 0=doğru değil ya da nadiren, 1=biraz ya da bazen, 2=çoğu zaman seçeneklerinden biri işaretlenir. Bu 41 maddenin cevaplarının toplanmasıyla elde edilen toplam puan 0 ile 82 arasında

değişmektedir. Ölçeğin toplam puan kesim noktası 25 olup, 25 üzerindeki skorların anksiyete bozukluğu lehine değerlendirilmesi önerilmektedir (Birmaher ve diğerleri, 1997).

6.4. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y):

Çocuk ve ergen anksiyete bozukluğu ve depresyonu taramak için Chorpita ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Chorpita ve diğerleri, 2000). Yabancı kaynaklarda ‘The Revised Child Anxiety and Depression Scale-Child Version (RCADS-Child version)’ olarak geçmektedir. Spence çocuk anksiyete ölçeğinin bir revizyonudur (De Ross ve diğerleri, 2002). 47 maddeden oluşan likert tip bir ölçektir. Toplamda 6 alt ölçekten oluşmaktadır. Bunlar; YAB (6 madde), sosyal anksiyete bozukluğu (7 madde), sosyal fobi (9 madde), panik bozukluk (9 madde) ve duygudurum düzenleyememe (10 madde) bozukluğudur. Ölçek DSM-IV’e göre tanımlanmış olup, obsesif kompulsif bozukluk (6 madde) alt ölçeği de bulunmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Görmez ve arkadaşları yapmıştır (Görmez ve diğerleri, 2017). Ölçek puanı arttıkça anksiyete ve depresyon belirtilerinin düzeyi artmaktadır.

6.5. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- DSM-5-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYDSM-5-T):

Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen klinisyenler tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman ve diğerleri, 1997). Çocuk ve ergenlerdeki ruhsal bozuklukları ve komorbid tanıları taramaktadır. Kaufman ve arkadaşları tarafından DSM-5’e göre güncellenmiştir (Kaufman ve diğerleri, 2016).

Genel anksiyeteyi ölçen değerlendirme araçlarının yanı sıra sosyal anksiyeteyi değerlendirmeye özgü ölçekler de bulunmaktadır. Bunlar;

6.6. Çapa Çocuk ve Ergenler için Sosyal Fobi Ölçeği (ÇESFÖ)

10 yaş üstündeki çocuklarda sosyal fobi seviyelerini belirlemek için kullanılan, 25 maddeden oluşan likert tipi bir öz bildirim ölçeğidir. Demir ve arkadaşları tarafından ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır. Ölçekten

yüksek puan alınması sosyal fobi şiddetiyle doğru orantılıdır (Demir ve diğerleri, 1999).

6.7. Çocuklar İçin Sosyal Fobi ve Kaygı Envanteri-Revize (SASC-R)

Ölçek çocukların sosyal kaygı deneyimlerini değerlendirmektedir. Etkinlik tercihlerini ve sosyal tercihleri yansıtan 18 tanımlayıcı ifade ve 4 doldurma maddesinden oluşmaktadır. Bu 4 madde puanlamaya katılmaz. Yabancı kaynaklarda ‘Social Anxiety Scale for Children (SASC-R)’ olarak geçmektedir. Üç alt ölçek bulunur. Bunlar; olumsuz değerlendirilme korkusu, kaçınma ve huzursuzluktur (Sanna ve diğerleri, 2009).

6.8. Ergenler İçin Sosyal Kaygı Ölçeği

Yabancı kaynaklarda ‘Social Anxiety for Adolescents (SAS-A)’ olarak geçmektedir. SASC-R’nin ergenlere uyarlanmış halidir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Aydın ve Tekinsay-Sütçü, 2007).

6.9. Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği

Soykan ve arkadaşları Türkçe versiyonunu oluşturmuştur (Soykan ve diğerleri, 2003). Ölçek sosyal durumlardaki kaçınma ve kaygı şiddetini belirtmektedir. 24 maddelik likert tip bir ölçektir. Klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Ölçek sonucunda şiddeti gösteren 6 alt ölçek puanı elde edilir. Bunlar; sosyal durumlarda yaşanan kaygı, performans gerektiren durumlarda yaşanan kaygı, sosyal ortamlarda yaşanan kaçınma, performans gerektiren ortamlarda kaçınma, toplam kaygı şiddeti ve toplam kaçınma şiddetidir.

7. SONUÇ

Anksiyete bozuklukları, yaşam boyu sıklığı en yaygın olan çocukluk çağı psikopatolojilerindedir. Patogenezi, biyolojik faktörler, çevresel etkiler ve psikolojik mekanizmaların etkileşimini içerir. Kronikleşebilen (Craske ve diğerleri, 2017) ve dünya çapında engelliliğin yüksek olduğu bozukluklardandır (Baxter ve diğerleri, 2014). Anksiyete bozukluklarının özellikle çocuk ve ergen popülasyonunda erken tanımak ve tedavi etmek önemlidir.

Çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozukluklarında en kapsamlı değerlendirmeyi yapmak ve en iyi şekilde anlamak için farklı veri kaynaklarından bilgi toplamak önemlidir. Anksiyete bozukluklarının doğası gereği olabilecek kaçınma eyleminden ötürü klinik ortamlarda olduğu kadar klinik olmayan ortamlarda da kullanılacak değerlendirme araçlarına ihtiyaç vardır. Tanı kriterlerinde olan değişimleri de içine alacak, güncel ve efektif değerlendirme araçlarının geliştirilmeye ihtiyacı vardır.

KAYNAKÇA

- American Psychiatric Association (APA). (2013). DSM-V diagnostic classification. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification>.
- Aydın, A. ve Tekinsav-Sütçü, S. (2007). Ergenler için sosyal kaygı ölçeğinin (ESKÖ) geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 14(2);79-89.
- Baxter, AJ., Scott, KM., Vos, T. & Whiteford, HA. (2013) Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*.43(5);897– 910. <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>.
- Baxter, AJ., Vos T., Scott, KM., Ferrari, AJ. & Whiteford, HA. (2014). The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med*. 44(11);2363– 2374. <https://doi.org/10.1017/S0033291713003243>.
- Becker, KD., Chorpita, BF., Daleiden, EL. (2011). Improvement in symptoms versus functioning: How do our best treatments measure up? *Administration and Policy in Mental Health*. 38(6); 440-458. <https://doi.org/10.1007/s10488-010-0332-x>.
- Birmaher, B., Khetarpal, S., Brent, D., Cully, M, Balach, L. et al. (1997). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 36(4);545-553. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00018>.
- Birmaher, B., Arbelaez, C & Brent, D. (2002). Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 11(3);619-637. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(02\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(02)00011-1).
- Brady, EU. & Kendall, PC. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull*.111(2);244-255. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.2.244>.
- Brière, FN., Yale-Soulière, G., Gonzalez-Sicilia, D., Harbec, M., Morizot, J., Janosz, M. & Pagani, LS. (2018). Prospective associations between sport participation and psychological adjustment in adolescents. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 72(7);575-581. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-20965>.

- Chorpita, BF., Plummer, CM. & Moffitt, CE. (2000). Relations of tripartite dimensions of emotion to childhood anxiety and mood disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 28; 299–310.
- Craske, MG, Stein, MB., Eley TC., Milad, MR., Holmes, A. (2017). Wittchen HU. Correction: anxiety disorders. *Nat.Rev.Dis.Primers*. 3(1):1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.100>.
- De Ross, RL., Gullone, E. & Chorpita BF. (2002). The Revised Child Anxiety and Depression Scale: A Psychometric Investigation with Australian Youth. *Behaviour Change*. 19(2); 90-101. <https://doi.org/10.1375/bech.19.2.90>.
- Demir, T., Eralp-Demir, D., Özmen, E. ve Uysal, Ö. (1999). Çapa çocuk ve ergenler için sosyal fobi ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. *Düşünen adam*, 12(4), 23-30.
- Dickson, SJ., Kuhnert, RL., Lavell, CH. Et al. (2022). Impact of Psychotherapy for Children and Adolescents with Anxiety Disorders on Global and Domain-Specific Functioning: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 25;720-736. <https://doi.org/10.1007/s10567-022-00402-7>.
- Emslie, GJ. (2008). Pediatric anxiety – underrecognized and undertreated. *N Engl J Med*. 359 (26);2835–2836. <https://doi.org/10.1056/NEJMe0809401>.
- Ercan, ES., Polanczyk, G., Ardic, UA., Yuce, D., Karacetin, G. et al. (2019). The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nordic Journal of Psychiatry*. 73(2);132-140. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1574892>.
- Görker, I., Korkmazlar, Ü., Durukan, M., Aydoğdu, A. (2004). Çocuk ve ergen psikiyatri kliniğine başvuran ergenlerde belirti ve tanı dağılımı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 7(2);103-110.
- Görmez, V., Kılınçaslan, A., Örengül, AC., Ebesutani, C., Kaya, İ. (2017). Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale- Child Version in a clinical sample. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 27(1);84-92. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1297494>.

- Hettema, JM., Neale, MC. & Kendler, KS. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*.158;1568– 1578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D. et al. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K- SADS-L): initialreliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 36;980-988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Axelson, D. et al. (2016) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children: Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) DSM-5 November 2016 Working draft. *New Haven, Yale University, Child and Adolescent Research and Education*.
- Keller, MB., Lavori, PW., Wunder, J. et al. (1992). Chronic course of anxiety disorders in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 31(4);595–599. <https://doi.org/10.1097/00004583-199207000-00003>.
- Kessler, RC., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, KR. et al. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 62 (6);593-602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>.
- Masi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Poli, P., Bertini, N. et al. (2004). Generalized anxiety disorder in referred children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 43(6);752-760. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000121065.29744.d3>.
- McGrath, LM., Weill, S., Robinson, EB., Macrae, R. & Smoller, JW. (2012). Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Dev Psychopathol*.24(4);1179– 1193. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000636>.
- McLean, CP., Asnaani, A., Litz, BT. & Hofmann, SG. (2011) Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*.45;1027– 1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.006>.

- Merikangas, KR., He, JP., Burstein, M., Swanson, SA., Avenevoli, S. et al. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.49(10);980-989. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2010.05.017>.
- Muris, P., Luermans, J., Merckelbach, E., Mayer, R. (2000). Danger is lurking everywhere: the relation between anxiety and threat perception abnormalities in normal children. *J.Behav.Ther.Exp.Psychiatry*. 31;123–136. [https://doi.org/10.1016/S0005-7916\(00\)00016-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7916(00)00016-1).
- Racine, N., McArthur, BA., Cooke, JE., Eirich, R., Zhu, J. et al. (2021). Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*.175(11);1142-1150.<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2482>.
- Rapee, RM., Bogels, SM., van der Sluis, CM., Craske, MG., Ollendick, T. (2012). Annual research review: Conceptualising functional impairment in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.53;454-468. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02479.x>.
- Reinelt, E., Aldinger, M., Stopsack, M., Schwahn, C., John, et al. (2014). High social support buffers the effects of 5-HTTLPR genotypes within social anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 264, 433– 439. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0481-5>.
- Reynolds, CR. (1981). Long-term stability of Scores on the Revised-Children’s Manifest Anxiety Scale. *Perceptual and Motor Skills*.53(3);702. <https://doi.org/10.2466/pms.1981.53.3.702>.
- Rockhill, C., Kodish, I., DiBattisto, C., Macias, M., Varley, C. et al. (2010). Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 40(4);66-99. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2010.02.002>.
- Sanna, K., Rachel, PW., Hanna, E., Tuula, H., Leena, J. et al (2009). Psychometric evaluation of social phobia and anxiety inventory for children (SPAI-C) and social anxiety scale for children-revised (SASC-R). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 18;116-124. <https://doi.org/10.1007/s00787-008-0712-x>.

- Schiele, MA. and Domschke, K. (2018), Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior*, 17: e12423. <https://doi.org/10.1111/gbb.12423>.
- Soykan, Ç., Özgüven, HD. & Gençöz, T. (2003). Liebowitz Social Anxiety Scale: The Turkish Version. *Psychological Reports*. 93(3);1059–1069. <https://doi.org/10.2466/pr0.2003.93.3f.1059>.
- Spielberger, CD, Gorsuchrl, LE., Lushene, RE. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto Consulting Psychologist Press*.
- Vieland, VJ., Goodman, DW., Chapman, T. & Fyer, AJ. (1996) New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet*. 67; 147– 153. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960409\)67:2<147:aid-ajmg>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960409)67:2<147:aid-ajmg>3.0.CO;2-P).

BÖLÜM 11

DUYGUSAL ÖZGÜRLEŞME TEKNİĞİNİN AĞRI, UYKU SORUNLARI VE ANKSİYETE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Serap ÇETİNKAYA ÖZDEMİR¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212982>

¹ Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye. serapc@sakarya.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7706-4748

GİRİŞ

Duygusal özgürleşme tekniği, geleneksel Çin tıbbındaki temel ilkelerden türetilmiştir (Harbottle, 2019). Bilişsel bir ifadeyi belirtme ile akupresür noktalarına somatik vuruşları birleştiren duygusal özgürleşme tekniğinin fiziksel ve psikolojik semptomların azaltılmasına katkı sağladığı belirtilmektedir (Warrier ve ark., 2019; Stapleton ve ark., 2022). Bu teknik, fiziksel problemler için kullanıldığında, semptomlarla ilişkili duygusal anıları serbest bırakarak vücutta doğru enerji akışını sağlar ve vücudun stress yanıtı azaltır (Church, 2012).

Son yıllarda duygusal özgürleşme tekniğinin ağrı, uyku sorunları ve anksiyete üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir (Harbottle, 2019; Stapleton ve ark., 2022; Wahyuni ve ark., 2022; Lisarni ve ark., 2022; Safitri ve ark., 2021; Okut ve ark., 2022). Bu bölümde amaç; duygusal özgürleşme tekniğinin ağrı, uyku sorunları ve anksiyete üzerinde etkisini değerlendirmektir.

DUYGUSAL ÖZGÜRLEŞME TEKNİĞİ

Duygusal özgürleşme tekniği, bir enerji ve/veya psiko-duygusal tamamlayıcı sağlık uygulamasıdır (Church ve Nelms, 2016; Rancour, 2017; Cihan, 2020; Hart, 2022). Enerji psikolojisinde yeni bir terapötik teknik olan duygusal özgürleşme tekniği; bilişsel bir ifadeyi belirtme ile akupresür noktalarına somatik vuruşları birleştirir (Stapleton ve ark., 2022). Bireyler çeşitli psikolojik ve fiziksel sağlık sorunları hakkında yüksek sesle gerçekleri ve olumlamaları söylerken bedenlerindeki meridyen noktalarını parmak uçları ile uyarırlar (Church ve Nelms, 2016; Rancour, 2017; Cihan, 2020; Hart, 2022). 1980'li yıllarda geleneksel Çin tıbbı temel alınarak keşfedilen bu uygulama, bireyin zihin ve vücut yapısını bir bütün olarak kabul etmektedir. Geleneksel Çin tıbbındaki temel ilkelerden türetilmiştir. Bu teknik maruz bırakma, bilişsel ve diğer geleneksel psikoterapi unsurlarını içermektedir (Harbottle, 2019).

Duygusal özgürleşme tekniği, duygu odaklı bir terapi tekniğidir (Cihan, 2020). Duygular ile hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır (Church, 2012). Duygular ifade edilmediğinde vücutta enerji blokajları oluşur. Vücutta oluşan enerji blokajlarına bağlı enerji akışı doğru bir şekilde gerçekleşmeyebilir. Böylece fiziksel ve ruhsal sorunlar meydana gelebilir (Cihan, 2020).

Duygusal özgürleşme tekniği, psikolojik ve fiziksel semptomların giderilmesine yönelik klinik bir prosedür olarak tanımlanmaktadır (Warrier ve ark., 2019). Bu tekniğin; stres, travma sonrası stres bozukluğu, kilo verme, fobiler, kaygı, depresyon, astım, fibromiyalji, kanser, donuk omuz, ağrı, nöbet, anksiyete ve uykusuzluk gibi çeşitli fiziksel ve psikolojik durumları iyileştirebileceği belirtilmektedir (Church ve Nelms, 2016; Rancour, 2017; Harbottle, 2019; Warrier ve ark., 2019; Niken ve ark., 2020; Hart, 2022). Duygusal özgürleşme tekniği, bireyin duygusal dünyasında bozulmaya neden olan olay ve durumlara değinir (Cihan, 2020). Bu teknik, fiziksel problemler için kullanıldığında, semptomlarla ilişkili duygusal anıları serbest bırakır. Böylece vücudun stress yanıtı azalır ve vücudun iyileşme şansı artar. Yani enerji blokajları somatik vuruşlarla açılarak vücutta enerji akışı daha doğru şekilde sağlanır olumsuz duygular yerini olumlu duygulara bırakır (Church, 2012).

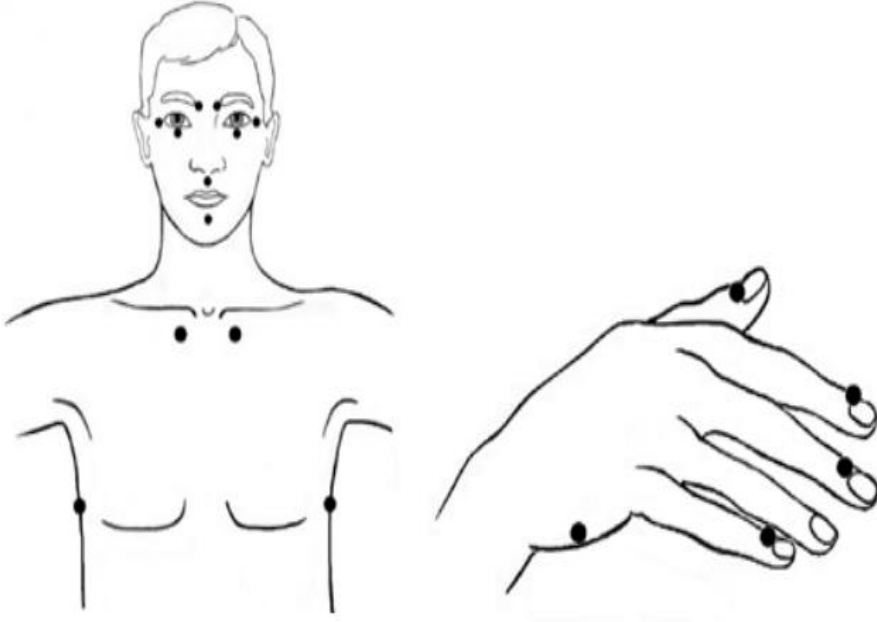
Duygusal özgürleşme tekniği öğrenmesi ve kendi kendine uygulaması kolay olan bütünsel bir uygulamadır (Rancour, 2017; Blacher, 2023). Kendi kendine uygulanabilen tekniğin, diğer tedavi ve rehabilitasyon programlarını tamamladığı belirtilmektedir (Brattberg, 2008). Duygusal özgürleşme tekniği, aynı zamanda terapötik olarak gruplar halinde de uygulanabilir (Harbottle, 2019). Bu teknik kişilerin kendileri ve çevreleri hakkında farkındalık kazanmalarına katkı sağlamaktadır (Altuntaş ve Düzgüner, 2020). Duygusal özgürleşme tekniği; hastanelerde, spor salonlarında, psikoterapi kliniklerinde ve iş koçluğu uygulamalarında uygulanmaktadır (Church, 2012). Günümüzde doktor, hemşire ve terapist tarafından uygulanabilir (Cihan, 2020).

VÜCUTTAKI MERİDYEN NOKTALARI

Şekil 1’de duygusal özgürleşme tekniği meridyen noktaları verilmiştir.

Duygusal özgürleşme tekniğinin rutininde kullanılan ilk vuruş noktası Karate kesme noktasıdır (Şekil 2). Karate kesme noktası elin etli dış kısmında yer almaktadır ve karatede darbe indirmek için kullanılmaktadır. Karate kesme noktası, karşı elin diğer dört parmağının ucu ile somatik vuruşlar ile uyarılır ve bu aşamada onaylama ve olumlama üç kez vurgulanarak tekrarlanır. Daha sonra diğer meridyen noktaları parmak uçları ile uyarılır. İlk iki parmak ucuyla yüzde bulunan meridyen noktalarına sırası ile somatik vuruşlar yapılır (Şekil

3). Her noktaya yedi kez ard arda vurulmalıdır (Vuruş sayısı yediden birkaç fazla ya da az olabilir). Fakat vuruşların sert bir şekilde yapılmaması gerekir. Baskın olan veya olmayan el ile vücudun sağ veya sol tarafına hafifçe vurulabilir.



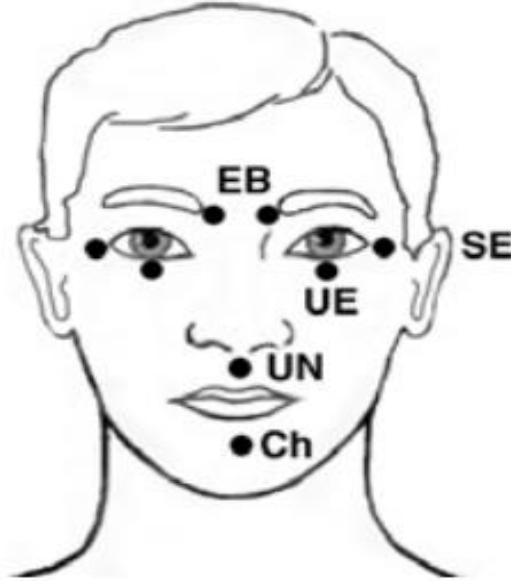
Şekil 1. Duygusal özgürleşme tekniği meridyen noktaları
(Church, 2012)



Şekil 2. Karate Kesme Noktası
(Church, 2012)

Önce yüzde bulunan meridyen uç noktalarına dokunulmalıdır. Bunlar:

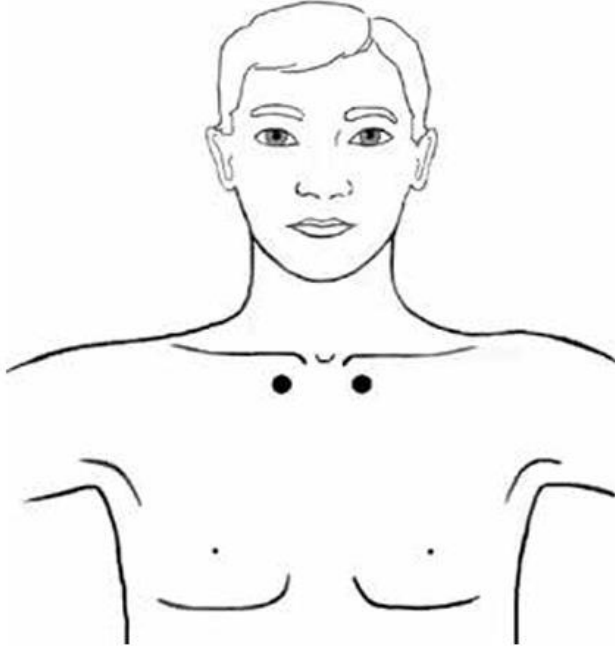
- 1 (EB): kaşın başlangıcı
- 2 (SE): göz yuvasının dış kenarı
- 3 (UE): gözbebeğinin altındaki göz yuvasının kemikli çıkıntısı
- 4 (UN): burun altı
- 5 (Ch): alt dudak ile çene arası



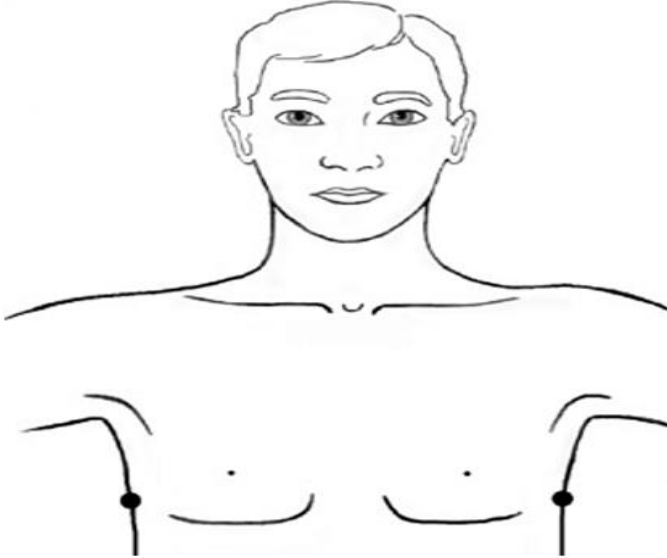
Şekil 3. Yüzde bulunan meridyen uç noktaları

(Church, 2012)

Yüzde bulunan meridyen uç noktaları uyarıldıktan sonra köprücük kemiği noktaları uyarılmalıdır. Bu noktanın belirlenmesi için köprücük kemiği arasındaki çentiğe bir parmak yerleştirilmelidir. Ardından parmak yaklaşık bir inç aşağı hareket ettirilir ve göğüs kemiğindeki boşluk hissedilir. Daha sonra parmak bir inç kadar sağ ve sol yana kaydırılır ve köprücük kemiğinin altında derin bir oyuk bulunur. Bu iki nokta somatik vuruşlar ile uyarılmalıdır (Şekil 4).



Şekil 4. Köprücük kemiği meridyen noktası
(Church, 2012)



Şekil 5. Koltuk altı meridyen noktası
(Church, 2012)

Koltuk altı meridyen noktası, koltuk altından yaklaşık dört inç aşağıda yer almaktadır. Karşı elin dört parmağı ile bu noktaya vuruşlar yapılarak uyarılmalıdır (Şekil 5) (Church, 2012).

DUYGUSAL ÖZGÜRLEŞME TEKNİĞİNİN AĞRI, UYKU SORUNLARI VE ANKSİYETE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Ağrı

Ağrı, hastalıkların en yaygın semptomudur. Vücudun zararlı uyaranlara karşı verdiği tepkidir (Świeboda ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda duygusal özgürleşme tekniğinin ağrı üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir (Church ve Nelms, 2016; Harbottle, 2019; Stapleton ve ark., 2022). Duygusal özgürleşme tekniğinin medial prefrontal korteks ile posterior singulat korteks ve talamustaki iki taraflı gri madde alanları arasındaki bağlantıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Yani bu tekniğin ağrının modüle edilmesi ile ilişkili olan alanları etkilediği görülmüştür (Stapleton ve ark., 2022).

Literatürde duygusal özgürleşme tekniğinin fibromiyalji, donuk omuz, kanser ve gerilim tipi ağrılarda kullanılabileceği belirtilmektedir (Hakam ve ark., 2010; Church ve Nelms, 2016; Benor, ve ark., 2017; Niken ve ark., 2020; Padmapriya ve Jenifer, 2020). Kronik ağrısı olan (kronik yorgunluk sendromu/fibromiyalji) hastalara altı hafta boyunca göz hareketleriyle duyarsızlaştırma, yeniden işleme ve duygusal özgürleşme tekniği uygulanmıştır. Hastaların ağrı değerlendirmeleri tedaviden önce, tedavi sırasında, tedaviden bir ve üç ay sonra tamamlanmıştır. Deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında deney grubunda ağrı şiddetinde azalma olduğu belirlenmiştir (Benor ve ark., 2017). Donuk omzu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara 30 dakikalık duygusal özgürleşme tekniği uygulanmıştır. Bu tekniğin ağrıları azalttığı saptanmıştır (Church ve Nelms, 2016). Hakam ve ark. nin (2010) çalışmasında, kanserli gruba beş gün boyunca her gün 5-10 dakika analjezik uygulandıktan sonra manevi duygusal özgürleşme tekniği uygulanmıştır. Bu girişim sonrası hastaların ağrıların azaldığı belirlenmiştir. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda bu tekniğin ağrı epizotlarının sıklığını ve yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Bougea ve ark., 2013).

Literatür incelendiğinde duygusal özgürleşme tekniğinin çeşitli hastalıklara bağlı gelişen ağrı şiddetini, epizotlarının sıklığını ve ağrı etkileşimini azalttığı bildirilmiştir (Bougea ve ark., 2013; Stapleton ve ark., 2022). Duygusal özgürleşme tekniğinin farklı hastalıklarda gelişen ağrılar üzerindeki etkilerini belirlemek için iyi körlenmiş, geniş örneklemlili ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Uyku Sorunları

Uyku sorunları fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarının gelişimine yol açarak bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (Souilm ve ark., 2022). Uyku sorunları çeşitli hastalıklara ve sorunlara bağlı olarak gelişebilir (Tang ve ark., 2023; Tambunan ve ark., 2023).

Uyku sorunlarının azaltılmasında son yıllarda duygusal özgürleşme tekniğinin etkili olduğu öne sürülmüştür (Wahyuni ve ark., 2022; Lisarni ve ark., 2022; Tang e ve ark., 2023). Duygusal özgürleşme tekniği ile akupresür noktalarına hafifçe vurulmasının, sinir ve endokrin sistemini uyarak hastaların gevşemelerini ve uykuya dalmalarını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Wahyuni ve ark., 2022). Yapılan bir çalışmada son dönem böbrek yetersizliği olan ve hemodiyalize giren hastalar deney ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmışlardır. Deney grubundaki hastalara 12 hafta boyunca duygusal özgürleşme tekniği uygulanmıştır. Bu tekniğin uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Tang ve ark., 2023). Kanser hastaları da sıklıkla uyku sorunları yaşamaktadır. Manevi duygusal özgürleşme tekniğinin kanser hastalarının uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Lisarni ve ark., 2022). İnmesi ve uyku sorunu olan hastalarda da manevi duygusal özgürleşme tekniğinin uyku kalitesini artırdığı belirtilmektedir (Wahyuni ve ark., 2022). Geriatrik bir popülasyon üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada, duygusal özgürleşme tekniğinin yaşlı bireylerin uyku kaliteleri için yararlı olduğu bildirilmiştir (Souilm ve ark., 2022). Tambunan ve ark. nın (2023) çalışmasında da COVID-19 ile enfekte olan bireylerde ortaya çıkan uykusuzluğu duygusal özgürleşme tekniğinin azalttığı belirlenmiştir.

Literatür incelendiğinde duygusal özgürleşme tekniğinin bireylerin uyku sorunlarını azaltarak uyku kalitelerini artırdığı görülse de bu konuda sınırlı

sayıda çalışmanın yapıldığı belirlenmiştir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmaların artırılması ve farklı hasta grupları üzerinde yapılması önerilir.

Anksiyete

Duygusal özgürleşme tekniği, anksiyete ile başa çıkmak için kullanılan farmakolojik olmayan bir yöntemdir (Safitri ve ark., 2021). Literatürde COVID-19, tip 2 diyabet, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, donuk omuz ve hipertansiyon nedeniyle gelişen anksiyetenin azaltılmasında duygusal özgürleşme tekniğinin etkisi olduğundan bahsedilmektedir (Bougea ve ark., 2013; Church ve Nelms, 2016; Benor ve ark., 2017; Sari ve ark., 2021; Safitri ve ark., 2021; Okut ve ark., 2022).

Yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, sağlık çalışanlarının, hastaların ve öğrencilerin stres, korku, tükenmişlik ve kaygı düzeylerini etkilemiştir (Sari ve ark., 2021; Okut ve ark., 2022; Blacher, 2023). Sağlık çalışanlarının COVID-19 ile enfekte hastalarla çalışmaları fiziksel strese yol açmıştır. Vardiyalı çalışma, uzun çalışma saatleri, iş yükü artışı, COVID-19 nedeniyle ölümlerin artması ve ölümlerle baş etme durumları sağlık çalışanlarında tükenmişlik, kaygı, korku ve depresyona neden olmuştur (Blacher, 2023). Acil servis hemşireleri üzerinde yapılan bir çalışmada, duygusal özgürleşme tekniği seanslarının COVID-19 kaygı ve korku düzeylerini azalttığı ve baş etmeyi artırdığı görülmüştür (Okut ve ark., 2022). Covid-19 ile enfekte hastalara bakım veren hemşireler üzerinde yapılan farklı bir çalışmada, tek bir çevrimiçi grup duygusal özgürleşme seansının, hemşirelerin stres, kaygı ve tükenmişlik düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (Dincer ve Inangil, 2021). COVID-19 pandemisi, sağlık çalışanların da olduğu gibi tip 2 diyabetli hastalarda da anksiyeteye neden olmuştur. Diyabetli hastalarda uygulanan duygusal özgürleşme tekniğinin anksiyete düzeyini ve psikolojik iyilik halini etkilediği görülmüştür (Sari ve ark., 2021).

Göz hareketi duyarsızlaştırma, yeniden işleme ve duygusal özgürleşme tekniğinden elde edilen bütüncül yaklaşımın tek başına standart tıbbi bakıma kıyasla kronik yorgunluk sendromu/ fibromiyaljisi olan hastalarda anksiyete için umut verici bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Benor ve ark., 2017).

Church ve Nelms'in (2016), donuk omzu olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada duygusal özgürleşme tekniğinin anksiyeteyi azalttığı belirlenmiştir.

Hipertansiyon kronik bir sağlık sorunudur. Özellikle yaşlılıkta uzun bir tedavi gerektirmesi sebebiyle anksiyeteye neden olabilir. Anksiyetesi olan hipertansiyonlu hastalar, tedavi ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Deney grubuna duygusal özgürleşme tekniği uygulanmıştır. Deney grubundaki hipertansiyonu olan bireylerin kontrol grubuna göre kaygı düzeylerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (Safitri ve ark., 2021).

Literatür incelendiğinde; anksiyetenin azaltılmasında duygusal özgürleşme tekniğinin önemli olduğu vurgulansa da etkinliğini ortaya koyabilecek çok fazla sayıda iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Duygusal özgürleşme tekniğinin basit, uygulanabilir olması, herhangi bir yan etkisinin olmaması, hızlı sonuç vermesi ve etkili bir hemşirelik girişimi olarak görülmesi nedeniyle ağrı, uyku problemleri ve anksiyetenin azaltılmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır (Vural ve Aslan, 2018; Harbottle, 2019; Warriier, 2019; Padmapriya ve Jenifer, 2020). Ayrıca bu tekniğin yaşam kalitesini iyileştirmek için önemli bir potansiyel olduğu bildirilmektedir (Warriier ve ark., 2019; Stapleton ve ark., 2022). Fakat olumlu etkilerine rağmen duygusal özgürleşme tekniğinin etkinliğini ortaya koyabilecek çok sayıda iyi dizayn edilmiş ve iyi körülenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Altuntaş, S., Düzgüner, S. (2020). Duygusal özgürleşme tekniği (eft) ile destek alan kadınlarda bireysel, sosyal ve manevi değişim üzerine nitel bir araştırma. *Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*. 61(2):453-492.
- Benor, D., Rossiter-Thornton, J., Toussaint, L. (2017). A randomized, controlled trial of wholistic hybrid derived from eye movement desensitization and reprocessing and emotional freedom technique (WHEE) for self-treatment of pain, depression, and anxiety in chronic pain patients. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 22(2):268-277.
- Blacher, S. (2023). Emotional freedom technique (EFT): Tap to relieve stress and burnout. *Journal of Interprofessional Education & Practice* 30: 100599.
- Bougea, A. M., Spandideas, N., Alexopoulos, E. C., Thomaidis, T., Chrousos, G. P., Darviri, C. (2013). Effect of the emotional freedom technique on perceived stress, quality of life, and cortisol salivary levels in tension-type headache sufferers: a randomized controlled trial. *Explore*. 9(2): 91-99.
- Brattberg, G. (2008). Self-administered EFT in individuals with fibromyalgia: a randomized trial. *Integrative Medicine*. 7(4):30-35.
- Church, D. (2012). EFT Mini-Manual. http://www.eftuniverse.com/images/pdf_files/EFTMiniManual.pdf (Erişim tarihi: 06.06.2023)
- Church, D., Nelms, J. (2016). Pain, range of motion, and psychological symptoms in a population with frozen shoulder: A randomized controlled dismantling study of clinical EFT. *Archives of Scientific Psychology*. 4(1):38.
- Cihan, Y. B. (2020). Emotional freedom technique in cancer patients. *J Cancer Res Forecast*. 3(1):1018.
- Dincer, B., Inangil, D. (2021). The effect of emotional freedom techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *Explore*. 17(2):109–114.
- Hakam, M., Yetti, K., Hariyati, R. T. S. (2010). Spiritual emotional freedom technique intervention to reduce pain in cancer patients. *Makara Journal of Health Research*. 13(2):91-95.

- Harbottle, L. (2019). Potential of emotional freedom techniques to improve mood and quality of life in older adults. *British Journal of Community Nursing*, 24(9):432-435
- Hart, J. (2022). Emotional freedom techniques: tapping acupuncture points and talking to improve health. *Integrative and Complementary Therapies*. 28(5):232-234.
- Lisarni, L., Nauli, F. A., Marthiningsih, M., Huda, N., Pranata, S. (2022). The effectiveness of spiritual emotional freedom technique in improving sleep quality among cancer patients. *International Journal of Nursing and Health Services*. 5(4):334-339.
- Niken, S., Wahyuningsih, W., Prasetyorini, H. (2020). The application of spiritual emotional freedom technique on pain in cancer patients. *Indonesian Journal of Global Health Research*. 2(4):351-358.
- Okut, G., Alpar, Ş. E., Dönmez, E. (2022). The effect of the emotional freedom technique on coronavirus disease 2019 (COVID-19) fear and anxiety levels of nurses working in the emergency department: A randomized controlled study. *Journal of Psychiatric Nursing*. 13(4):269-278.
- Padmapriya, D., Jenifer, B. S. (2020). Effectiveness of emotional freedom technique tapping an acupressure on post-operative pain reduction among post-operative clients. *Drug Invention Today*. 14(6):1046-1050.
- Rancour, P. (2017). The emotional freedom technique: finally, a unifying theory for the practice of holistic nursing, or too good to be true?. *Journal of Holistic Nursing*. 35(4):382-388.
- Safitri, W., Dhamayanti, I. W., Irdianti, M. S., Sari, F. S. (2021). The emotional freedom technique reduces the anxiety of the elderly with hypertension. *Indonesian Journal of Global Health Research*. 3(4): 445-450.
- Sari, R. Y., Muhith, A., Rohmawati, R., Soleha, U., Faizah, I., Afiyah, R. K., Rahman, F. S. (2021). Spiritual emotional freedom technique against anxiety and psychological well-being of type 2 dm patients during the COVID-19 pandemic. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 9(G):260-265.
- Souilm, N., Elsakhy, N. M., Alotaibi, Y. A., Ali, S. A. O. (2022). Effectiveness of emotional freedom techniques (EFT) vs sleep hygiene education group therapy (SHE) in management of sleep disorders among elderly. *Scientific Reports*. 12(1):6521.

- Stapleton, P. B., Baumann, O., O'Keefe, T., Bhuta, S. (2022). Neural changes after emotional freedom techniques treatment for chronic pain sufferers. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 49:101653.
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine. Spec no.1:2-7*.
- Tambunan, M. B., Suwarni, L., Selviana, S. (2023). Effect of emotional freedom techniques on anxiety, depression and insomnia among COVID-19 patients. *International Journal of Public Health Science*. 12(2):545-553.
- Tang, X., Wang, L., Ni, S., Wu, M., Hu, S., Zhang, L. (2023). Feasibility and effect of emotional freedom therapy on sleep quality in patients with end-stage renal disease receiving maintenance hemodialysis: A pilot study. *Geriatric Nursing*. 51:112-120.
- Vural, P. I., Aslan, E. (2018). Duygusal özgürleşme tekniği kapsamı ve uygulama alanları. *Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi*. 2(3):11-25.
- Wahyuni, D., Effendi, Z., Mukarima, Y. (2022). Spiritual emotional freedom technique (seft) reduce sleep disorder. *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences*. 18(SUPP3):115-120.
- Warrier, A. (2018). Effect of EFT tapping on anxiety and quality of life. *Phonix International Journal for Psychology and Social Sciences*. 2(2):53-73.

BÖLÜM 12

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ VE ACİL YAKLAŞIM

Arş. Gör. Mertkan KÖZEN¹
Arş. Gör. Kardelen KÖZEN²
Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212993>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
mertkankzn@gmail.com, Orcid ID:0000-0002-7778-593X

² Ordu Üniversitesi, Tıp fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
1808kardelen@gmail.com, Orcid ID: 0009-0000-1413-5342

³ Ordu Üniversitesi, Tıp fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
dr.i.caltekin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3973-0655

1. KARBONMONOKSİT İNTOKSİKASYONLARI

1.1. GİRİŞ

Karbon monoksit (CO), karbonlu malzemenin eksik yanması sonucu oluşan renksiz, kokusuz bir gazdır. CO zehirlenmesi olan hastalarda klinik tablo baş ağrısı ve baş dönmesinden koma ve ölüme kadar değişir (Rose ve ark, 2017).

CO, yanan organik bileşiklerin bir yan ürünü olarak oluşur. CO, yakıtların eksik yanmasından üretilir. Potansiyel CO kaynakları şunları içerir:

- Yangınlardan duman inhalasyonu
- Kötü çalışan ısıtma sistemleri
- Uygun olmayan şekilde havalandırılmış yakıt yakan cihazlar (örneğin, gazyağı ısıtıcıları, kömür ızgaraları, kamp sobaları, benzinle çalışan elektrik jeneratörleri (Hampson ve Dunn, 2015))
- İyi havalandırılmayan alanlarda çalışan motorlu taşıtlar (örn. buz pistleri, depolar, otoparklar, çalışır durumda bırakılan anahtarsız arabalar, kar birikintisi nedeniyle tıkanmış egzoz borusu)
- Açık havada motorlu tekne egzozuna maruz kalma
- Bitişik binalara ve evlere sızabilen büyük miktarlarda CO üreten yer altı elektrik kablosu yangınları
- Nargile kullanımı (Retzky, 2017)
- Endüstriyel bir çözücü ve boya sökücünün bir bileşeni olan solunan veya yutulan metilen klorür (diklorometan), hepatik olarak CO'e metabolize olur ve ortamdaki CO yokluğunda CO toksisitesine neden olur.

1.2. PATOFİZYOLOJİ

CO zehirlenmesi, oksijen sunumunun ve kullanımının bozulmasına ve ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. CO, pulmoner kapiller membran boyunca hızla difüze olur. Eliminasyon, oksijenasyon derecesine ve daha az ölçüde dakika ventilasyonuna bağlıdır.

- **Bozulmuş oksijen iletimi** → CO, hemin (ve diğer porfirinlerin) demir kısmına, karboksihemoglobini (COHb) oluşturan oksijenin yaklaşık 240 katı afinite ile bağlanır. Bu, hemoglobindeki diğer üç oksijen bağlama bölgesinin oksijeni periferel dokulara boşaltma yeteneğini büyük ölçüde azaltan allosterik bir değişikliği indükler. Bu, oksihemoglobin ayrışma eğrisinde bir deformasyona ve sola kaymaya neden olur ve doku oksijen iletimindeki bozulmayı şiddetlendirir. Karboksihemoglobininin derecesi, ortamdaki nispi CO ve oksijen miktarlarının, maruz kalma süresinin ve dakika ventilasyonunun bir fonksiyonudur.
- **Bozulmuş oksijen kullanımı** → CO'nun yaklaşık yüzde 10 ile 15'i damar dışındadır ve miyogloblin, sitokromlar ve NADPH redüktaz gibi moleküllere bağlıdır, bu da mitokondriyal seviyede oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur. Bu moleküllere bağlı CO'nun yarı ömrü COHb' ninkinden daha uzundur. Bu hemogloblin aracılı olmayan etkilerin önemi en iyi kalpte belgelenmiştir, burada CO' ya bağlı mitokondriyal disfonksiyon, yeterli oksijen verilmesine rağmen miyokardın beslenmesini bozabilir (Tritapepe ve ark, 1998).

CO ayrıca sitokrom oksidazı siyanüre benzer bir şekilde inaktive eder. Duman inhalasyonunu takiben hastalarda CO ve siyanür zehirlenmesi eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir ve bunların oksijen taşınması ve kullanımını üzerindeki birleşik etkileri sinerjik görünmektedir (Norris, Moore, ve Hume, 1986).

- **Reaktif oksijen türleri** → CO, muhtemelen lipid peroksidasyonuna ve nörolojik hasara katkıda bulunan süperoksit oluşumuna ve oksidatif strese neden olur (Hampson ve Dunn, 2015).

1.3. KLİNİK BULGULAR

CO zehirlenmesinin klinik bulguları oldukça değişkendir ve spesifik değildir. Hafif veya orta derecede CO-intoksikasyonu olan hastalar sıklıkla non-spesifik semptomlar gösterirler ve akut viral sendromlarla karıştırılabilirler. Mevcut semptomlara ek olarak, bilinç bulanıklığı varlığı veya yokluğu hiperbarik oksijen (HBO) ihtiyacının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Kao & Nañagas, 2004).

Ölümcül olmayan, kasıtsız, yangınla ilgili olmayan maruz kalmalar için, en yaygın semptom baş ağrısı (% 37), ardından baş dönmesi (% 18) ve mide bulantısı (% 17) gelmektedir. Bununla birlikte, kış aylarında, özellikle hastanın CO maruziyeti ile uyumlu bir öyküsü olduğunda ve bir grup veya hanede birden fazla hasta benzer şikayetlerle başvurduğunda, aşağıdaki belirtilerden herhangi biri şüphe uyandırmalıdır:

- Halsizlik, grip benzeri semptomlar, yorgunluk
- Eforla dispne
- Göğüs ağrısı, çarpıntı
- Letarji
- Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
- Depresyon
- Dürtüsellik
- Dikkat dağınıklığı
- Halüsinasyon, konfabulasyon
- Çalkalama
- Mide bulantısı, kusma, ishal
- Karın ağrısı
- Baş ağrısı, uyuşukluk
- Baş dönmesi, halsizlik, karışıklık
- Görme bozukluğu, senkop, nöbet
- Gaita ve idrar inkontinansı
- Hafıza ve yürüme bozuklukları
- Tuhaf nörolojik semptomlar, koma

Kronik maruz kalma yukarıdaki semptomları üretmekle birlikte; kronik CO maruziyeti olan hastalar, bilinç kaybı, kademeli olarak başlayan nöropsikiyatrik semptomlar veya basitçe yakın zamanda bilişsel yetenekte bozulma ile başvurabilirler (Control ve Prevention, 2005).

1.4. FİZİK MUAYENE

Fizik muayenenin değeri sınırlıdır. Solunum yaralanması veya yanıklar, klinisyeni her zaman CO maruziyeti olasılığına karşı uyarmalıdır.

Hayati belirtiler aşağıdakileri içerebilir:

- Taşikardi
- Hipertansiyon veya hipotansiyon
- Yüksek ateş
- Belirgin takipne (nadir; şiddetli zehirlenme genellikle hafif veya hiç takipne ile ilişkili değildir)
- Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem

Kiraz kırmızısı oral mukozanın klasik olarak öne sürülen bulgusu yaşayan hastalarda nadir görülür (Hampson, Piantadosi, Thom ve Weaver, 2012).

Oftalmolojik bulgular aşağıdakileri içerir:

- Retina kanamaları
- Parlak kırmızı retinal damarlar (hassas bir erken işaret)
- Papil ödem
- Homonim hemianopsi

Nörolojik ve/veya nöropsikiyatrik bulgular şunları içerebilir;

- Hafıza bozukluğu (en yaygın), amnestik konfabulasyon durumlarıyla retrograd ve ileriye dönük amnezi
- Duygusal değişkenlik, bozulmuş muhakeme ve azalmış bilişsel yetenek
- Uyuşukluk, koma, yürüme bozukluğu, hareket bozuklukları ve katılık
- Canlı refleksler, apraksi, agnozi, tik bozuklukları, işitme ve vestibüler disfonksiyon, körlük, psikoz

Şiddetli toksisite → CO zehirlenmesi, aşağıdaki bulgulardan herhangi birine sahip hastalarda ciddi olarak kabul edilir:

- **Nörolojik;** Nöbetler, senkop, geçici bilinç kaybı veya koma.
- **Metabolik;** Hücresel hipoksi ve sitokrom oksidaz inhibisyonundan kaynaklanan laktik asidoz (derin olabilir).
- **Kardiyovasküler;** Akut miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hasar, ventriküler aritmiler ve pulmoner ödem.

Miyokardiyal iskemi, orta ve şiddetli CO zehirlenmesi olan hastalarda yaygındır ve artan uzun vadeli mortalite ile ilişkilidir. İleri düzey bir merkeze sevk edilen orta veya şiddetli CO zehirlenmesi olan 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tüm vakaların üçte birinde miyokardiyal iskemi (karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler veya yüksek serum kardiyak biyobelirteçleri) kanıtı bulunmuştur (Satran ve ark, 2005).

1.5. TANI

Yangın mağdurlarında, soğuk iklimlerde grip benzeri semptomları olan hastalarda, özellikle birlikte yaşayan diğer kişiler veya evcil hayvanlar da hasta hissediyorsa ve açıklanamayan zihinsel durum değişikliği veya laktik asidozu olan hastalarda CO zehirlenmesinden şüphelenilmelidir.

Arteryel kan gazı; satürasyon değeri normal ya da düşük ölçülebilir. PaO₂ değeri genellikle normaldir. COHb değeri genellikle klinik ciddiyeti göstermemekle birlikte erken dönemde ölçülmesi gerekir. Normal insanlarda %0-3, sigara içen insanlarda ise %10 değerine kadar çıkabilir (Ernst ve Zibrak, 1998).

Elektrokardiyogram (EKG); Tüm şüphe duyulan hastalarda istenmelidir.

Kardiyak biyobelirteçler kardiyak etkilenmeyi göstermede en önemli belirteçtir.

B-HCG; Doğurganlık çağında olan tüm kadınlar için istenmelidir

Hemogram ve Biyokimya; Elektrolit imbalansı, BFT, KCFT, Hb

Görüntüleme; Radyolojik görüntüleme genellikle alternatif bir tanı koymada daha yararlıdır. Bununla birlikte, CO zehirlenmesi spesifik bir radyografik bulgu olan globus pallidus lezyonları ile ilişkilidir. Lezyonlar

genellikle iki taraflı, simetrik ve ciddi toksisitelere daha yaygındır (L. K. Weaver, 2009).

1.6. TEDAVİ ve ACİL YAKLAŞIM

Hastane öncesi bakımda hasta, ortamdaki hemen uzaklaştırılmalı, %100 O₂ başlanmalı, ABC sağlanmalı, IV yol sağlanmalı ve kardiyak monitörizasyon ile hastaneye ulaştırılmalıdır.

Yüksek akışlı oksijen → CO zehirlenmesinden şüphelenilen veya doğrulanmış bir hastada, nabız oksimetre veya arteriyel PO₂'den bağımsız olarak, yeniden solunmayan yüz maskesi yoluyla yüksek akışlı (yüzde 100) normobarik oksijen ile ilk tedavi önerilmektedir. CO eliminasyonu, hasta maruziyetten çıkarıldıktan sonra başlar ve neredeyse tamamen pulmoner dolaşım yoluyla hemoglobinin oksijenle yarışmalı bağlanması yoluyla gerçekleşir. Oda havasını soluyan bir hastada COHb'nin yarı ömrü yaklaşık 250 ile 320 dakikadır (Lindell K Weaver, Howe, Hopkins, ve Chan, 2000).

Siddetli toksisitesi veya kritik hastalığı olan hastalara yaklaşım:

ABC → İlk yönetim, hava yolunun, solunumun ve dolaşımın değerlendirilmesi ve stabilize edilmesiyle başlar. Komada olan, mental durumu ağır olan veya solunum çabası yeterli olmayan hastalar geciktirilmeden entübe edilmeli ve yüzde 100 oksijen ile mekanik ventilasyona tabi tutulmalıdır.

Duman inhalasyonu olan hastalar → Yangın veya duman inhalasyonu nedeniyle CO zehirlenmesi yaşayan ve kritik derecede hasta olan hastalarda (örn. koma, nöbet veya metabolik asidoz ve artmış kan laktat konsantrasyonu ile ilişkili hemodinamik bozukluğu olanlar), hızlı bir şekilde solunum güvenliği sağlanmalıdır. Olası siyanür toksisitesini tedavi etmek için hidrosikobalamin önerilmektedir. Siyanür maruziyeti yangınlardan ve duman inhalasyonundan kaynaklanabileceğinden ve klinik sunumda CO ile çakışma olduğundan, doku oksijen kullanımını daha da bozabilen ve hücrel hipoksiyi şiddetlendirebilen eşlik eden siyanür toksisitesini kesin olarak dışlamak zordur. Hidrosikobalamin dozu intravenöz 70 mg/kg'dır (IV; 5 g standart yetişkin dozudur) ve hastada hızlı klinik iyileşme yoksa 10 ile 15 dakika sonra tekrar edilebilir (Roderique, Josef, Feldman, ve Spiess, 2015; Vogel, Sultan, ve Ten Eyck, 1981).

Hiperbarik oksijen tedavisi → Şiddetli CO toksisitesi ile uyumlu semptomları olan hastalarda HBO ile tedavi önerilmektedir.

HBO'yu aşağıdaki durumlarda kullanıyoruz:

- COHb seviyesi > %25
- Hamile bir hastada COHb düzeyi > %15
- Bilinç kaybı
- Şiddetli metabolik asidoz (pH <7.25)
- End organ iskemisi kanıtı (örn. EKG değişiklikleri, yüksek kardiyak biyobelirteçler, solunum yetmezliği, fokal nörolojik defisit veya değişen mental durum)

Karboksihemoglobininin ortadan kaldırılmasını artırmak ve doku oksijenlenmesini iyileştirmek için tedavi mümkün olduğunca erken, ideal olarak altı saat içinde başlarsa HBO en büyük faydayı sağlar (Ziser, Shupak, Halpern, Gozal, ve Melamed, 1984).

1.7. TABURCULUK VE YATIŞ

4-6 saatlik takip sonrası asemptomatik hastalar taburcu edilebilir.

Suicidal bir girişim olmaması eğer olduyorsa psikiyatrik değerlendirme sonrası taburculuğu değerlendirilebilir.

Yatış kriterleri

- 4 saatlik %100 O₂ tedavisi sonrası dirençli semptomlar
- Miyokardiyal iskemi ya da kardiyak instabilite bulgusu
- Nöbetler
- Dirençli metabolik asidoz
- Senkop

1.8. ÖZEL DURUMLAR

Pediatric Grubu – Semptomlar → Küçük çocuklarda CO zehirlenmesinin belirtileri yetişkinlerdekinden daha ince ve nonspesifik olabilir. Bebekler ve küçük çocuklar, CO zehirlenmesinin tek belirtisi olarak

huysuzluk ve beslenme güçlüğü gibi şikayetlerle başvurabilirler. Küçük çocuklar, daha yüksek oksijen kullanımları ve daha yüksek dakika ventilasyonları nedeniyle aynı maruziyeti yaşayan daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre CO zehirlenmesinin belirti ve semptomlarını daha hızlı geliştirebilirler. Buna karşılık, daha büyük çocuklar, baş ağrısı veya mide bulantısı yaşadıklarını sözlü olarak ifade edebildikleri için yetişkinlere benzer semptomlara sahiptir (Rudge, 1993).

Teşhis ve yönetim → Genç yaş, CO zehirlenmesinin tanı ve yönetimini değiştirmez ve hiperbarik oksijen (HBO) tedavi merkezleri genellikle yaşa göre tedaviye yaklaşımlarını değiştirmez.

Hamile hastalar → CO'in fetal hemoglobine bağlı olması ve daha uzun yarılanma ömrü, plasental perfüzyonu önemli ölçüde artıramaması ve hipoksemi ile asidozun fetüs üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle, hamile hastalarda HBO kullanma eşiği daha düşüktür. Kazara CO zehirlenmesini takiben fetal sonuçlara ilişkin prospektif, çok merkezli bir çalışmada, anneleri hafif ile orta derecede CO zehirlenmesi olan in utero CO'ya maruz kalmış 31 bebekte hiçbir fiziksel veya nörodavranışsal eksiklik bulunmadığını bildirilmiştir (Koren ve ark, 1991).

Gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom → Gecikmiş nörolojik sekel (DNS) sendromu, değişken derecelerde bilişsel kusurlar, kişilik değişiklikleri, hareket bozuklukları ve fokal nörolojik kusurları içerir. Önemli ölçüde CO maruziyeti olan hastaların yüzde 15 ile 40'ında DNS oluşur. DNS'nin görünür iyileşmeden 3 ile 240 gün sonra ortaya çıkabildiği, ancak genellikle CO zehirlenmesinden sonraki ilk 20 gün içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (Choi, 1983; Thom ve ark, 1995).

DNS gelişimi, karboksihemoglobin (COHb) seviyeleri ile zayıf bir şekilde ilişkilidir, ancak vakaların çoğunda akut zehirlenme sırasında bilinç kaybı bulunmaktadır. DNS mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen ksantin oksidaz tarafından üretilen reaktif oksijen türleri tarafından lipid peroksidasyonunu içerir (Hardy ve Thom, 1994).

Kazara gerçekleşen CO zehirlenmesi vakalarında bilişsel sekel taraması için hastaların 4-6 hafta süreyle takibe alınması gerekir. Kasıtlı zehirlenmelerde

ise, daha sonra tamamlanmış intihar oranlarının yüksek olması göz önüne bulundurulmalı ve psikiyatrik takip zorunlu tutulmalıdır.

KAYNAKÇA

- Choi, S. (1983). Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Archives of Neurology*, 40(7), 433-435.
- Control, C. f. D., & Prevention. (2005). Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 54(2), 36-39.
- Ernst, A., & Zibrak, J. D. (1998). Carbon monoxide poisoning. *New England journal of medicine*, 339(22), 1603-1608.
- Hampson, N. B., & Dunn, S. L. (2015). Carbon monoxide poisoning from portable electrical generators. *The Journal of emergency medicine*, 49(2), 125-129.
- Hampson, N. B., Piantadosi, C. A., Thom, S. R., & Weaver, L. K. (2012). Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(11), 1095-1101.
- Hardy, K. R., & Thom, S. R. (1994). Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 32(6), 613-629.
- Kao, L. W., & Nañagas, K. A. (2004). Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics*, 22(4), 985-1018.
- Koren, G., Sharav, T., Pastuszak, A., Garrettson, L. K., Hill, K., Samson, I., . . . Dolgin, J. E. (1991). A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reproductive toxicology*, 5(5), 397-403.
- Norris, J. C., Moore, S. J., & Hume, A. S. (1986). Synergistic lethality induced by the combination of carbon monoxide and cyanide. *Toxicology*, 40(2), 121-129.
- Retzky, S. S. (2017). Carbon monoxide poisoning from hookah smoking: an emerging public health problem. *Journal of medical toxicology*, 13(2), 193-194.
- Roderique, J. D., Josef, C. S., Feldman, M. J., & Spiess, B. D. (2015). A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology*, 334, 45-58.
- Rose, J. J., Wang, L., Xu, Q., McTiernan, C. F., Shiva, S., Tejero, J., & Gladwin, M. T. (2017). Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 596-606.

- Rudge, F. (1993). Carbon monoxide poisoning in infants: treatment with hyperbaric oxygen. *Southern medical journal*, 86(3), 334-337.
- Satran, D., Henry, C. R., Adkinson, C., Nicholson, C. I., Bracha, Y., & Henry, T. D. (2005). Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(9), 1513-1516.
- Thom, S. R., Taber, R. L., Mendiguren, I. I., Clark, J. M., Hardy, K. R., & Fisher, A. B. (1995). Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Annals of emergency medicine*, 25(4), 474-480.
- Tritapepe, L., Macchiarelli, G., Rocco, M., Scopinaro, F., Schillaci, O., Martuscelli, E., & Motta, P. M. (1998). Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Critical care medicine*, 26(4), 797-801.
- Vogel, S. N., Sultan, T. R., & Ten Eyck, R. P. (1981). Cyanide poisoning. *Clinical toxicology*, 18(3), 367-383.
- Weaver, L. K. (2009). Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, 360(12), 1217-1225. doi:10.1056/NEJMc0808891
- Weaver, L. K., Howe, S., Hopkins, R., & Chan, K. J. (2000). Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*, 117(3), 801-808.
- Ziser, A., Shupak, A., Halpern, P., Gozal, D., & Melamed, Y. (1984). Delayed hyperbaric oxygen treatment for acute carbon monoxide poisoning. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 289(6450), 960.

BÖLÜM 13

DELİ BAL (GRAYANOTOKSİN) ZEHİRLENMESİ VE ACİL YAKLAŞIM

Arş. Gör. Dr. Yusuf Burak KALAFAT¹

Arş. Gör. Dr. Furkan ELMAS²

Doç. Dr. Ali AYGÜN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213021>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. yburakk52@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-6268-4725

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. dr.felmas@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3806-6246

³ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. dr_aliaygun@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5190-1445

1. GİRİŞ

Bal, antik dönemlerden bu yana tüketim maddesi olarak kullanımı dışında birçok alanda gösterdiği fayda ile vazgeçilmez ürünlerden biri olmuştur. Dünyada bilinen bitki çeşitliliğine paralel birçok farklı tatta bal bulunmaktadır. Bu bitki çeşitliliği sebebiyle balların yararlı etkileri olduğu kadar bilinçsiz tüketimi nedeniyle zararlı etkileri olabileceği de bilinmektedir. İnsanlar tarihsel süreçte bu zararlı etkilerden de kısmen yararlanmaya çalışmışlardır. Karadeniz Bölgesinden Kafkaslara kadar ulaşan bir alanda yetişen *Rhododendrum Ponticum* (orman gülü) olarak isimlendirilen bu bitkinin özlerinden üretilen balın yararlı etkilerinin yanında, ölümcül sonuçlar doğurabilen bir silaha dönüştüğü de olmuştur. Karadeniz insanı, bu özel balın hem yararlı hem de tehlikeli özelliklerinden olabildiğince faydalanmayı öğrenmişlerdir (Gündüz, 2015).

1.1.Tarihçe

Latince adı *Rhododendron* olan orman gülünün yalnızca dünyanın kuzeyinde 850'nin üzerinde türü bulunmaktadır. Avrupa'da Alp Dağları, doğuda Kafkas ve Himalaya Dağları gibi geniş bir alana yayılmışlardır. Toksik etkisi olan birkaç tür baldan [Ericaceae (*Rhododendron*, *Azalea*, *Arbutus*, *Andromeda* ve *Kalmia*); Solanaceae (*Datura*, *Hyoscyamus* ve *Atropa*); Compositae (*Senecio jacobaea* ya da *Kanaryaotu*); Lagonaceae (*Gelseminum*); Ranunculaceae (*Aconitum*)] yalnızca *Rhododendron Poticum* türü Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nde yetişmekte ve çiçeklerinde biriken özleri bala geçmektedir (Gündüz, 2015). Deli Bal veya Tutan Bal olarak bilinen bu bal, *Rhododendron* türüne ait olan grayanotoksin (GTX) içermektedir (Viccellio, 1993).

Deli balın diğer ballara göre daha kırmızı ve kahverengi rengi, keskin bir kokusu vardır. Halk arasında kaynatılması ve uzun süre bekletilmesi sonucunda zehrini kaybedeceğine inanıldığından, zaman içerisinde sütle kaynatılarak üstte oluşan köpüğü atılmak suretiyle kullanımı görülmektedir. Antik dünya kitaplarında deli bal ve zehirlenmeleri hakkında birçok önemli bilgi mevcuttur. M.Ö. 23-M.Ö. 79 yılları arasında yaşadığı bilinen antik tarihin ünlü doğa bilimcisi Gaius Plinius Secundus'un 'Natural History' isimli eserinde deli bal ve özellikleri hakkında şöyle yazmaktadır; "... gerçekten arıların besinleri o

kadar önemlidir ki; bu yüzden ballarında zehirle bile karşılaşabiliriz. Pontus'da, Herakleia'da aynı arıdan olan ballar birkaç yıl sonra öldürücü olabilmektedir'' (Natural History of Pliny 1890).

Tarih kitaplarında bulabileceğimiz ilk deli bal zehirlenmesi, M.Ö. 430- M.Ö. 355 yıllarında yaşamış Atinalı tarihçi ve ordu komutanı Ksephonon ve askerlerinin zehirlenmesi vakasıdır (Ksenophon, 1998).

19. yy. başlarında dönemin ünlü Fransız seyyahlarından Par Le Colonel Rottiers, Karadeniz bölgesine yaptığı ziyaret esnasında Trabzon'da Fransız konsolosu olarak görev yapan Pierre Dupre' den deli bal hakkında önemli bilgiler almıştır. Deli balın *Rhododendrum Poticum* (orman gülü) çiçeğinin nektarından elde edildiği ve yöre halkının bu balı tükettikten sonra baygınlık geçirip hastanelik olduğu bilgilerini öğrenen Rottiers ayrıca bu balın elde edildiği orman gülünün açtığı mevsimde insanların bal tüketmemeye de özen gösterdiğini notlarına eklemiştir.

Deli bal zehirlenmesi ile ilgili bildirilen vakaların çoğunluğuna Türkiye'de, özellikle Karadeniz bölgesinde rastlanıldığı bildirilmiştir (Gündüz, 2015).

1.2.Rhododendronlar

Ormangülleri başta bal üretimi olmak üzere, Türkiye'nin bol yağış alan Kuzey kesimlerinde farklı yöresel kullanımlara da tabi tutulmuştur. Türkiye topraklarında beş adet doğal türü bulunan orman güllerinin dört adet de melez türe sahip olduğu bilinmektedir. Süs bitkisi görünümündeki çiçekleri, avizeye benzeyen ve parlak görünüme sahip yeşil yaprakları bulunmaktadır. Asıl isimlendirilmeleri çiçek renklerine, yayılış özelliklerine ve melez olup olmamasına göre yapılmasına rağmen halk arasında birden fazla isimle anılmaktadır, bunlar; Komar-Kumar, Ağı-Ağu, Zifin-Çifin'dir. Türkiye'de yaygın olarak görülen türler kuzey kesimlerde kuşak şeklinde yayılım göstermekte olan *Rhododendron ponticum* ve *Rhododendron luteum*' dur (Terzioglu ve Gündüz, 2015, Gündüz ve ark, 2007).

1.3.Grayanotoksinler (GTX)

Diterpenler grubunda bulunan grayanotoksinler, kararlı ve 300°C' ye kadar yüksek sıcaklıklara dayanıklıdır. Şu ana kadar 18 adet bilinen formu ve

60 adet türevi tespit edilmiştir. Grayanotoksinler, GTX-I' den GTX-II ve GTX-III'e dönüşmektedir. Çiçeklerde bulunan polenler ve öz suları alan bal arıları aynı zamanda bu bileşikleri de alıp kovanlarına götürmektedirler. Çiçek öz suları alınıp kovana taşındığında bu bileşikler hala toksiktirler. GTX'ler buldukları kovandan bal alınıp yenildiğinde toksik etkilerini göstermektedirler (Gündüz ve ark, 2015).

2. KLİNİK

Deli bal zehirlenmesindeki GTX, voltaj bağımlı sodyum kanalları ve N. Vagus üzerine etki ederek santral ve otonom sinir sistemi üzerinden gösterir (Narahashi ve Seyama, 1974). Erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Orta yaş grubunda görülür. 5-30 gr bal tüketilmesi zehirlenme için yeterlidir, zehirlenme alınan bal miktarıyla orantılıdır. Klinik bulguların başlaması birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişebilir. Alınan miktar ve zehirlenme şiddetine göre semptomlar birkaç gün sürebilir. Hastalar çoğunlukla bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon gibi semptomlarla hastaneye başvurur. Bu semptomlar hastaneye başvuran hastaların yaklaşık % 90'ında görülür. Bununla birlikte hastaların 2/3'ünde yorgunluk, terleme, sersemlik hissi, baş dönmesi, bilinç değişiklikleri gibi semptomlar görülebilir. Hastaların % 30'unda senkop görülebilir, görme bozukluğu ile ilgili şikayetler oluşabilir. Baş ağrısı, flushing, titreme, dispne, hipersalivasyon diğer nadir görülen semptomlar arasındadır (Yılmaz ve ark. 2006; Gündüz ve Türedi, 2008).

Kardiyak ritim değişiklikleri hastaneye başvuran vakaların tamamına yakınında bildirilmiştir. Sinüs bradikardisi en sık görülen kardiyak aritmidir. Bununla birlikte nonspesifik bradikardi, nodal ritim, 2 ve 3. derece atriyoventriküler bloklar bildirilen aritmiler arasındadır. Asistoli bir vakada bildirilmiştir. Hipotansiyon ve bradikardiye bağlı koroner damarlarda yetersiz akım nedeniyle akut koroner sendrom ve benzeri semptomlar ortaya çıkabilir (Yılmaz ve ark. 2006; Gündüz ve Türedi, 2008).

DeneySEL bir çalışmaya göre GTX'in nöbet gelişiminden sorumlu olmadığı düşünülmektedir. Bir çocuk hastada deli bal tüketildikten sonra tonik klonik tarzda konvülsiyon geliştiği bildirilmiştir. Meydana gelen bradikardi ve hipotansiyon nedeniyle santral perfüzyon bozulabilir ve konvülsiyonun beyin

hipoksisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Dilber ve ark. 2002; Jansen ve ark, 2012).

Yapılan hayvansal deneylerde hepatotoksisite, renal toksisite ve kan şekeri üzerine etkisi gösterilmiş olmasına rağmen insan vakalarında bu durum gösterilememiştir (Öztaşan ve ark, 2005; Yılmaz ve ark, 2006).

Deli balın sık karşılaşıldığı yerlerde bulantı kusma baş dönmesi sersemlik hissi gibi sık görülen bulguları olan hastalar genelde hastaneye başvurmaz. Deli baldan etkilenen hastalara tuzlu ayran veya su içirilmekte ve geleneksel tedavi uygulanmaktadır. Bu tedaviler ışığında hastalar yatırılarak saatlerce dinlendirilmektedir. Hasta eski sağlığına kavuşmadığında, senkop veya kardivasküler semptomlar olması durumunda hastaneye başvurmaktadır (Gündüz ve ark, 2009).

GTX zehirlenmesi, diğer birçok zehirlenme vakası ile karışabilir. Bunun sebebi hastadaki kliniğin zehirlenme vakalarındaki klinik ile benzer olmasıdır. GTX zehirlenmesinde tanıda bal yeme öyküsü çok önemlidir. Özellikle Karadeniz kıyısı gibi zehirlenmenin sık olduğu endemik bölgelerde bal yeme öyküsü sorgulanması gerekir. Ancak endemik bölge ile ilişkisi olup başka ülkelerde yaşayan insanlarda hipotansiyon ve bradikardi açıklanamadığında deli bal zehirlenmesi akla gelmelidir (Yılmaz ve ark 2006, Gündüz ve ark, 2009; Jansen ve ark, 2012; DiSalvo ve ark, 2022).

3. DELİ BAL ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ

Deli bal zehirlenmelerinden sonra pek çok hastada serum fizyolojik ve destek tedaviye ek atropin kullanımı yeterli etkiyi göstermektedir. Bu müdahalelere rağmen olumlu cevap alınamayan vakalarda İleri Kardiyak Yaşam Desteği Kılavuzu (ACLS) tarafından oluşturulan bradikardi tedavi önerileri ve algoritması uygulanmalıdır (Narahashi ve Seyama, 1974).

Kalp atım sayısının dakikada 60'ın altında (< 60/dk) olduğu durumlara bradikardi denilmektedir. Fakat semptomlar kalp atım sayısı 50'nin altına (<50/dk) düştüğünde meydana gelmektedir. ACLS kılavuzuna göre bradikardiye eşlik eden yetersiz perfüzyon bulguları bulunmakta ve bu duruma sebep olabilecek başka bir neden söz konusu değil ise, bradiritmi tedavisinin bir an evvel yapılması önerilmektedir. Hipoksinin ekartasyonu ve uygun

desteğin sağlanabilmesi için hastanın solunumu da kontrol edilmelidir. İlk adımda atropin uygulanmalı, istenen cevap alınamazsa acilen transkutanöz pacemaker uygulaması ya da dopamin, epinefrin gibi kronotropik ilaçların infüzyonu önerilmektedir. Atropin verilmesi için pacemaker veya kronotropik-inotropik tedavi ertelenmemelidir. Atropin için uygun görülen başlangıç dozu 1 mg'dır. Her 3-5 dk'da toplam doz maksimum 3 mg olana kadar uygulama yapılabilir. Gerekli görüldüğü durumlarda hastaya ağrı hissettirmemek adına uygun analjezi ve sedasyon uygulaması altında transkutanöz pacemaker yapılabilir. Dopamin infüzyonu 5-20 mcg/kg, epinefrin infüzyonu ise 2-10 mcg/dk olacak şekilde yapılmalıdır. Her bir kronotropik ilacın dozu alınan cevaba göre titre edilmelidir. Her şey uygun şekilde yapıldığı halde, transkutanöz pacemaker veya dopamin/epinefrin infüzyonuna olumlu bir cevap alınamazsa, kardiyoloji uzmanıyla intravenöz pacemaker uygulaması açısından konsültasyon yapılmalıdır (Adult Bradycardia Algorithm.pdf).

Deli bal zehirlenmeleri ile ilgili yapılan literatür incelemelerinde, çok az vakada geçici pacemaker uygulamasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir (Gündüz ve ark, 2007).

Fazla görülmemekle birlikte oluşabilecek asistoli durumlarında ise ACLS kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) protokolü uygulanmalıdır. KPR sonrasında kan dolaşımı normale döndüğü halde bradiaritmi mevcutsa, bradikardi algoritmasının uygulanması burada da uygun olacaktır (Gündüz ve ark, 2007).

Deli bal yiyerek zehirlenen ancak hastaneye başvurmayan hastaların, tuzlu ayran içirmek gibi geleneksel yöntemlerle tedavi edilmeye çalışıldığı bilinmektedir. Zehirlenme sonrasında hastaneye başvuran hastaların, birbirinden farklı kaynaklarda ve merkezlerde takip süreleri hakkında ortak bir yaklaşım söz konusu değildir. Bazı merkezlerde hastalar en az 24 saat gözetim altında tutulurken, bazı merkezlerde ise klinik durumu düzelen hastaların birkaç saat gözetim altında tutulup taburcu edildiği görülmektedir. Abdulkadir Gündüz ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, stabil durumda olan hastaların acil serviste 6 saat monitörize takibi önerilmektedir. Ayrıca durumu stabil olmayan ve/veya pacemaker ihtiyacı bulunan hastaların koroner yoğun bakım ünitelerinden en az 24 saat süreyle ya da klinik olarak düzelmeye gözlemlenene kadar takibi uygundur denilmiştir (Gündüz ve ark, 2009).

KAYNAKÇA

- Adult Bradycardia Algorithm, AHA 2020 https://Algorithm_Bradycardia.pdf, Erişim Tarihi: 29.04.2023
- Dilber, E., Kalyoncu, M., Yarış, N., & Ökten, A. (2002). A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: intoxication instead of alternative therapy. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32(4), 361-362.
- DiSalvo, P., Khorolsky, C., Filigenzi, M., Poppenga, R., & Hoffman, R. S. (2022).
- Confirmed grayanotoxin poisoning with bradycardia from a gift of imported honey. *The Journal of Emergency Medicine*, 63(2), e45-e48.
- Durmus I, Türedi S, Gündüz A, Öztürk S. Mad honey poisoning related asystole. *Emerg Med* 2007; 24: 592–3
- Gündüz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I and Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med* 2007; 18: 69–71.
- Gündüz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clin Toxicology (Phila)* 2008;46:437–42.
- Gündüz A, Meric ES, Baydin A, et al. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med* 2009;27:424–7.
- Gündüz A. (2015). *Bal ve Deli Bal*. 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Gündüz A., editör, Ayaz AF., Çolak N., Kurt A., *Bal ve Deli Bal. Grayanotoksinlerin (GTX) Kimyasal Yapısı ve Analitik Belirlenme Yöntemlerine Genel Bir Bakış*. 1. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2015. Sayfa 45-7.
- Jansen, S. A., Kleerekoper, I., Hofman, Z. L., Kappen, I. F., Stary-Weinzinger, A., & van der Heyden, M. A. (2012). Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovascular toxicology*, 12, 208-215.
- Ksenophon, *Anabasis: Onbinlerin Dönüşü*, (Çev. Tanju Gökçöl), Sosyal Yayınlar, İstanbul, 1998.
- Narahashi, T., & Seyama, I. (1974). Mechanism of nerve membrane depolarization caused by grayanotoxin I. *The Journal of Physiology*, 242(2), 471.
- Natural History of Pliny, Plinius Gaius Secendus, (Translate. J. Bostock and H. T. Riley), London: George Bell & Sons York Setreet, (1890)
- Oksuz H., Emir O. *Bal ve Deli Bal*. Gündüz A., editör. *Tarihsel Süreçte Bal*. 1. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2015. Sayfa 1-7.

- Öztaşan, N., Altinkaynak, K., Akçay, F., Göçer, F., & Dane, Ş. (2005). Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 29(5), 1093-1096.
- Terzioğlu S. Bal ve Deli Bal. Gündüz A., editör. *Rhodendronlar: Türkiye'nin Ormangülleri*. 1. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015. Sayfa 53-56
- Viccellio P. Systemic poisonous plant intoxication. *Handbook of Medical Toxicology*. Washington: Library of Congress Cataloging, 1993:718.
- Yılmaz, O., Eser, M., Sahiner, A., Altıntop, L., & Yesildag, O. (2006). Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation*, 68(3), 405-408.

BÖLÜM 14

ORGANOFOSFAT İNTOKSİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Rahime ŞAHİN TURAN¹
Arş. Gör. Dr. Meryem BALCI²
Arş. Gör. Dr. İshak ÖZKAY³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213029>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
drrahime28@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-8067-2944

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
mreyembalci@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-1656-0315

³ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ishakozkay@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-1183-4188

1.GİRİŞ

Pestisidler böcek, kemirgen, zararlı ot ve mantar öldürücülerin genel adıdır (Walls vd., 2018). İnsektisid, rodentisit ve herbisit gruplarından oluşur. Pestisid zehirlenmelerinden meydana gelen ölümler her yıl 150000' den fazladır ve bunların büyük çoğunluğunu insektisitler oluşturur. Organofostlar böceklerin öldürülmesinde kullanılan insektisit grubu bileşiklerdir ve zehirlenmeleri tüm dünyada en çok izlenen pestisit zehirlenmesidir. Bu bileşiklerle olan zehirlenmeler tarım alanlarının ilaçlanmasında, endüstride, ürünlerin taşınmasında, evde kaza sonucu veya isteyerek meydana gelebilir. En yaygın sebebi kasıtlı, kendi kendine olan zehirlenmedir.(Burillo-Putze ve Xarau, 2016) Cilt, GİS ve solunum yoluyla emilirler ve lipitte iyi çözünürler; yağ dokuda depolanarak akut ve kronik maruziyet bulgularına neden olurlar.(Sobolev vd., 2022) Organofosfatlar arasında etki ve klinik olarak farklılıklar izlenir. En sık karşımıza çıkan organofosfatlar asefat, diazinon, malation, paration ve klorprifos içermektedirler.(Burillo-Putze ve Xarau, 2016)

2.PATOFİZYOLOJİ

Organofosfat zehirlenmesinde temel klinik sendromların gelişiminin patofizyolojik mekanizmaları iki ana reaksiyonu içerir: antikolinesteraz etkili kolinerjik ve non-kolinerjik.

2.1. Kolinerjik Etkiler

Organofosfatlar asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Asetilkolinesteraz eritrosit membranında, sinir dokusunda ve iskelet kasında bulunurken plazma kolinesterazı serumda, karaciğerde, pankreasta, kalpte ve beyinde bulunur. Kolinesteraz inhibisyonuyla sinir sinapslarında ve nöromüsküler bileşkede asetilkolin birikimi olur ve asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla sonuçlanır. (Burillo-Putze & Xarau, 2016) Artan asetilkolin sonucu kolinerjik toksidrom meydana gelir.

2.2. Non-Kolinerjik Etkiler

Organofosfat toksisitesinin ana patofizyolojik mekanizmalarından birinin, dokulardaki oksidan-antioksidan dengedeki bir değişiklik bağlı olarak gerçekleşen oksidatif stres nedeniyle artan lipid peroksidasyonu ve

glutasyonun bu süreçler içerisinde tükenmesi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir.(Pearson & Patel, 2016; Sobolev vd., 2022)

Organofosfat intoksikasyonunda hiperglisemi sık görülür. bu da glikozu veya yan ürünleri protein amino gruplarına bağlayarak ve protein yapısını ve işlevini değiştiren karmaşık bileşikler, gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE) oluşturarak enzimatik olmayan glikasyonun artmasına yol açar. Glise edilmiş proteinler spesifik reseptörleri (RAGE) aktive eder ve hücre içi oksidatif strese neden olur. Bu nedenle hiperglisemi, organofosfat intoksikasyonundaki oksidatif stres mekanizmalarından biridir (Samson vd., 1984; Rahimi ve Abdollahi, 2007).

3. KLİNİK

Organik fosforlu bileşiklerde değişik bölgelere bağlanan sülfür ve fosfor gruplarıyla asetilkolinesteraza bağlanma derecesi, gücü ve şikayetlerin ortaya çıkma zamanı değişir. İlacın alınma yolu, alınan miktarı, yağda çözünürlüğü, kolinesterazın aktif bölgesine afinitesi kliniğin ortaya çıkma zamanını etkiler (Kekeç, 2020; Robb ve Baker, 2022) Semptom başlangıcı en hızlı inhalasyonla, en yavaş da transdermal yolla olur. Klinikte tipik sarımsak kokusu tanıda yardımcı olur. Akut toksisite, intermediate sendrom, kronik toksisite ve gecikmiş polinöropati olarak dört farklı klinik izlenebilir (Burillo-Putze ve Xarau, 2016).

Akut zehirlenmelerin çoğu ilk 8 saat içinde, neredeyse tamamı da ilk 24 saat içinde semptomatiktir.(Burillo-Putze & Xarau, 2016) Santral sinir sistemi, nikotinic, muskarinic ve somatik motor belirtiler izlenir (Cander, 2020) (Tablo 1).

Intermediate sendrom organofosfat maruziyetinden 24-96 saat, akut kolinerjik kriz düzeldikten sonra ortaya çıkar.(Kekeç, 2020) Alım sonrası hastaların %40 kadarında raporlanmıştır. Klinikte boyun fleksör kaslarında, kranial sinirlerle uyarılan kaslarda, proksimal ekstremitelerde ve solunum kaslarında paralizi izlenir. Kolinerjik fazlalığın belirti ve bulguları izlenmez (Cander, 2020; Robb & Baker, 2022). Nedeni tam olarak belirlenemese de ilacın yağ dokudan yeniden salınması, enzimde yaşlanma, yetersiz oksijen tedavisi, postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin duyarsızlaşması gibi faktörler öne sürülmektedir (Kekeç, 2020).

Tablo 1: Akut organofosfat zehirlenmesinin belirtileri (Neylon vd., 2022)

Muskarinik	Nikotirik	Sanrtal sinir sistemi
Salivasyon	Kas fasikülasyonu,	Anksiyete
Lakrimasyon	kramp	Uykusuzluk
Üriner inkontinans	Kas güçsüzlüğü,	Emosyonel labilite
Defekasyon	Paralizi	Tremor
Gastrointestinal ağrı	Midriyazis	Baş ağrısı
Bulantı, kusma	Solukluk	Baş dönmesi
Ürinasyon	Taşikardi	Konfüzyon
Miyosiz	Hipertansiyon	Deliryum,
Bradikardi*	Akut solunum	halüsinasyon
Bronkore*	yetmezliği, ölüm	Koma
Bronkospazm*		Nöbet

*Killer B'ees

Kronik toksisite, esas olarak tarım işçilerinde günlük maruziyet sonucu izlenir. Klinikte bacak krampları ile başlayan Guillain-Barre sendromunun özelliklerini taklit ederek kas güçsüzlüğü ve paraliziye ilerleyebilen simetrik sensörimotor aksonopati izlenir (Burillo-Putze ve Xarau, 2016). Gecikmiş polinöropati; maruziyetten 2-3 hafta sonra, kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, duygudurum değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, simetrik periferik nöropati ve ekstrapiramidal bulgularla kendini gösterir (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Cander, 2020).

4. TANI

Organofosfat zehirlenmelerinde tanı klinik bulgularla ve kolinesteraz ölçümleriyle koyulur. Klinik olarak tanı koyulduğunda enzim değerleri beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. kolinesteraz ölçümlerinde eritrosit kolinesteraz daha doğru sonuç verir fakat plazma kolinesteraz testleri daha kolay ve daha ulaşılabilir. Bu nedenle çoğu merkezde plazma kolinesteraz düzeyleri tercih edilir.) Plazma kolinesteraz düzeylerinde semptomatik hastalarda maruz kalım öncesine göre % 50'den fazla (ciddi maruziyetlerde % 90) azalma görülür. Eritrosit kolinesteraz orta dereceli maruziyette % 10-20'ye, ağır alımlarda % 10'un altına düşer. Kolinesteraz seviyeleri klinik bulgularla korelasyon göstermez. Semptom olduğu halde kolinesterazlarda

azalma izlenmeyebilir, bu enzim aktivitelerinin bireyler arasında farklılık göstermesi, sağlıklı bireylerde bile normal sınırların olabilmesi nedeniyle tam doğru sonuç vermeyebilir. Plazma kolinesteraz aktivitesi maruziyet sonrası 28-42 gün, eritrosit kolinesteraz aktivitesi ise ortalama 120 gün sonra normale döner (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Walls vd., 2018; Cander, 2020; Kekeç, 2020; Robb ve Baker, 2022).

Biyokimyasal testlerden amilaz yüksekliği, hipo-hiperglisemi, lökositoz ve anormal karaciğer fonksiyon testleri görülebilir. Akciğer grafisinde pulmoner ödem izlenebilir. EKG’de ventriküler disritmi, torsades de pointes, idioventriküler ritm, ST dalga değişiklikleri, sivri T dalgası, AV bloklar ve QT uzaması izlenebilir. EMG ‘ de nöromusküler kavşaktaki asetilkolinesteraz inhibisyonu izlenebilir (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Cander, 2020).

5. TEDAVİ

Tedavi temel olarak üçe ayrılır; acil ve destek tedavi, emilimin önlenmesi ve spesifik antidot tedavisi.

5.1. Acil ve Destek Tedavi

Hava yolu, solunum ve dolaşım değerlendirilmelidir. Entübasyon gerekliliği değerlendirilip, bronkore ve bronkospazmı olanlarda geri solunması maske ile %100 oksijen verilerek yoğun solunum desteği sağlanmalıdır (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Kekeç, 2020). Süksünilkolin, psödokolinesteraz ile metabolize edildiği için nöromuskuler blokajda kontrendikedir. Nöbet, elektrolit bozuklukları, hipoglisemi ve kardiyak ritm bozuklukları müdahale gerektiren diğer acil durumlardır. Nöbet, ajitasyon tedavisi için benzodiazepinler tercih edilmelidir (Walls vd., 2018).

5.2. Emilimin Engellenmesi

Alım yolu ne olursa hastaların kıyafetleri çıkarılmalı, tüm vücudu ve saçlı derisi su ve sabunla yıkanmalıdır. Bulaş ihtimaline karşı sağlık çalışanları eldiven, koruyucu gözlük ve maske gibi kişisel koruyucu ekipmanlarla kendisini koruması gerekir. Oral alım söz konusu ise maruziyet üstünden geçen süre fark etmeksizin orogastrik lavaj yapılarak aktif kömür verilmelidir. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanmasının sonucu iyileştirdiğine dair net bir kanıt bulunamamıştır. Hemodiyaliz, hemoperfüzyon

ve hemofiltrasyonun tedavide yeri yoktur (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Kekeç, 2020).

5.3. Antidot Tedavisi

5.3.1. Atropin

Atropin belladona alkaloidlerinden olup muskarinik reseptörler üzerinde asetilkolinin yarışmalı antagonistidir. İnsektisit zehirlenmelerinde etkinliği kanıtlanan tek antidottur. Atropinin yarıya yakını karaciğerde esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla atılır¹. Eliminasyon ömrü ise 2-5 saattir. Bronş sekresyonu, bronkore, bradikardi, miyozis, diaforez, ishal gibi kolinerjik bulgularda etkilidir. Kas güçsüzlüğü ve paralizisi üzerine bir etkisi yoktur (Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Cander, 2020; Kekeç, 2020).

Atropin yetişkinlerde 1-3 mg, çocuklarda 0.02 mg/kg (min. doz 0.1 mg) dozunda intravenöz yolla başlanır. İntravenöz yol kullanılmıyorsa ilk atropin intramüsküler olarak 2-6 mg verilebilir. Her 5 dakikada bir 1-5 mg atropin intravenöz yolla devam edilir. Hastanın sekresyonları düzelene kadar verilmelidir. Etkili miktarda atropin verildikten sonra, atropinizasyonu sağlamak için gerekli olan başlangıç dozunun % 10-20 kadarı saatlik infüzyon olarak başlanır. Günlük infüzyona ise kolinerjik bulguları düzelene kadar devam edilmelidir. Taşikardi izlenmesi atropin verilmesi için kontrendikasyon oluşturmaz.(Burillo-Putze ve Xarau, 2016; Kekeç, 2020).

5.3.2 Oksimler

Oksimler inhibe olan asetilkolinesteraz enzimini reaktive ederek etki gösterirler (Walls vd., 2018). Beş çeşit oksim mevcuttur, bunlardan biri pralidoksimdir (PAM). Pralidoksim, nikotinik, muskarinik ve SSS semptomlarına etki eder. Organofosfat ile asetilkolinesteraz arasında oluşan bağ zaman geçtikçe daha da sağlamlaşır, bu olaya aging (yaşlanma) denir ve bunun sonucunda geri dönüşümsüz bir inhibisyon oluşur. Bu sebeple oksimler aging meydana gelemeden önceki 24-48 saat içinde verilmelidir. Yaşlanmanın süresi organofosfatın türüne göre değişim göstermektedir (Eddleston vd., 2008; Cander, 2020).

Pralidoksimin dozu 20-40 mg/kg' dır ve serum fizyolojik içinde bolus olarak verilmelidir. İnfüzyon süresi en az 20-30 dk olmalıdır, nikotinic bulgular geçmezse doz tekrarlanabilir. Bolus sonrası dozlar infüzyon şeklinde de 8 mg/kg/saat dozunda verilebilir. Yetişkinlerde en çok 12 gram verilmesi önerilir. Atropin ve pralidoksim aynı damaryolundan verilmemelidir (Cander, 2020; Eddleston vd., 2008; Kekeç, 2020).

6. TABURCULUK

Hastada semptom olmasa dahi tüm hastalar en az 24 saat takip edilmelidir. Plazma kolinesteraz düzeyi bakılabilen merkezlerde enzim düzeyi normal olan ve semptom izlenmeyen hastalar 8-12 saat takip sonrası taburcu edilebilir. Semptom izlenmeyen ve 1-2 gün pralidoksim ve atropin tedavisine ihtiyaç duymayan hastalar taburcu edilebilir (Cander, 2020; Kekeç, 2020).

KAYNAKÇA

- Burillo-Putze, G., & Xarau, S. N. (2016). Pesticides. İçinde J. E. Tintinalli, J. S. Stapczynski, O. J. Ma, D. M. Yealy, G. D. Meckler, & D. M. Cline (Ed.), *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (8. bs). McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1121500401
- Cander, B. (2020). *Cander Acil Tıp Temel Başvuru Kitabı* (2. bs). İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P., & Dawson, A. H. (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet (London, England)*, *371*(9612), 597-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1)
- Kekeç, Z. (2020). *Acil Tıp Pratiğinde Klinik Toksikoloji*. Ema Tıp Kitabevi.
- Neylon, J., Fuller, J. N., van der Poel, C., Church, J. E., & Dworkin, S. (2022). Organophosphate Insecticide Toxicity in Neural Development, Cognition, Behaviour and Degeneration: Insights from Zebrafish. *Journal of Developmental Biology*, *10*(4), 49. <https://doi.org/10.3390/jdb10040049>
- Pearson, J. N., & Patel, M. (2016). The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1378*(1), 17-24. <https://doi.org/10.1111/nyas.13115>
- Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2007). A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, *88*(2), 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.10.003>
- Robb, E. L., & Baker, M. B. (2022). Organophosphate Toxicity. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470430/>
- Samson, F. E., Pazdernik, T. L., Cross, R. S., Giesler, M. P., Mewes, K., Nelson, S. R., & McDonough, J. H. (1984). Soman induced changes in brain regional glucose use. *Fundamental and Applied Toxicology*, *4*(2, Part 2), S173-S183. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90150-7)
- Sobolev, V. E., Sokolova, M. O., Jenkins, R. O., & Goncharov, N. V. (2022). Molecular Mechanisms of Acute Organophosphate Nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(16), 8855. <https://doi.org/10.3390/ijms23168855>

Walls, R. M., Hockberger, R. S., & Gausche-Hill, M. (Ed.). (2018). *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice* (Ninth edition). Elsevier.

BÖLÜM 15

KEMOTERAPİYE BAĞLI ALOPESİYİ ÖNLEME: SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİ

Arş. Gör. Dr. Serap ÇETİNKAYA ÖZDEMİR¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213034>

¹ Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye. serapc@sakarya.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7706-4748

GİRİŞ

Kanser, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen morbidite ve mortaliteye neden olan kronik bir sağlık sorunudur (Arslan, 2003). Kanserinin insidansı ve prevalansı gün geçtikçe artış göstermektedir (American Cancer Society, 2023).

Kemoterapi kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kemoterapinin temel amacı kanser hücrelerine saldırmaktır. Kanser hücrelerine zarar verirken aynı zamanda hızlı büyüyen ve çoğalan sağlıklı hücrelere de zarar verebilmektedir. Dolayısı ile hızlı büyüyen ve çoğalan saç hücreleri de zarar görmektedir. Bu nedenle hastalarda alopesi yani saç dökülmesi meydana gelmektedir (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/hair-loss>; Balcı Yangın, 2007).

Alopesi, kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir. Alopesi hastaların benlik saygısını ve beden imajını olumsuz yönde etkilemektedir (Balcı Yangın, 2023; Rose ve ark., 2023). Dolayısı ile saç kaybının azaltılması ve önlenmesi bireyin özgüvenini ve benlik saygısını artırabilir. Son yıllarda alopesinin önlenmesinde saç derisi soğutma yönteminin önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Literatürde saç derisi soğutma yönteminin saç koruduğu, saç dökülmesini azalttığı ve alopesiyi önlediği belirlenmiştir (Rugo ve Voigt, 2018; Weatherby ve Brophy, 2019; Silva ve ark., 2020). Bu yöntemin alopesiyi önleme de kullanılabileceği belirtilse de hastalarda çeşitli yan etkilere yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Vasconcelos ve ark., 2018; Silva ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021). Bu nedenle hemşireler hasta tolerasyonunu, gelişebilecek olası etkileri, yan etkileri gözlemlmeli ve kayıt altına almalıdır.

Sonuç olarak; saç derisi soğutma yönteminin etkinliğini ve yan etkilerini ortaya koyabilecek geniş örneklemlili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KANSER

Kanser, kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir sağlık sorunudur (Arslan, 2003). Hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılması ile karakterize olan kanser, kronik bir hastalıktır. Kalıtım, genetik mutasyonlar, tütün kullanımı, obezite ve kirli hava

gibi çeşitli risk faktörleri kanser gelişimine neden olabilmektedir (American Cancer Society, 2023).

Dünyada ve ülkemizde kanser görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. 2023'de Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1.958.310 yeni kanser vakası olduğu ve 609.820 kişinin kanser nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (Siegel ve ark., 2023). Türkiye'de ise 2017'de toplam 180.288 kişiye yeni kanser tanısı konmuş ve kanser insidansının yüz binde 223,1 olduğu saptanmıştır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).

Kanser görülme sıklığı arttıkça kanser maliyetleri de artmaktadır. Ulusal Kanser Enstitüsü, 2020'de ABD'de kanserle ilgili tıbbi maliyetlerin 208,9 milyar dolar olduğunu bildirilmiştir (American Cancer Society, 2023). Türkiye'de ise 2012 yılında kanser ilaçları için yapılan ödemenin yaklaşık olarak 458 milyon Türk lirası olduğu belirlenmiştir (Torun ve Kutlar 2018).

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler, kök hücre tedavisi, hormonal tedaviler, kanser aşları, kanser büyüme baskılayıcıları, gen terapisi ve akıllı ilaçlar kullanılmaktadır (Cross ve Burmester, 2006; Allen ve ark., 2017; Lee ve ark., 2018; Thomas ve ark., 2018; Knezevic ve ark., 2020; Kong ve ark., 2019). Kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavilerden biri de kemoterapidir. Kemoterapi tedavisi, insan vücudundaki anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesini ve çoğalmasını engelleyen hormonlar ve doğal/sentetik biyolojik ajanlar kullanılarak yapılır (<http://sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-409-01.pdf>). Kemoterapi tedavisi kanser tedavisinde etkili olsa da anemi, nötropeni, mide bulantısı, kabızlık, el-ayak sendromu, epigastrik ağrı, kusma, ishal, mukozit, ototoksisite, nefrotoksisite, pulmoner toksisite, nörotoksisite, Raynaud sendromu, kısırlık, hipogonadizm, metabolik sendrom ve alopesi gibi çeşitli yan etkilere yol açmaktadır (Kuchuk ve ark., 2013; Zraik ve ark., 2021; De Francia ve ark., 2022).

Kemoterapi kanser hücrelerine saldırırken aynı zamanda hızlı büyüyen ve çoğalan hücrelere de zarar verir. Saç hücreleri de hızla büyüme ve çoğalma özelliğine sahiptir. Bu nedenle kemoterapi alan bazı hastalarda saç hücreleri etkilenerek alopesi denilen saç dökülmeleri meydana gelebilir (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/hair-loss>; Balcı Yangın, 2007).

ALOPESİ

Alopesi, kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir ve bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020).

Alopesi, kemoterapi tedavisinin ilk siklusundan 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Kemoterapinin ilk aylarında saç kırıkları, siyah noktalar ve Pohl-Pinkus kasılmaları görülebilir (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020). Daha sonra tam saç kaybı meydana gelir. Kemoterapinin kesilmesinden sonra çoğu vakada yeniden saç büyümesi 1-3 ay içinde başlamaktadır. Saç kökü hücre hasarının düzeyine bağlı olarak saçlarda yeniden büyüme genellikle kemoterapinin kesilmesinden sonra altı aya kadar devam etmektedir. Kemoterapinin etkisine bağlı olarak yeni büyüyen saçların yapısında çeşitli değişiklikler oluşmaktadır. Saçın yapısı, dokusu, rengi, kalınlığı ve şekli değişebilmektedir (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020; Amarillo ve ark., 2022). Genellikle tedavi sonunda yeniden büyüyen saçlar daha seyrek olur (Silva ve ark., 2020).

Alopesi genellikle geçicidir. Geçici olmasına rağmen hastalarda psikolojik sorunlara neden olabilmektedir (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020; Amarillo ve ark., 2022). Alopesi hastaların beden imajını, benlik saygısını ve cinselliğini olumsuz yönde etkilemektedir (Balcı Yangın, 2007; Rose ve ark., 2023). Dolayısıyla bireylerde üzüntü, korku, utanma, öfke, endişe, panik ve pişmanlık gibi duygulara neden olmaktadır (Balcı Yangın, 2007; Aktuğ ve ark., 2021). Meme kanseri olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, alopesi yaşayan kadınlar eşlerinin onları sevmeyeceğinden endişe duymaktadır. Aynı çalışmada çoğu kadının kemoterapiye bağlı saç dökülmesini gizlemek ya da alopesi yaşamamak için saçlarını kazıtarak peruk, başörtü ve bandana gibi aksesuarlar kullandığı belirtilmiştir (Aktuğ ve ark., 2021). Alopesiye bağlı bireylerin yaşadığı duygular kişinin tedaviyi yarıda bırakmasına ya da tamamen reddetmesine yol açabilmektedir (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020; Amarillo ve ark., 2022).

Alopesi, hastalarda fiziksel ve psikososyal sorunlara yol açmanın yanında mali açıdan da bireyleri etkilemektedir. Çünkü hastalar çeşitli saç büyütme tedavileri (minoksidil veya bimatoprost gibi topikaller) ya da peruk gibi çeşitli kozmetik ürünler kullanabilmektedir (Silva ve ark., 2020). Bu ürünleri satın almak hastalar açısından maliyetlidir.

ALOPESİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Kemoterapi tedavisi alan her hastada alopesi görülmez. Alopesi için çok çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlar;

- Kemoterapik ilacın türü (doxorubicin, epirubicin, docetaxel, paclitaxel, siklofosamid, vinblastin, bleomycin, topotecan, etoposid)
- Kemoterapik ilacın dozu
- İlacın farmakokinetik profili
- İlacın uygulama şekli (IV yüksek doz)
- İnfüzyonun uzunluğu
- Tedavi planı
- Saçın yapısı ve durumu (kuru, permalı olması)
- Karaciğer bozukluklarıdır (Balcı Yangın, 2007; Silva ve ark., 2020; Demir ve Barutca 2021).

Özellikle alopesi kemoterapinin intravenöz olarak uygulanması sonucunda daha fazla gelişmektedir. Alopesi, oral yolla yada düşük dozda kemoterapi verildiğinde daha az görülür. En şiddetli ve en sık alopesi oluşturan ilaçlar arasında antimikrotübül ajanlar, antitümör antibiyotikleri, alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleri bulunmaktadır (Demir and Barutca 2021).

Alopesinin derecesi; hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve beslenme / hormonal durumuna göre değişiklik göstermektedir (Silva ve ark., 2020).

ALOPESİYİ ÖNLEME: SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİ

Saç derisi soğutma, alopesiyi önlemek için kullanılan çeşitli müdahaleler arasında etkili ve güvenli bir strateji olarak görülmektedir (Rugo ve Voigt, 2018; Weatherby ve Brophy, 2019; Silva ve ark., 2020).

Saç derisi soğutma yöntemi, saç derisindeki kan damarlarını daraltarak saç köklerine ulaşan kemoterapi miktarını azaltır. Ayrıca saç foliküllerinin proliferatif aktivitesini azaltır. Böylece hızla bölünen hücreleri hedef alan sitotoksik ilaçlara karşı saç foliküllerini daha az duyarlı hale getirir (Peterson ve ark., 2020; Rose ve ark., 2023). Saç derisinin soğutulması buz türbanı, soğuk

sıvılı türban, soğuk hava ve kriogelli başlıklar ile yapılmaktadır (Balcı Yangın, 2007).

Son yıllarda, alopesiyi önlemek için daha güvenilir olan saç derisi soğutma sistemleri ortaya çıkmıştır (Silva ve ark., 2020; Amarillo ve ark., 2022). Özellikle DigniCap ve Paxman saç derisi soğutma sistemi Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA; Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (Peterson ve ark., 2020; Demir ve Barutca 2021). Başlangıçta erken evre meme kanserinde kullanılan bu cihazlar yumurtalık, kolorektal ve prostat dahil olmak üzere çok çeşitli katı tümörlerde de kullanılmaya başlanmıştır (Fehr ve ark., 2016; Peterson ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada saç derisi soğutma cihazı kullanımının saçı korumak için etkililik oranının % 61 olduğu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2021).

Saç derisi soğutma yöntemi, sitotoksik kemoterapi infüzyonundan en az 30 dakika önce başlamaktadır. Bu işlem, kemoterapi rejimine bağlı olarak, kemoterapötik ajanların infüzyonu boyunca ve infüzyon tamamlandıktan sonra 20-120 dakikaya kadar devam etmektedir (Peterson ve ark., 2020).

Saç derisi soğutma yönteminin başarısı; ilacın türüne, dozuna, kombinasyonuna, saç derisi sıcaklığına, soğutma süresine, sistem başlığının doğru şekilde takılmasına ve hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir (Tollenaar ve ark., 1994; Silva ve ark., 2020).

Literatür incelendiğinde, saç derisi soğutma sisteminin kemoterapi alan hastalarda alopesiyi önlemek için güvenli ve etkili bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Vasconcelos ve ark., 2018; Rugo ve Voigt, 2018; Wang ve ark., 2021; Ohsumi ve ark., 2021). Japon meme kanseri hastalarında kemoterapi infüzyonu sırasında saç derisi soğutmanın, saç iyileşme oranını artırdığı ve kalıcı alopesiye karşı önleyici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Ohsumi ve ark., 2021). Farklı bir çalışmada meme kanserli kadınların % 74'ü antrasiklin/taksan bazlı kemoterapi ve % 26'sı taksan-monoterapi bazlı kemoterapi almışlardır. Paxman cihazı kullanılarak saç derisi soğutmanın saçları koruduğu saptanmıştır (Vasconcelos ve ark., 2018). Rugo ve ark. nın (2017) yaptığı çalışmada erken evre meme kanseri için antrasiklin bazlı olmayan adjuvan kemoterapi alan kadınlar arasında, saç derisi soğutmanın son

kemoterapi dozundan dört hafta sonra daha az saç dökülmesine neden olduğu bildirilmiştir (Rugo ve ark., 2017).

Günümüzde, kemoterapi sırasında saç derisi soğutulan hastalarda saç derisi metastaz riski bir endişe kaynağı olarak görülse de yapılan çeşitli çalışmalarda saç derisi soğutmanın saç derisi metastazı insidansını etkilemediği görülmüştür (Tollenaar ve ark., 1994; Rugo ve ark., 2017).

Literatürde saç derisi soğutma yönteminin alopesiyi önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir. Fakat bu sistemin yan etkileri konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Wang ve ark., 2021; Haksöyler ve ark., 2021).

SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİNİN KULLANILAMAYACAĞI DURUMLAR

Saç derisi soğutma yönteminin kullanılamayacağı durumlara aşağıda yer verilmiştir. Bunlar;

- Kriyofibrinojenemi
- Soğuk aglütinin hastalığı
- Kriyoglobulinemi
- Soğuğa duyarlılığı olan hastalar
- Deri metastazları açısından yüksek risk taşıyan hematolojik tümörü olan hastalar (Silva ve ark., 2020).

SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİNİN YAN ETKİLERİ

Saç derisi soğutma yönteminin alopesiyi önlemede kullanılabileceği belirtilse de çeşitli yan etkileri vardır. Bu yan etkiler açısından onkolog, dermatolog ve hemşirelerin dikkatli olması gerekir. Yapılan bir çalışmada saç derisi soğutma cihazına ilişkin vakaların %7'sinde yan etki olduğu saptanmıştır (Vasconcelos ve ark., 2018).

Saç derisi soğutma yönteminin yan etkilerine aşağıda yer verilmiştir. Bunlar;

- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Boyun ağrısı

- Saçlı deri ağrısı
- Üşüme hissi
- Ciltte kızarıklık
- Mide bulantısı
- Klostrofobi
- Donmadır (Vasconcelos ve ark., 2018; Silva ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021).

SAÇ DERİSİ SOĞUTMA YÖNTEMİ VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Saç derisi soğutulan hastaların kapsamlı bakımı multidisipliner ekip yaklaşımı gerektirir. Multidisipliner ekip bilgi paylaşımını sağlamalı, hastanın durumundaki herhangi bir değişikliği tartışmalı ve koordineli bir şekilde çalışmalıdır. Multidisipliner ekip onkologlar, dermatologlar ve hemşirelerden oluşmalıdır. Bu ekip içinde yer alan hemşirelerin hastanın bakımında önemli rol ve sorumlulukları vardır. Çünkü hemşireler hastaları daha iyi tanımakta, hastalarla daha fazla vakit geçirmekte ve hastayı daha iyi gözlemleme şansına sahip olmaktadır (Gianotti ve ark., 2019; Peterson ve ark., 2020).

- Hemşireler, hasta ve ailesini saç derisi soğutma yönteminin amacı, prosedürü, yararları ve sınırlamaları hakkında bilgilendirmelidir (Gianotti ve ark., 2019; Peterson ve ark., 2020). Avustralyalı meme kanseri hastalarının algılarını ve deneyimlerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, hastaya verilen bilginin tedavi kararı vermede önemli olduğu belirtilmiştir (Shaw ve ark., 2016).
- Hastanın saçları, başlangıçta ve her kemoterapi döngüsünden önce ölçek kullanılarak değerlendirilmelidir (Komen ve ark., 2018; Gianotti ve ark., 2019).
- Hemşireler kemoterapi, soğutma öncesi ve soğutma işlemi sonrası hastalara bilgi vermelidir. Uygun saç bakımı konusunda hastalara gerekli eğitimler yapılmalıdır. Eğitimlerin etkili olabilmesi için hemşirelerin saçın korunması hakkında mevcut bilgilerin farkında olmaları ve hastalara danışmanlık yapmaları önemlidir (Peterson ve ark., 2020). Yoğun şampuan kullanımından kaçınılması, elektrikli saç kurutma makineleri ile saçların kurutulması, saç boyası, jöle ve saç

spreyi kullanılmaması konusunda önerilerde bulunmalıdır. Ayrıca hemşireler hastalara saçlarını kuvvetli bir şekilde taramaktan kaçınmalarını belirterek yumuşak ve geniş dişli taraklar ile taramalarını söylemelidir (Balcı Yangın, 2007). Tüm bu önerilerin yanında hastaların saç derisi soğutma yöntemi hakkında endişeleri ve korkuları azaltılarak merak ettikleri konular hakkında soru sormaları teşvik edilmelidir (Balcı Yangın, 2007; Peterson ve ark., 2020).

- Hastalar saç derisi soğutma tedavisinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir (Gianotti ve ark., 2019). Saç derisi soğutma tedavisi sonucunda baş dönmesi, baş ağrısı, boyun ağrısı, üşüme hissi, ciltte kızarıklık, mide bulantısı, klostrofobi ve donma gibi yan etkiler gelişebileceği belirtilmelidir (Vasconcelos ve ark., 2018; Silva ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021; Coolbrandt ve ark., 2021). Hafif baş ağrıları olan hastalara doktor isteminde parasetamol verilebilir (Gianotti ve ark., 2019).
- Hemşireler saç derisinin durumunu, saç derisi soğutma seans sayısını, gözlemlenen herhangi bir yan etkiyi veya olumsuz reaksiyonu kayıt altına almalıdır. Saç derisi soğutma işlem sonuçlarını ve hastanın bu işlemi ne kadar tolere ettiğini gözlemlemelidir (Coolbrandt ve ark., 2021). Hastanın soğuğu tolere etme yeteneği ön ve son soğuma süresinin miktarı, hasta saçının uzunluğu ve kalınlığına bağlıdır. Ayrıca soğutma için kullanılan başlığın saç derisini eşit şekilde kaplayıp kaplamaması ve iyi oturtulup oturtulamaması tolerasyonu etkileyen diğer faktörlerdir. Bu açıdan hemşirelerin dikkatli olmaları gerekir (Peterson ve ark., 2020).
- Saç derisini soğutmak için kullanılacak başlık ile saç derisi arasındaki hava tabakasının izolasyonu en aza indirilmelidir. Bu nedenle başlık yerine takılmadan önce hastanın saçı hemşire tarafından nemlendirilmelidir (Gianotti ve ark., 2019).
- Hastaların üşümemesi için alınları ince bir pamuklu örtü ile sarılmalıdır (Gianotti ve ark., 2019).

Kapsamlı bir hemşirelik bakımı yan etkilerin gelişme riskini azaltır (Vasconcelos ve ark., 2018; Gianotti ve ark., 2019; Silva ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021; Coolbrandt ve ark., 2021).

SONUÇ

Saç derisi soğutma yöntemi kemoterapiye bağlı alopesiyi önlemek için kullanılabilir ve genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir seçenek olduğu belirtilmektedir. Bireylerin saçını koruyabileceği, saç dökülmesini azaltabileceği ve yaşam kalitesini artırabileceği bildirilmektedir (Rugo ve Voigt, 2018; Weatherby ve Brophy, 2019; Silva ve ark., 2020). Fakat saç derisi soğutma yöntemi bazı hastalarda çeşitli yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle sağlık bakım profesyoneli olan hemşirelerin yan etkiler ve yan etkilerin yönetimi konusunda bilgili olması önemlidir.

Sonuç olarak; saç derisi soğutma yönteminin etkinliği ve yan etkileri konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Aktuğ, C., Gürsoy, A. (2021). Which is more difficult? Losing hair or losing breast? A Qualitative Study. *J Comp Nurs Res Care*. 6(2):174.
- Allen, C., Her, S., Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for cancer: present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 109:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004>
- Amarillo, D., De Boni, D., Cuello, M. (2022). Chemotherapy, alopecia, and scalp cooling systems. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 113(3):278–283.
- American Cancer Society, Cancer facts and figures 2023. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html> (Erişim tarihi: 14.06.2023).
- Arslan, S., Bölükbaş, N. (2003). Kanserli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6(3):38-47.
- Balcı Yangın, H. (2007). Alopesi. İçinde. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi. Editör: Can, G.3P Pharma Publication Planing, Mavi İletişim Danışmanlık.133-140.
- Coolbrandt, A., T'Jonck, A., Blauwens, K., Dejaeger, E., Neven, P., Punie, K., Vancoille, K., Wildiers, H. (2021). Scalp cooling in breast cancer patients treated with docetaxel-cyclophosphamide: patient- and nurse-reported results. *Breast Cancer Research and Treatment*. 186(3):715–722. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06063-w>
- Cross, D., Burmester, J. K. (2006). Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. *Clinical Medicine & Research*. 4(3):218–227. <https://doi.org/10.3121/cmr.4.3.218>
- De Francia, S., Mancardi, D., Berchiolla, P., Armando, T., Storto, S., Allegra, S., Soave, G., Racca, S., Chiara, F., Carnovale, J., Ciuffreda, L., & Mussa, M. V. (2022). Gender-specific side effects of chemotherapy in pancreatic cancer patients. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 100(4):371–377. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0622>
- Demir, B., Barutca, S. (2021). Kanser tedavileri ve alopesi: Bir sistematik derleme. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 6(2): 96-104.

- Fehr, M. K., Welter, J., Sell, W., Jung, R., Felberbaum, R. (2016). Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*. 23(6):E576–E582.
- Gianotti, E., Razzini, G., Bini, M., Crivellaro, C., Righi, A., Darecchio, S., Lui, S., Basiricò, M. L., Cocconi, S., Cagossi, K., Ferrari, A., & Artioli, F. (2019). Scalp cooling in daily clinical practice for breast cancer patients undergoing curative chemotherapy: a multicenter interventional study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 6(3):277–282. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_4_19
- Haksöyler, V., Koseci, T., Olgun, P., Bayram, E., Çaparlar, M. A. (2021). Effectiveness and reliability of scalp cooling in preventing hair loss caused by chemotherapy. *Kocaeli Medical Journal*. 10(Supp: 2):133-140.
- Kemoterapi Hasta Eğitim Rehberi. (2013).<http://sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-409-01.pdf> (Erişim tarih: 13.06.2023)
- National Cancer Institute. Hair loss (alopecia) and cancer treatment. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/hair-loss> (Erişim tarihi: 11.05.2023).
- Knezevic, C. E., Clarke, W. (2020). Cancer chemotherapy: the case for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 42(1):6–19. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000701>
- Komen, M. M. C., van den Hurk, C. J. G., Nortier, J. W. R., van der Ploeg, T., Smorenburg, C. H., & van der Hoeven, J. J. M. (2018). Patient-reported outcome assessment and objective evaluation of chemotherapy-induced alopecia. *European Journal of Oncology Nursing: the official Journal of European Oncology Nursing Society*. 33:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.001>
- Kong, X., Liu, Y., Huang, X., Huang, S., Gao, F., Rong, P., Zhang, S., Zhang, K., Zeng, W. (2019). Cancer therapy based on smart drug delivery with advanced nanoparticles. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 19(6): 720–730. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190212124944>
- Kuchuk, I., Bouganim, N., Beusterien, K., Grinspan, J., Vandermeer, L., Gertler, S., Dent, S. F., Song, X., Segal, R., Mazzarello, S., Crawley, F., Dranitsaris, G., Clemons, M. (2013). Preference weights for

- chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 142(1):101–107. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2727-3>
- Lee, Y. T., Tan, Y. J., Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*. 834:188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
- Ohsumi, S., Kiyoto, S., Takahashi, M., Takashima, S., Aogi, K., Shimizu, S., Doi, M. (2021). Prospective study of hair recovery after (neo) adjuvant chemotherapy with scalp cooling in Japanese breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 29(10):6119–6125.
- Peterson, L. L., Lustberg, M., Tolaney, S. M., Ross, M., Salehi, E., Isakoff, S. J. (2020). Integration of physician and nursing professional efforts to deliver supportive scalp cooling care to oncology patients at risk for alopecia. *Oncology and Therapy*. 8(2):325–332.
- Rose, L., Schnell, P. M., Radcliff, L., Lustberg, M., Dulmage, B. (2023). Retrospective cohort study of scalp cooling in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 31(2):118.
- Rugo, H. S., Voigt, J. (2018). Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Breast Cancer*. 18(1):19-28.
- Rugo, H. S., Klein, P., Melin, S. A., Hurvitz, S. A., Melisko, M. E., Moore, A., Park, G., Mitchel, J., Bågeman, E., D'Agostino, R. B., Jr, Ver Hoeve, E. S., Esserman, L., Cigler, T. (2017). Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 317(6): 606–614.
- Shaw, J., Baylock, B., O'Reilly, A., Winstanley, J., Pugliano, L., Andrews, K., Boyle, F. (2016). Scalp cooling: a qualitative study to assess the perceptions and experiences of Australian patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 24(9):3813–3820.

- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 73(1):17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Silva, G. B., Ciccolini, K., Donati, A., Hurk, C. V. D. (2020). Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 95(5):631–637.
- Thomas, R., Al-Khadairi, G., Roelands, J., Hendrickx, W., Dermime, S., Bedognetti, D., Decock, J. (2018). NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives. *Frontiers in Immunology*. 9:947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00947>
- Tollenaar, R. A., Liefers, G. J., Repelaer Van Driel, O. J., Van De Velde, C. J. (1994). Scalp cooling has no place in the prevention of alopecia in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *European Journal Of Cancer (Oxford, England:1990)*. 30A(10):1448–1453.
- Torun, P., Kutlar, A. (2018). Türkiye’de kanserin ekonomik maliyetleri: bir hesaplanabilir genel denge modeli yaklaşımı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 21(1): 31-39.
- T. C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. (Erişim tarihi: 11.07.2023).
- Vasconcelos, I., Wiesske, A., Schoenegg, W. (2018). Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 40: 1–3.
- Wang, S., Yang, T., Shen, A., Qiang, W., Zhao, Z., Zhang, F. (2021). The scalp cooling therapy for hair loss in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 29(11):6943–6956.
- Weatherby, L., Brophy, L. (2019). Scalp cooling: a patient's experience. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 10(2):158–165.
- Zraik, I. M., Heß-Busch, Y. (2021). Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae. *Der Urologe Ausg*. 60(7):862–871. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01569-7>

BÖLÜM 16

TRYPANOSOMIASIS

Arş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM¹

Arş. Gör. Tülay AKSOY²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213047>

¹ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye, ahmet.yildirim@cbu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4411-8185

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye, tulay.aksoy@inonu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3397-8411

GİRİŞ

Trypanosomatidae ailesinden protozoonlarının neden olduğu Afrika (uyku hastalığı) ve Amerika (Chagas hastalığı) trypanosomiasis hastalıkları, sırasıyla Afrika ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Hastalıkların endemik olarak görüldüğü ülkelerden gelişmiş ülkelere yapılan yoğun seyahat ve göç nedeniyle gelişmiş ülkelerdeki doktorlar zaman zaman olgularla karşılaşabilmektedirler. Nörolojik tutulum her iki hastalıkta da yaygın olmakla birlikte insidans ve klinik tablolar oldukça farklıdır. *Trypanosoma brucei*'nin (*T. b. rhodesiense*, *T. b. gambiense*) alt türlerinin neden olduğu Afrika trypanosomiasis hastalığı, çeçe sineği tarafından bulaştırılmaktadır ve uyku halinin belirgin bir özellik olduğu meningoensefalite neden olmaktadır. Parazitler koroid pleksus veya Virchow Robin boşlukları yoluyla beyin parankimine ulaşabilmektedir. *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu Amerika trypanosomiasis hastalığı, reduviid böcekler tarafından bulaştırılmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki lezyonlar, immün yetmezlikli hastalarda meydana gelen reaktivasyon dışında belirgin olmamakla birlikte, periferik sinir sistemi, özellikle otonom sinir sistemi, sıklıkla tutularak kardiyomegali, megaözofagus ve megakolona yol açmaktadır. Konjenital enfeksiyonlar da oluşabilmektedir (Chimelli ve Scaravilli, 1997).

1. AFRİKA UYKU HASTALIĞI

Afrika uyku hastalığı, Sahra-altı Afrika'da, çeçe sineği vektörünün dağılım sınırları içinde meydana gelen, ihmal edilmiş bir tropikal hastalıktır. Hastalığın iki formu vardır; batı ve orta Afrika'da endemik olan *T. b. gambiense*'nin neden olduğu yavaş ilerleyen form ve Doğu ve Güney Afrika'da bulunan *T. b. rhodesiense*'nin neden olduğu daha hızlı ilerleyen form. Hastalık 20. yüzyılın başından bu yana milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur. Günümüzde, kontrol araçlarının eksik de olsa büyük ölçekli ve verimli konuşlandırılması sayesinde hastalık nadir olarak görülmektedir. Ancak, hastalığın etkilediği kırsal nüfusta önemli morbiditeye neden olduğu ve şiddetli salgın tehdidi oluşturmaya devam ettiği Afrika'daki 20'den fazla ülkeden olgular bildirilmektedir. Küreselleşen dünyada, endemik Afrika ülkeleri dışında turistler ve göçmenler arasında da vakalar teşhis edilmektedir (Büscher, Cecchi, Jamonneau, ve Priotto, 2017).

1.1. Taksonomi

Afrika uyku hastalığı etkenleri, Protozoa alt alemi, Kinetoplastida takımı ve Trypanosomatidae ailesi içerisinde yer alan *Trypanosoma* cinsi içerisinde yer almaktadır. *Trypanozoon* alt cinsi içerisinde morfolojik olarak birbirinden ayırt edilememekle birlikte üç tür (*T. brucei*, *T. evansi* ve *T. equiperdum*) bulunmaktadır. *T. brucei*, orta bağırsak ve tükürük bezlerinde geliştiği çeçe sinekleri tarafından bulaştırılmaktadır. *T. brucei*, hayvanlarda enfeksiyona neden olan *T. b. brucei* ve insanlarda enfeksiyona neden olan *T. b. gambiense* ve *T. b. rhodesiense* olmak üzere üç alt türe ayrılmaktadır (Tablo 1). Alt türler arasında en güçlü ayrımları belirleyen, epidemiyolojileri, moleküler biyolojileri ve omurgalı konaktaki davranışlarıdır. Doğada, *T. b. brucei* tüm evcil hayvanları, develeri, bazı antilopları ve etobur canlıları; *T. b. rhodesiense* insanları, evcil hayvanları ve bazı vahşi antilopları ve *T. b. gambiense* insanları, domuzları ve koyunları enfekte edebilmektedir (Sanjeev Krishna, 2020).

Tablo 1. Afrika uyku hastalığı etkenlerinin taksonomisi

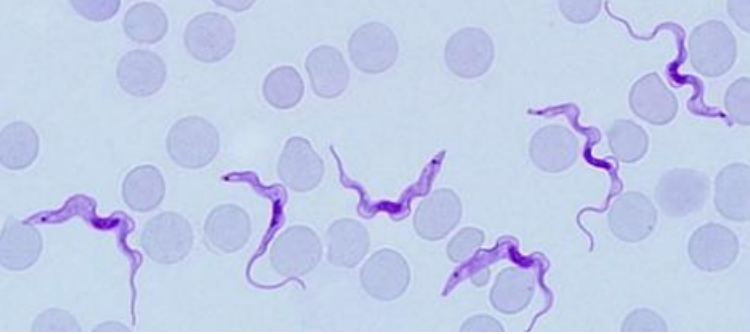
Alem	:	Protista
Alt alem	:	Protozoa
Şube	:	Sarcomastigophora
Alt şube	:	Mastigophora
Sınıf	:	Zoomastigophora
Takım	:	Kinetoplastida
Aile	:	Trypanosomatidae
Bölüm	:	Salivaria
Cins	:	<i>Trypanosoma</i>
Alt cins	:	<i>Trypanozoon</i>
Tür	:	<i>Brucei</i>
Alt tür	:	<i>Gambiense, rhodasiense</i>

(Töz Özensoy, Ertabaklar, ve Özbel, 2007)

1.2. Morfoloji

Afrika uyku hastalığının etkeni olan *T. brucei* omurgalı konaklarda trypomastigot ve vektör çeçe sineğinde ise epimastigot formunda bulunmaktadır. Trypomastigotlar posterior kinetoplast ve uzun dalgalı zar yapısına sahip olmakla birlikte, 16-42 µm uzunluk ve 1-3 µm genişlik arasında

değişen pleomorfik boyutlara sahiptirler (Resim 1). Uzun ince bölünen formlar (uzun serbest kamçılı) veya bodur bölünmeyen enfektif (metasiklik) formlar (serbest kamçısız) olarak görülmektedirler. Epimastigotlar ise anterior kinetoplast ve kısa dalgalı zar yapısına sahip olmakla birlikte, 10-35 µm uzunluk ve 1-3 µm genişlik arasındaki boyutlarda değişkenlik göstermektedirler (Sanjeev Krishna, 2020).

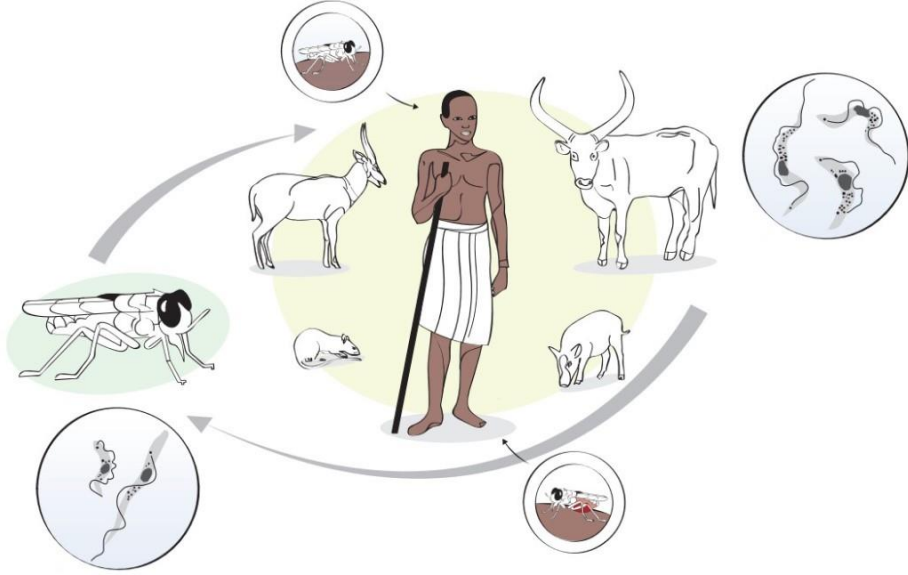


Resim 1. Giemsa boyalı kan yaymasında *T. brucei* trypomastigotları
(CDC, 2023)

1.3. Yaşam Döngüsü

Enfekte bir çebe sineği (*Glossina cinsi*), memeli konaktan kan emmesi sırasında metasiklik trypomastigotları deri dokusuna enjekte etmektedir. Parazitler ilk olarak lenfatik sisteme ve oradan kan dolaşımına geçmektedir. Memeli konağın kan dolaşımında, metasiklik trypomastigotlar bölünen ince formlardan ve hücre döngüsü durmuş (bölünmeyen) bodur formlardan oluşan kan dolaşımı trypomastigot formlarına farklılaşmaktadır. Bu parazitler, beyin ve yağ dokusu gibi dokuları istila edebilmektedir ve buralarda saklanabilmektedir. Afrika uyku hastalığının tüm yaşam döngüsü hücre dışında geçmektedir. Çebe sineği, enfekte bir memeli konaktan kan emme sırasında memeli kan dolaşımındaki bodur trypomastigotlar ile enfekte olmaktadır, bu formlar daha düşük sıcaklığı ve farklı besin ortamını algılamaktadır, çebe sineğinin orta bağırsağında prosiklik trypomastigotlara farklılaşmaktadır, ikiye bölünerek çoğalmaktadır ve orta bağırsağı terk ederek epimastigotlara dönüşmektedir. Epimastigotlar sineğin tükrük bezlerine ulaşmaktadır ve ikiye bölünerek çoğalmaya devam etmektedir. Tükrük bezlerindeki kısa epimastigotlar, sineğin bir sonraki kan emmesi sırasında memeli konağa

enjekte edilen enfektif metasiklik trypomastigotlara son bir farklılaşma geçirmektedirler (Şekil 1). Çeçe sineğindeki döngü yaklaşık 3 hafta sürmektedir. Nadiren, annenin gebelik sırasında enfekte olması durumunda *T. b. gambiense* doğuştan edinilebilmektedir (Rijo-Ferreira ve Takahashi, 2020).



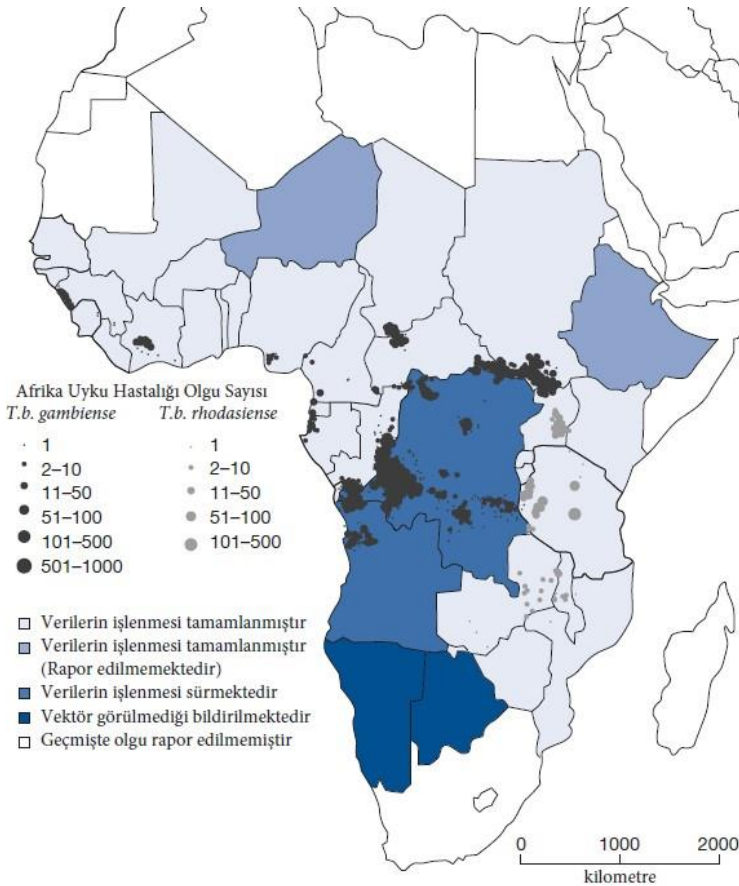
Şekil 1. *Trypanosoma brucei*'nin yaşam döngüsü

(Büscher et al., 2017)

1.4. Epidemiyoloji

Afrika uyku hastalığı, halk sağlığı çalışmalarındaki artışlar nedeniyle günümüzde önceki yüzyıl ile karşılaştırıldığında daha az sorun teşkil etmektedir. Bununla birlikte, Sahra altı Afrika'daki 36 ülkede çeçe sineklerinin yaşadığı bölgelerde yaşayan yaklaşık 60 milyon insan için tehdit olmaya devam etmektedir ve Afrika kıtası genelinde önemli morbiditeye neden olmaktadır. Sömürgecilikten etkilenen nüfus dağılımındaki değişikliklerin yanısıra besi hayvanı popülasyonlarının azalması ve bölgesel kuraklıklar gibi doğal afetler ile birlikte seyreden ilk salgın 1896 ile 1906 yılları arasında Kongo havzasında ve Uganda'da meydana gelmiştir. İkinci salgın, 1920'lerde çok sayıda endemik ülkede meydana gelmiştir ve hastaların sistematik olarak taranması ve tedavi edilmesi için yapılan büyük çabaların ardından kapsamlı vektör kontrol programları ile birlikte hastalık kontrol altına alınmıştır. Alınan kontrol

önlemleri, 1960'larda hastalığın yayılımının durdurulmasında başarılı olmasına karşın günümüzde birçok Afrika ülkesinin bağımsızlığı önleme ve kontrol programlarının sürdürülebilirliğini engellemiştir. Hastalığın insidansı 1970'lerde artmaya başlamıştır ve on yıl sonra artarak 20. yüzyılın üçüncü salgınına yol açmıştır. Bununla birlikte, son 15 yılda teşhis ve tedavi için risk altındaki popülasyonlara erişimin artması bildirilen vakaların insidansında %68'lik bir azalmaya yol açmıştır. Son 15 yılda artan sürveyans çabalarına rağmen, günümüzde aktif izleme programlarının bulunmadığı risk altında olan alanlar bulunmaktadır ve birçok insanın doğru bir teşhis konmadan Afrika uyku hastalığından öldüğü düşünülmektedir (Şekil 2) (Lutumba, Matovu, ve Boelaert, 2016).



Şekil 2. Afrika uyku hastalığı olgularının coğrafi dağılımı

(Franco, Simarro, Diarra, ve Jannin, 2014)

Dünya Sağlık Örgütü, 2007'de yıllık 12.000 vaka insidansı bildirmiştir ve on yıl önceki tahmini 300.000 vakadan dramatik bir düşüş görülmüştür. Her yıl yaklaşık 100.000 insanın ölümüne neden olan 300.000-500.000 kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Çoğunluğu Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nden olmak üzere bildirilen vakaların %90'ından fazlası *T. b. gambiense*'den kaynaklanmaktadır. Coğrafi dağılım, vektör, parazit, rezervuar konak ve insan konakların birlikte yaşadığı alanları içermektedir. Genel olarak, bu alanlar kırsal bölgelerde yoğunlaşmakla birlikte 15 derece Kuzey ve 15 derece Güney enlemleri içinde Afrika kıtasındaki odak alanları içermektedir. Enfeksiyon için en büyük risk grupları, geçimlerini hayvancılık, tarım, balıkçılık ve avcılıkla sağlayan insanlardır. Hastalık genellikle etkilenen köyler üzerinde önemli sosyoekonomik etkiye sahip olan kırsal alanların odakları arasında yoğunlaşmaktadır. Birkaç istisna dışında, bu enfeksiyon kentsel alanlarda görülmemektedir. Genellikle Kuzey Amerikalılar veya Avrupalıların Afrika kıtasında bulunan av bölgelerine yaptıkları seyahatler ile ilişkili olarak Afrika dışında yılda 50'den az vaka rapor edilmiştir (Lutumba et al., 2016).

T. b. gambiense, orta ve batı Afrika'nın tropikal bölgelerindeki ormanlık alanlardaki nehir kıyılarında bulunan *Glossina palpalis* grubundan çeçe sinekleri tarafından bulaştırılmaktadır. Halk sağlığı çalışmalarının odak noktası *T. b. gambiense* için rezervuar konak olan insanlardır. Bundan dolayı *T. b. gambiense* genellikle zoonotik bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Köpek, koyun, sığır ve domuz gibi evcil hayvanlarda doğal enfeksiyonlar rapor edilmiş olmasına rağmen, hayvan rezervuarların bu organizma için rolü belirsizliğini korumaktadır. *T. b. rhodesiense*, doğu ve orta Afrika'nın ormanlık ve savan alanlarında yaygın olarak bulunan *Glossina morsitans* grubuna ait çeçe sinekleri tarafından bulaştırılmaktadır. *T. b. rhodesiense* enfeksiyonu, çok sayıda yabani ve evcil hayvan türünün rezervuar görevi gördüğü zoonotik bir hastalıktır. *T. b. rhodesiense* enfeksiyonu için yaşam döngüsünde rezervuar hayvanlar önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle sığırlar olmak üzere evcil hayvanlar salgınlara yol açma potansiyeline sahiptir ve başarılı olunan kontrol ve önleme çalışmalarında odak noktası olmuştur (Lutumba et al., 2016).

1.5.Klinik ve Patogenez

Afrika uyku hastalığının kendine özgü bir klinik tablosu bulunmamaktadır ve hastalık tüm aşamalarında bazen geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi sunmaktadır. Enfeksiyon genellikle sinsi bir başlangıç göstermektedir, ancak ister Doğu ister Batı Afrika alt türü olsun Afrika uyku hastalığına yakalanan hasta zamanında tedavi edilmezse neredeyse değişmez bir şekilde yaşamını yitirmektedir. Laboratuvar incelemeleri ile hastalığın klinik evresinin belirlenmesi hastanın klinik izlemi açısından oldukça önemlidir (William A. Petri, 2020).



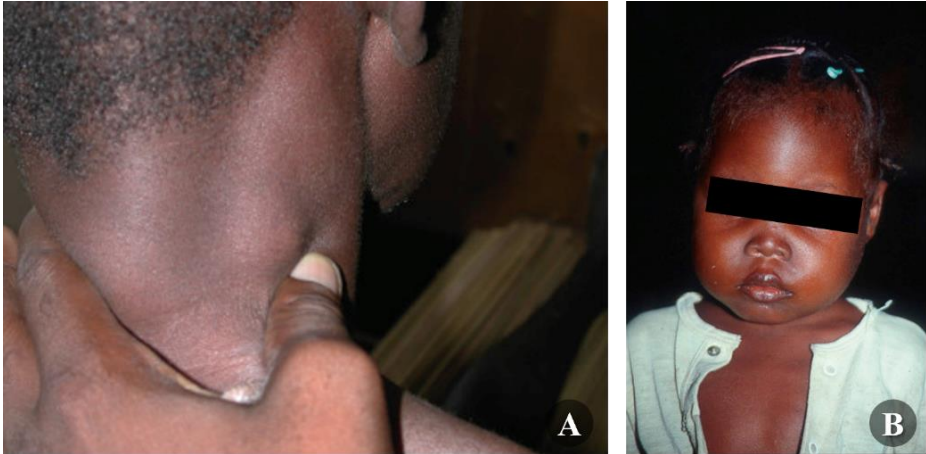
Resim 2. Bacakta *Trypanosoma* şankır

(Sanjeev Krishna, 2020)

Çeçe sineği ısırıkları oldukça acı verici olabilmektedir. Enfeksiyon durumunda, sineğin tükürüğüyle parazite enjekte ettiği bölgede “şankır” adı verilen lokal bir reaksiyon gelişebilmektedir (Resim 2). Yaklaşık 5 gün sonra küçük, kabarıklık bir papül gelişmektedir. Boyutları hızla artmaktadır, lokal ödem ve bölgesel lenfadenopati ile birlikte yoğun eritematöz doku reaksiyonu ile çevrelenmektedir. Şankırlar ülserleşmedikçe ve süperenfekte olmadıkça genellikle çok ağrılı değildir. Birkaç hafta sonra tedavi edilmeden iyileşmektedirler ve kalıcı, hiperpigmente bir leke bırakmaktadır. Şankırlar *T. b. rhodesiense* vakalarının yarısından fazlasında görülmektedir. *T. b. gambiense*'de çok daha az yaygındır ve endemik popülasyonlarda genellikle tespit edilememektedir. Deneyimsiz klinisyenler, şankırları süperenfekte böcek ısırıkları, eskarlar veya kutanöz şarbon gibi bakteriyel hastalıkların kutanöz belirtileri olarak yanlış teşhis edebilmektedirler (Sanjeev Krishna, 2020).

1.6.1. Hemolenfatik Evre (Evre I)

T. b. rhodesiense enfeksiyonunun hemolenfatik evresi, ateş ve genellikle şiddetli falciparum sıtması veya septisemiye benzeyen klinik özelliklerle dramatik bir şekilde ortaya çıkabilmektedir. Hastalar semptomların başlamasından sonraki ilk haftalar içinde, genellikle kalp tutulumu (miyokardit) nedeniyle ölebilmektedir. *T. b. gambiense* enfeksiyonunun erken evresinde semptomlar genellikle seyrek ve hafif olmaktadır. Laboratuvar bulguları, klinik durumun ciddiyetine bağlı olarak, yangı belirteçlerinin (C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı [ESR]) yüksek seviyelerini, normal ya da düşük akyuvar (WBC) sayılarını, anemiyi ve genellikle belirgin bir trombositopeniyi göstermektedir. Başlangıç aşamasından sonra, hastalık ilerledikçe ateşli ataklar daha az şiddetli hale gelmektedir. Ateş genellikle dalgalıdır ve kan dolaşımındaki parazit dalgalarının lizisini yansıtmaktadır. Özellikle *T. b. gambiense* enfeksiyonunda boynun arka üçgenindeki lenf düğümlerinin büyümesi olan “Winterbottom belirtisi” güvenilir bir klinik bulgu olmaktadır (Resim 3.A). Diğer tipik belirtiler kısa süreli yamalı veya sirküler döküntü, bağ dokusunda miksödematöz infiltrasyon (şişkin yüz sendromu) (Resim 3.B) ve tibiada gecikmiş hiperestezi ile birlikte göze çarpmayan periorbit (Kérandel belirtisi) olabilmektedir (William A. Petri, 2020).



Resim 3. Hemolenfatik evre klinik bulguları (A: Winterbottom belirtisi, B: Şişkin yüz sendromu)

(Sanjeev Krishna, 2020)

1.6.2. Meningoensefalitik Evre (Evre II)

Afrika uyku hastalığının erken evrelerini takiben *T. b. rhodesiense* enfeksiyonunda haftalar, *T. b. gambiense* enfeksiyonunda ise aylar hatta yıllar içerisinde, kaçınılmaz olarak serebral tutulum görülmektedir. Trypomastigotlar kan-beyin bariyerini geçmektedir ve hala net olarak anlaşılmayan mekanizmalarla BOS'a girmektedirler. Meningoensefalitik evrenin başlangıcı sinsiz olmaktadır ve klinik olarak kesin bir şekilde tanımlanamayabilmektedir. Hastalık ilerledikçe hastalar artan baş ağrısından şikayet etmektedir ve bazılarında davranış ve kişilikte belirgin bir değişiklik tespit edilebilmektedir. Yavaş yavaş ortaya çıkan nörolojik semptomlar, MSS'ndeki hücresel hasarın yerine bağlı olarak fokal veya jeneralize olabilmektedir. Radyolojik değişiklikler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 sinyal uzamasında bilateral, hiperintens sinyalleri içerir, ağırlıklı olarak periventriküler ve frontal beyaz maddeyi içerir, ayrıca iç kapsülü, bazal ganglionları ve serebellumu etkilemektedir. Histolojik korelasyon, serebral endarteriti andıran inflamatuvar hücrelerin perivasküler infiltrasyonu ve glial proliferasyondur. Nöronal elemanlar daha az etkilenebilmektedir (Kager, Schipper, ..., 2009).

Hastalığın geç evresinde konvülsiyonlar yaygındır ve genellikle kötü prognoza işaret etmektedir. Kafa karışıklığı ve ajitasyon dönemleri, hastaların çevrelerine ve kendi durumlarına olan ilgilerini kaybettikleri belirgin bir şaşkınlık aşamasına doğru yavaşça gelişmektedir (Resim 4.A). MSS tutulumunun diğer kanıtları arasında nispeten basit görevleri yerine getirememeye yer almaktadır (Resim 4.B). Hipotalamik yapılardaki inflamatuvar reaksiyonlar sirkadiyen ritimlerde ve uyku düzenleyici sistemlerde işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Uyku düzeni bozulmaktadır ve nihayetinde somnolent ve komatöz bir durum ile sonuçlanmaktadır. Yeme ve içme yetersizliğini ilerleyici zayıflama ve dehidrasyon takip etmektedir. Bazı vakalarda, IgM antikorları içeren eozinofilik inklüzyonlara sahip aktive plazma hücreleri olan Mott'un morüler hücreleri BOS'ta görülebilmektedir (Sanjeev Krishna, 2020).



Resim 4. Meningoensefalitik evre klinik bulguları (**A:** Geç evre Afrika Trypanosomiasis hastası, **B:** İç kısımda gösterilen bir şekli (kesişen beşgenler) kopyalaması istenen geç evre Afrika Trypanosomiasis hastası.)

(Sanjeev Krishna, 2020)

Afrika uyku hastalığı çocuklarda daha hızlı ilerlemektedir. Ebeveynler genellikle uykusuzluk ve davranış değişikliklerini fark etmektedir ancak tanı konulduğunda genellikle evre II'ye ulaşılmış olmaktadır (Sanjeev Krishna, 2020).

1.6.Tanı

Hasta yönetiminin karmaşık olması ve mevcut tedavilerin ölümcül derecede toksik olabilmesi dolayısıyla Afrika uyku hastalığı kadar kesin tanı gerektiren çok az enfeksiyon bulunmaktadır. Hastanın endemik bir bölgede yaşaması veya bu bölgeden dönmüş olması klinik şüphe uyandırmaktadır. İlk adım ise iki form arasındaki ayrımın yapılmasıdır; *T. b. rhodesiense* enfeksiyonları için, bir şankırın ortaya çıkması ve yüksek ateşin varlığı şüphe uyandırmalıdır ve kan yayması veya şankır aspiratında etkenin saptanması için araştırma yapılmalıdır. *T. b. gambiense* enfeksiyonları bazen maruziyetten aylar veya yıllar sonra nispeten spesifik olmayan, hatta bazen psikozları taklit eden semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Kanda, lenf nodu aspiratlarında veya BOS'ta aranabilen parazitlerin tespiti tedavi için kritik öneme sahiptir Endemik bölgelerde aktif vakaların tespiti, *T. b. gambiense* için enfeksiyon riski yüksek olan bireylerin serolojik tarama testleri ile belirlenmesine dayanmaktadır. Serolojik testler güçlü bir şekilde pozitif çıktığında ve uyumlu klinik bulgular görüldüğünde, özellikle de ilerlemiş (evre II) hastalık bulguları varsa, tedavi ampirik olarak verilebilmektedir. *T. b. rhodesiense* enfeksiyonu için serolojik testler kullanışlı değildir, ancak parazitler kan dolaşımında

genellikle daha fazla miktarda buldukları için tespit edilmeleri çok daha kolay olmaktadır. *T. b. gambiense*, vücut sıvılarını inceleyen herhangi bir yöntemle tespit edilme sınırlarının (<10 parazit/mL) çok altında sayılarda bulunsa bile hastalığa neden olabilmektedir. Etkenin saptanabilmesi için yapılan tekrarlı parazitolojik incelemeler veya mümkünse duyarlı bir hayvan türüne subinokülasyon tespit edilmesine yardımcı olabilmektedir (Sanjeev Krishna, 2020; William A. Petri, 2020).

1.6.1. Şankır veya Lenf Nodu Aspirasyonu

Şankırlar trypomastigotların giriş kapısını işaret etmektedir ve hastaların yarısının bu belirtiyi gösterebildiği *T. b. rhodesiense* enfeksiyonunda daha yaygın olarak görülmesine karşın, *T. b. gambiense* enfeksiyonlarında, özellikle de endemik bölgelerdeki hastalarda daha az yaygın olarak görülmektedir. Şankır iyi bir parazit kaynağıdır. Genişlemiş lenf düğümlerinden, sıklıkla Winterbottom belirtisi oluşturan posterior servikal düğümlerden sıvı aspire edilebilmektedir ve direkt mikroskopi veya varsa karanlık alan mikroskobu ile hemen görüntülenebilmektedir ($\times 400$). Taze hazırlanan preparatlarda, yakınındaki hücreleri sağa sola ittiren hareketli trypomastigotlar göze çarpmaktadır (Sanjeev Krishna, 2020).

1.6.2. Kan Yaymaları

Sıtma teşhisi için kullanılanlara benzer olarak Field veya Giemsa boyalarıyla boyanmış kalın damla kan yayma preparatlarında tripomastigotlar görülebilmektedir, ancak *T. b. gambiense* enfeksiyonunda parazitleri tanımlamak için yoğunlaştırma teknikleri gerekebilmektedir. Kalın damla preparatlarında morfoloji iyi korunmayabilir, ancak morfolojinin iyi korunduğu ince yayma preparatları incelemek için gereken sürenin daha uzun olması bu enfeksiyonun taranması için külfetli olabilmektedir. Kan yayma preparatları, *T. b. rhodesiense* enfeksiyonlarında çok daha yararlı olmaktadır (Sanjeev Krishna, 2020).

1.6.3. Yoğunlaştırma Yöntemleri

İnceleme öncesinde parazitlerin yoğunlaştırılması amacıyla birçok yaklaşım geliştirilmiştir. En önde geleni, üzerine 300 μ L kan eklendiğinde (kalın damla preparatı üzerinde incelenen yaklaşık 10 μ L kan hacmine kıyasla)

trypomastigotların selüloz matrisinden geçmesine izin veren mini bir anyon değişim kolonuna dayanmaktadır. Kit ticari olarak mevcut değildir ve yalnızca uzman laboratuvarlar tarafından kullanılmaktadır. Sıtma tanısından uyarlanmış bir başka yöntem de Kantitatif buffy coat (QBC) yöntemidir. Benzer bir yaklaşım olarak da kapiler tüp santrifüjü (CTC) kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar, parazitin tanınmasını ve sahaya uyarlanmasını iyileştirmek için floresan etiketleme gibi daha iyi görüntüleme teknikleriyle birleştirilebilmektedir (Sanjeev Krishna, 2020).

1.6.4. Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemleri

Afrika uyku hastalığı epidemiyolojik çalışmalarında kullanılmak üzere cins, tür ve alt türe özgü primerler mevcuttur, ancak konvansiyonel PCR yöntemi az sayıdaki parazitleri tespit etmek için düşük duyarlılığa sahiptir (Sanjeev Krishna, 2020).

1.7.5. Serolojik Testler

T. b. gambiense enfeksiyonunun tanısı için çeşitli serolojik testler mevcut olmasına karşın, *T. b. rhodesiense*'nin tespiti için serolojik testlerin güvenilirliği düşüktür. Aktif tarama programları için, bol miktarda parazit antijeni karışımı kullanılarak *T. b. gambiense*'ye karşı antikorları taramak için uzun yıllardır Afrika uyku hastalığı için bir kart aglütinasyon testi (CATT) kullanılmaktadır. CATT yöntemi, antikorları antijeni aglütine etme yeteneklerine göre tespit eden ancak enfeksiyonu doğrulamayan hızlı, sahaya uyarlanmış bir testtir. CATT yöntemi ile elde edilen pozitif bir sonucun parazitin araştırılmasını teşvik etmesi gerekmektedir (Sanjeev Krishna, 2020).

1.7.6. Yeni Gelişmeler

Son zamanlarda yeni hızlı tanı testleri kullanıma sunulmuştur: HAT Sero-K-SeT ve SD Bioline HAT 1.0. Afrika uyku hastalığının tanısı için geliştirilen bu testlerin günümüzde >%90 duyarlılığa sahip olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Pasif tarama ve periferik sağlık tesislerinde hastalığın tanısının entegrasyonunda değerli bir ek yöntem olan bu testler ucuz, depolamaya uygun ve kullanımı kolaydır (Sanjeev Krishna, 2020).

1.7. Sağaltım

Afrika uyku hastalığı tedavisi için çok az ilaç mevcuttur ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar oldukça toksiktir. Tedavi, enfeksiyondan sorumlu türe ve hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar Cenevre'deki DSÖ tarafından sağlanmaktadır. Birinci evre *T. b. gambiense* enfeksiyonu tedavisi için pentamidin tercih edilen ilaçtır. Standart tedavi rejimi, 1 hafta boyunca günlük parenteral uygulamadan oluşmaktadır, ancak tedaviyi üç doza indirmenin etkinliğini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir (Pohlig et al., 2016).

Ayrıca, birinci evre *T. b. rhodesiense* enfeksiyonu tedavisi için suramin kullanılmaktadır. Hazırlanması ve uygulanması karmaşık olan bu ilaç, 3 hafta boyunca periyodik olarak yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Anafilaksi nadir olmakla birlikte (yaklaşık 20.000 hastadan 1'i), tam tedaviye başlanmadan önce bir test dozu önerilmektedir. En önemli yan etkisi nefrotoksisite olmak üzere bir dizi yan etki yakından takip gerektirmektedir. Her dozdan önce idrar tahlili önerilmektedir ve proteinüri devam ederse ve idrar sedimentinde silendirler görülürse ilaç kesilmelidir (Wiedemar, Hauser, ve Mäser, 2020).

İkinci evre *T. b. gambiense* enfeksiyonu tedavisi için ilk tercih nifurtimox-eflornitin kombinasyonudur. Nifurtimox oral olarak uygulanmasına karşın eflornitin sık aralıklı intravenöz uygulama gerektirmektedir. İkinci evre *T. b. rhodesiense* enfeksiyonu tedavisi için ise melarsoprol mevcut olan tek terapötik ajan olmaya devam etmektedir. Her iki türün oluşturduğu ikinci evre hastalık için kullanılabilen oldukça etkili ancak yüksek derecede toksik bir ilaçtır. En önemli yan etkisi arsenik (oldukça ölümcül) veya enflamatuar bir reaksiyon nedeniyle gelişebilen ve hayatı tehdit eden ensefalopati olmakla birlikte yan etkileri oldukça fazladır. Eşzamanlı steroid kullanımı, melarsoprol tedavisinin etkinliğinden ödün vermeden ensefalopati ve ölüm riskinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Üç gün boyunca günde üç kez bölünmüş dozlar halinde 2-3,6 mg/kg arasında tedavinin ilk turundaki kademeli artışın da ensefalopati risklerini azalttığı gösterilmiştir. Melarsoprol direnci yaygın olarak görülmektedir (Fairlamb ve Horn, 2018; Kansiiime et al., 2018).

Afrika uyku hastalığı geç evresini tedavi etmek için oldukça az terapötik seçenek mevcuttur. Bununla birlikte, nifurtimox-eflornitin kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında günde bir kez uygulanan oral feksinidazolün, geç evre *T. b. gambiense* enfeksiyonu tedavisi için etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca günümüzde resmi olarak birinci ve ikinci evre hastalık için bir seçenek olarak da listelenmiştir (Lindner et al., 2020; Mesu et al., 2018; Scarim et al., 2019).

Korunma

Mevcut durumda Afrika uyku hastalığına karşı geliştirilmiş bir aşı bulunmamaktadır. Hastalığı önleyebilmenin temel dayanakları, olguların tesbiti ile erken tedavi ve vektör kontrolünü içermektedir. Her enfeksiyonun doğası göz önüne alındığında, aktif vaka sürveyansı *T. b. gambiense* enfeksiyonu için daha uygundur, ancak vektör kontrolü *T. b. rhodesiense* enfeksiyonunun önlenmesinde daha etkilidir. Aktif olguların tesbit edilmesinin amacı, asemptomatik veya erken evrede olabilecek enfekte olmuş hastaların belirlenmesidir. *T. b. gambiense* enfeksiyonu için daha uygun olan bu yaklaşım, lenfadenopati için bir tarama muayenesini takiben bir CATT testinden oluşmaktadır. Sonuçlar her ikisi için de pozitifse, hasta lenf nodu aspirasyonu ve kan testi ile daha ileri değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. Trypomastigot saptanan hastalar tedavi edilmelidir. Vektör kontrol önlemleri arasında çeçe sineği tuzakları ve insektisit emdirilmiş cibinlik kullanımı yer almaktadır. 1960'lara kadar başarılı bir yöntem olan toplu ilaçlama günümüzde uygulanmamaktadır. Bununla birlikte, bir salgın meydana geldiğinde, hayvan rezervuarının habitatının bozulmasıyla birlikte yerden veya havadan püskürtme hızlı vektör kontrolü sağlamanın en etkili yöntemi olabilmektedir. Endemik bölgelere seyahat edenler bu hastalığa karşı dikkatli olmalı ve temel koruyucu önlemleri almalıdır. En az orta ağırlıkta olacak şekilde koruyucu giysiler giyilmelidir; nötr renkler en etkilidir çünkü sinekler parlak ve koyu renkleri çekmektedir. Çeçe sinekleri hareket halindeki canlılara yönelmektedir, ancak gölgede veya çalılarda dinlenmektedir. Böcek kovucu kullanımı bu bölgelerde endemik olabilecek diğer vektör kaynaklı hastalıklar için yararlı olsa da, çeçe sineği ısırığı riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmamıştır. Endemik bölgelere seyahat edenler için önerilen bir kemoprofilaksi bulunmamaktadır (Keating, Yukich, Sutherland, Woods, ve Tediosi, 2015).

2. CHAGAS HASTALIĞI

Chagas hastalığı adını 1909 yılında hastalığı keşfeden Brezilyalı doktor Carlos Chagas'tan almıştır. *Trypanosoma cruzi* parazitinin neden olduğu bu hastalık, reduviid (öpen) böcek vektörleri tarafından hayvanlara ve insanlara bulaştırılmaktadır ve sadece Amerika kıtasında (özellikle yoksulluğun yaygın olduğu Latin Amerika'nın kırsal kesimlerinde) görülmektedir. Chagas hastalığı (*T. cruzi* enfeksiyonu) Amerikan trypanosomiasisi olarak da adlandırılmaktadır (Chao, Leone ve Vigliano, 2020).

2.1. Taksonomi

Chagas hastalığı etkeni olan *T. cruzi* (Tablo 2), hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde görülen klinik semptomlardaki farklılıklara katkıda bulunduğu düşünülen yedi kararlı genetik gruba (TcI-TcVI ve Tcbat) ayrılan genetik çeşitliliğe sahiptir (Zingales, 2018).

Tablo 2. *Trypanosoma cruzi*'nin taksonomisi

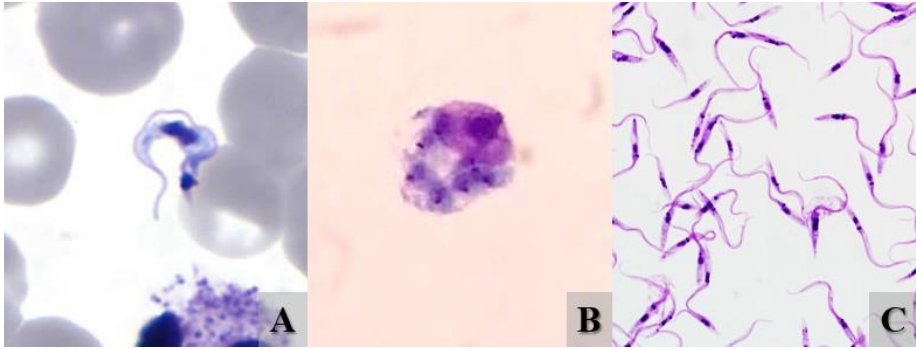
Alem	:	Protista
Alt alem	:	Protozoa
Şube	:	Sarcomastigophora
Alt şube	:	Mastigophora
Sınıf	:	Zoomastigophora
Takım	:	Kinetoplastida
Aile	:	Trypanosomatidae
Bölüm	:	Stercoraria
Cins	:	Trypanosoma
Tür	:	<i>Cruzi</i>

(Töz Özensoy et al., 2007)

2.2. Morfoloji

Trypanosoma cruzi'nin memeli konaklarda bulunan yaşam formları; kan dolaşımında görülen trypomastigotlar ve hücre içi yerleşim gösteren amastigotlardır. Vektörde bulunan yaşam formları ise; epimastigotlar ve enfektif metasiklik trypomastigotlardır. Trypomastigotlarda kinetoplast organeli genellikle parazitin en arka ucunda olmakla birlikte nükleusun arkasında yerleşim göstermektedir. Kamçı organeli ise arka uçtan başlayarak

ön uca doğru kıvrımlı şekilde parazit vücudu boyunca ilerlemektedir. Ön uçtan çıkıp serbest olarak sonlanan kamçı organelinin vücuda bu şekilde tutunması sayesinde yüzgeç benzeri görev yaparak parazitin hareket etmesini sağlayan dalgalı zar yapısını oluşturmaktadır. Amastigotlar yuvarlak bir şekilde olmakla birlikte kamçı organeline sahip değildir ve hareketsiz hücre içi yaşam formlarıdır. Amastigotlardaki kinetoplast organeli nükleusa yakın yerleşim göstermektedir ve koyu renkli boyanmaktadır. Epimastigotlarda ise kinetoplast organeli merkezi bir yerleşim göstermekle birlikte nükleusun önünde yer almaktadır. Epimastigot formunda kamçı organeli parazitin ortasından başlamakla birlikte trypomastigotlara göre kısa dalgalı zar yapısı oluşturmaktadır. Epimastigotlar, trypomastigotlara göre daha az hareketlidir (Resim 5) (Töz Özensoy et al., 2007).

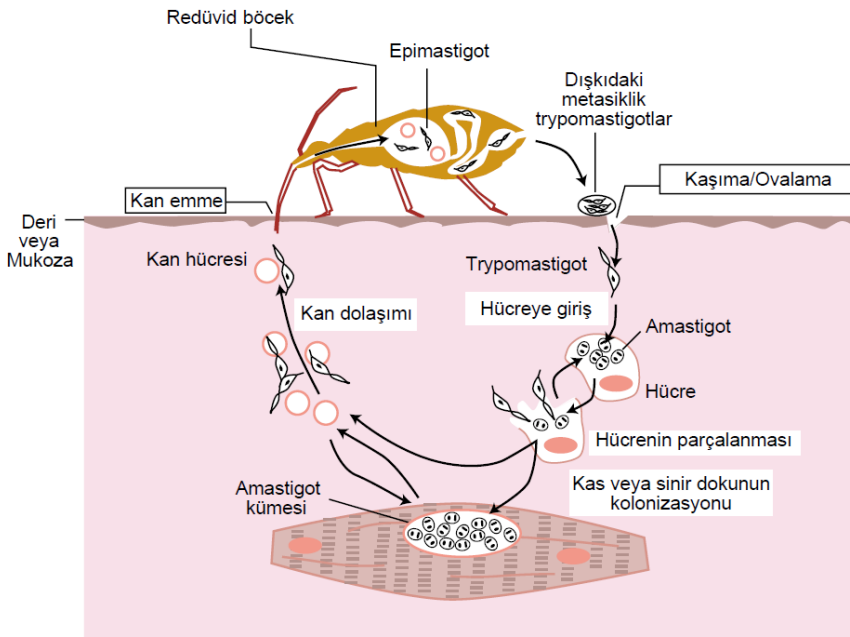


Resim 5. *Trypanosoma cruzi*'nin yaşam formları (Orijinal) (Giemsa, 1000x)
(A:Trypomastigot, B:Amastigot, C:Epimastigot)

2.3.Evrım

Trypanosoma cruzi, hayat döngüsünün belirli dönemlerinde omurgalı ve omurgasız konaklara bulaşarak Chagas hastalığına neden olan bir kinetoplastid protozoon parazittir. Triatoma cinsinde yer alan redüviid (öpen) böcekler, enfekte olan memeli konaktan kan emme sırasında kan dolaşımında bulunan trypomastigotları almaktadır. Vektör redüviid böceğin orta bağırsağında trypomastigotlar, omurgasız konakta görülen yaşam formu olan ve ikiye bölünerek çoğalan epimastigotlara dönüşmektedirler. Epimastigotlar redüviid böceğin arka bağırsağına doğru göç ederek, redüviid böcek dışkıları ile dışarı atılan enfektif metasiklik trypomastigotlara dönüşmektedirler. Metasiklik trypomastigotlar memeli omurgalı konak vücuduna ısırık yarası veya sağlam

mukoz membranlar yoluyla girmektedirler ve lizozom aracılı bir mekanizma yolu ile çok sayıda çekirdekli hücre türünü enfekte etmektedir. Trypomastigotlar, sitoplazma içerisinde 4-5 günlük bir süre boyunca yaklaşık olarak 12 saatte bir olacak şekilde ikiye bölünerek çoğalan hücre içi amastigotlara dönüşmektedir. Sonrasında, amastigot formları trypomastigotlara dönüşmektedir, konak hücre patlamaktadır ve trypomastigotlar kan dolaşımına salınmaktadır. Kan dolaşımına salınan trypomastigotlar daha sonra yeni hücreleri enfekte edebilmektedir, yeniden çoğalma döngüleri başlatabilmektedir ve memeli konaktan kan emerek beslenen vektör redüvid böcekleri enfekte edebilmektedir. Antitrypanozomal tedavi etkili uygulanmadığı durumda ise memeli konağının yaşamı boyunca enfeksiyon devam etmektedir (Bern, 2015; Bern, Kjos, Yabsley, ve Montgomery, 2011) (Şekil 3).



Şekil 3. *Trypanosoma cruzi*'nin yaşam döngüsü

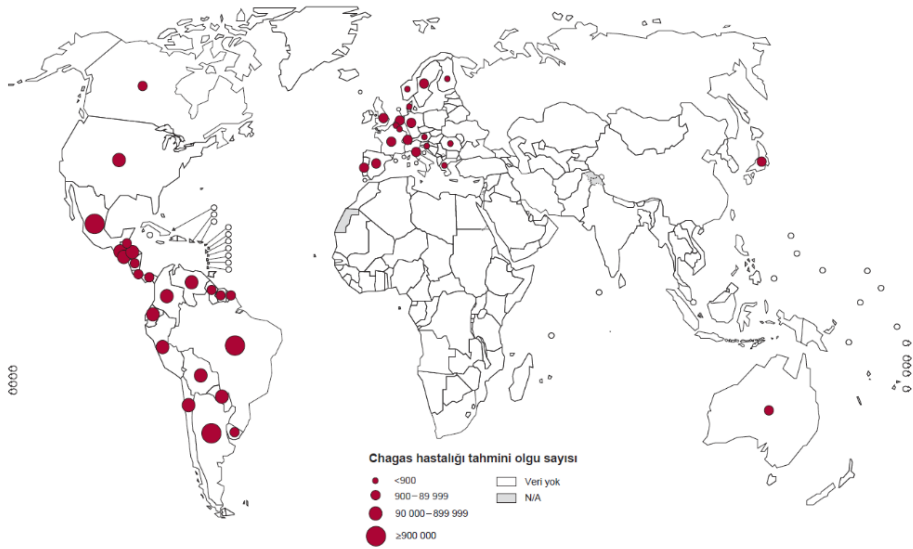
(Macedo, Oliveira, ve Pena, 2002)

2.4.Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Chagas hastalığı, ihmal edilen tropikal hastalıklar listesi içerisinde yer almaktadır. Ayrıca Chagas hastalığı, dünya

genelinde yaklaşık olarak 8 milyon insanın *T. cruzi* ile enfekte olması, yaklaşık 100 milyon insanın enfeksiyon riski altında yaşaması ve hastalığa bağlı olarak yılda 2000 ölüm görülmesi açısından ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır (Echeverria ve Morillo, 2019; ‘WHO | Chagas disease (American trypanosomiasis)’, n.d.). Tahmini olarak *T. cruzi* seropozitifliğinin en yüksek olduğu ülkenin Bolivya (%6,8-18) olmasıyla birlikte hastalığın endemik olarak görüldüğü ülkeler arasında prevalans açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Arjantin (%4,1), Brezilya (%1) ve Meksika (%1) bölgedeki en düşük prevalansın izlendiği ülkeler olmalarına karşın, Orta ve Güney Amerika’daki enfekte insan popülasyonunun yarısından fazlasını içerisinde barındırmaktadırlar (Echeverria ve Morillo, 2019; Rassi, Rassi, ve Marin-Neto, 2010).

Hastalığın endemik olduğu ülkelerde altyapının gelişmemiş olması, vektörün gelişimi ve çoğalması açısından ortam oluşturması nedeniyle çoğunlukla kırsal alanlarda görülen Chagas hastalığı genellikle vektör aracılı olarak bulaşmaktadır. Ancak, kırsal bölgelerden kentlere göç eğilimleri hastalığın diğer bulaş yollarının önem kazanmasına neden olmuştur ve günümüzde kentsel alanları etkileyerek Chagas hastalığının epidemiyolojisini değiştirmiştir (Echeverria ve Morillo, 2019). Orta ve Güney Amerika’da endemik olarak görülmesine karşın, göç hareketleri Chagas hastalığını küreselleştirmiştir ve ABD, Avrupa, Avustralya ve Japonya’dan vakalar bildirilmektedir (Perez, Lymbery, ve Thompson, 2015) (Şekil 4). ABD’nde yaklaşık olarak 300.000 insanın Chagas hastalığı ile enfekte olduğu bildirilmektedir (Manne-Goehler, Umeh, Montgomery, ve Wirtz, 2016). Avrupa kıtası genelinde ise yaklaşık olarak 100.000 Chagas hastalığı vakasının bulunduğu bildirilmektedir, bu sayı içerisinde 45.000-67.000 olgu İspanya’da görülmektedir (Antinori et al., 2017; Echeverria ve Morillo, 2019). Çok sayıda asemptomatik *T. cruzi* taşıyıcısı bulunduğu düşünüldüğünde, gerçek prevalans verilerinin hafife alınabileceği öngörülmektedir. Temel bulaşma mekanizmaları; anneden çocuğa vertikal geçiş ve kan transfüzyonlarıdır. Bu açıdan, ABD, İspanya, İtalya, Kanada, Fransa ve Birleşik Krallık gibi ülkelerde enfekte hastaların tanısı veya hastalığın endemik olduğu ülkelere gelen enfekte insanlar tarafından yapılan kan bağıışı için bazı kan taramaları testleri uygulanmaktadır (Strasen et al., 2014).



Şekil 4. Chagas hastalığı olgularının coğrafi dağılımı
(WHO, 2016)

2.5.Klinik ve Patogenez

2.5.1. Akut chagas hastalığı

Vektör aracılı bulaşı takiben inkübasyon süresi yaklaşık olarak 1-2 haftadır ve sonrasında CH'nın akut fazı başlamaktadır (Bern, 2015; Bern, Martin, ve Gilman, 2011). *Trypanosoma cruzi* enfeksiyonunun akut fazı 8-12 hafta sürmektedir (Castro-Sesquen et al., 2011). Genellikle hastalarda spesifik olmayan semptomlar görülmektedir veya hastalık asemptomatik seyir izlemektedir. Hastaların az bir kısmında ise akut enfeksiyonda, vektör reduviid böceğin ısırıldığı bölgede (genellikle yüz/ekstremiteler) yangı ve şişlik ile karakterize olan “şagoma” görülmektedir. Etkenin konjonktiva yolu ile vücuda girişi, “Romana belirtisi” olarak bilinen alt ve üst göz kapaklarının karakteristik olarak tek taraflı şişmesine neden olabilmektedir (de Barros Moreira Beltrão et al., 2009).

2.5.2. Konjenital chagas hastalığı

Enfekte annelerden doğan bebeklerinin yaklaşık olarak yüzde %1-10'u akut *T. cruzi* enfeksiyonu ile doğmaktadır (Bern et al., 2009; Messenger et al., 2017). Konjenital enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyir izlemektedir,

spesifik olmayan belirtiler görülmektedir ve bu vakaların tanısı için laboratuvar taraması gerekmektedir (Messenger et al., 2017). Doğum ağırlığının düşük olması (<2500 g), anemi, hepatosplenomegali, konjenital Chagas hastalığı olan bebekler enfekte olmamış bebekler ile karşılaştırıldığında daha sık olarak görülmektedir (Messenger, Miles, ve Bern, 2015; Torrico et al., 2004). Chagas hastalığı tanısı alan bir annenin tüm çocukları için hızlıca test yapılması gerekmektedir. Enfekte bebeği olan bir annenin diğer çocuklarına hastalığı bulaştırma riskinin daha yüksek olabileceğini bildirilmektedir (Negrette, Mora, ve Basombrío, 2005).

2.5.3. Kronik chagas hastalığı

Antitrypanozomal tedavinin etkin bir şekilde uygulanmadığı durumlarda, genellikle enfeksiyonun başlangıcından 8-12 hafta sonrasında görülmektedir ve hastanın yaşamı boyunca kronik faz devam etmektedir. *Trypanosoma cruzi* ile enfekte olan insan olguların tamamına yakınında kronik faz ilk 1-30 yılı süresince hastalık asemptomatik seyir izlemektedir; olguların % 20-40'ında ise sonrasında hastalığın kardiyak ve/veya gastrointestinal formlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir (Rassi et al., 2010). Kronik *T. cruzi* enfeksiyonunun indeterminate formundaki olguların serolojisi pozitifdir, fakat kardiyomiyopati veya gastrointestinal hastalık semptomları görülmemektedir. İndeterminate formda 5-30 yıl zaman aralığında değişiklik gösteren latent evre sonrasında olguların yaklaşık olarak %20-30'unda kardiyomiyopati görülmektedir. Kronik Chagas kalp hastalığı görülen olgularda hastalık asemptomatik seyir izleyebilmektedir veya eforda nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, baş dönmesi, göğüs ağrısı, senkop ve ödem gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Klinik belirtiler kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve hastalık ile ilişkili olarak gelişen tromboembolizmden kaynaklanmaktadır (de Andrade et al., 2011; Rassi, Rassi, ve Rassi, 2001). Gastrointestinal sistem tutulumu ile karşılaşma sıklığı (%10-15) düşüktür ve mide, periton, bağırsaklar, larinks ve özofagus gibi organlarda *T. cruzi* invazyonu ile ilgili raporların bulunmasına rağmen, HIV enfeksiyonu olan veya organ transplantasyonu yapılan hastalarda kronik *T. cruzi* enfeksiyonunun reaktivasyonunda daha az olarak karşılaşmaktadır. Gastrointestinal Chagas hastalığında mortalite düşük olmakla birlikte klinik bulguların hayat kalitesi üzerinde önemli etkilere sahip olabilmektedir (de Souza-Lima et al., 2013). Bağışıklığı baskılanmış olgularda

kronik *T. cruzi* enfeksiyonunun reaktivasyonu, bağışıklığı baskılayan ilaçlar veya HIV ilaçlarının uygulanması ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (Bern, 2012; Martinez-Perez, Norman, Monge-Maillo, Perez-Molina, ve Lopez-Velez, 2014).

2.6.Tanı

Chagas hastalığı için en uygun tanı yöntemi, hastalığın dönemine ve hastanın durumuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Akut dönemde, antikoagüle kan veya buffy coattan hazırlanan taze bakı preparatların mikroskopik incelenmesinde hareketli trypomastigotlar görülebilmektedir. Giemsa boyası veya diğer boyalarla boyanmış kan yaymalarının mikroskopik olarak incelenmesi ile de trypomastigotlar saptanabilmektedir. Standart parazit besiyerlerinde yapılan kan kültürü, akut dönemde nispeten duyarlıdır, ancak parazitlerin üremesi için 2-4 hafta süre gerekmektedir. Parazitemi düzeyi, sağaltım uygulanmadığında dahi enfeksiyon sürecinde 90 gün içerisinde azalmaktadır ve kronik fazda ise mikroskopik incelemede trypomastigotlar saptanamamaktadır. PCR, Chagas hastalığının akut döneminde duyarlılığı yüksek bir tanı yöntemidir ve enfekte donör kaynaklı organ transplantasyonundan veya rastlantısal olarak gelişen akut *T. cruzi* enfeksiyonunu takibinde kullanılabilir (Bern, Kjos, et al., 2011). Konjenital Chagas hastalığı, hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkan akut *T. cruzi* enfeksiyonudur ve kullanılan tanı yöntemleri farklılık göstermemektedir. Parazitemi düzeyi doğum sonrasında yükselmektedir ve doğum sonrası 30. gün veya sonrasında pik yapmaktadır. Moleküler yöntemler, mikrohematokrit yöntemi ile karşılaştırıldığında hayatın erken evrelerinde konjenital enfeksiyonların tespit edilmesinde daha yüksek hassasiyete sahiptir. Doğumda teşhis almayan bebeklerde 9. ay sonrasında maternal antikor düzeyi düştüğünde ve konjenital enfeksiyondan kronik faza ulaşıldığında konvansiyonel serolojik testler ile IgG aranması yarar sağlamamaktadır (Bern, Kjos, et al., 2011). Kronik enfeksiyon tanısı, *T. cruzi*-IgG antikorlarını tespit eden ve oldukça yaygın olarak uygulanan ELISA ve IFA yöntemleri gibi serolojik testler ile sağlanmaktadır. Tanı konulmasındaki doğruluğu arttırmak için farklı antijen temelli iki serolojik test ve/veya yöntemlerin paralel olacak şekilde çalışılması önem taşımaktadır. Kronik *T. cruzi* enfeksiyonunda PCR, bilimsel

araştırmalarda kullanım alanına sahip olmasına karşın, tanısal açıdan rutin laboratuvarlarda kullanışlı bir test değildir (Bern, Kjos, et al., 2011).

2.7.Sağaltım

Chagas hastalığına karşı tedavi etkinliği kanıtlanmış olan benznidazol ve nifurtimoks olmak üzere iki ilaç hastalığın sağaltımında kullanılmaktadır (Coura ve De Castro, 2002). *Trypanosoma cruzi* trypomastigotları ve amastigotlarına karşı tedavi etkinliği kanıtlanmış olan ve 1971 yılından itibaren bilinmekte olan benznidazol, nitroimidazol türevi bir bileşiktir. Benznidazol, 2-12 yaş aralığındaki çocuklarda Chagas hastalığının sağaltımı için 2017 yılının ağustos ayında FDA tarafından onay almıştır ve diğer yaş gruplarında kullanımını kapsamamaktadır (Drugs for Neglected Diseases Initiative, n.d.). Genellikle 60 gün olarak tedavi uygulanmaktadır. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda yan etkiler ile daha az olarak karşılaşmaktadır ve çocuklar daha yüksek dozları oldukça iyi tolere edebilmektedirler. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, bilirubin, karaciğer enzimleri, serum kreatinin ve kan üre azotunu içeren laboratuvar testleri uygulanmalıdır ve tedavi sürecinde her 2-3 haftada bir olmak üzere tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. Periferik nöropati, dermatit, kemik iliğinin baskılanması ve anjiyoödem gibi yan etkiler görülmektedir (Bern, 2011). *Trypanosoma cruzi* trypomastigotları ve amastigotlarına karşı tedavi etkinliği kanıtlanmış olan ve 1965 yılından itibaren bilinen nifurtimoks bir nitrofuran bileşiğidir (Coura ve De Castro, 2002; D H Wegner, 1972a, 1972b). Nifurtimoks için FDA onayı bulunmamaktadır, ancak belirli bir araştırma protokolü ile kullanılabilir. Genellikle en az 90 gün olarak tedavi uygulanmaktadır. Yetişkinler ile karşılaştırıldığında çocuklar ilacı oldukça iyi tolere etmektedir. Sindirim sistemi problemleri ve merkezi sinir sistemi toksisitesi gibi yan etkiler ile sık olarak karşılaştırılmaktadır, ancak genellikle tedavi sonlandırıldığında ortadan kalkmaktadır (Forsyth et al., 2016). Tedavi öncesinde, tedavi sırasında her 4-6 haftada bir olarak ve tedavi sonrasında laboratuvar testleri uygulanmalıdır.

2.8. Korunma

Chagas hastalığı vektör aracılı bulaşmayı azaltarak, kan ürünlerinin taramasını iyileştirerek ve transplental bulaşmayı tespit edip tedavi ederek önlenmektedir. Endemik ülkelerin dahil olduğu çok uluslu programlar,

çeşitli operasyonel aşamaları takip ederek chagas hastalığının hem prevalansını hem de insidansını azaltmada muazzam bir başarı elde etmiştir. Bulaşmayı engellemeye yönelik araçlar, insektisit kullanımı, konut iyileştirmeleri ve eğitim gibi vektör kontrol faaliyetlerinin uygulanmasına ve ayrıca transfüzyon için kan ürünlerinin kullanımı ve taranmasına ilişkin politikanın uygulanmasının güçlendirilmesine dayanmaktadır. Başlangıçta reaktif olan tüm kan örnekleri, aynı tarama testi kullanılarak iki kopya halinde yeniden test edilmektedir; yeniden reaktif olarak saptanan kan örnekleri için radyoimmünopresipitasyon doğrulama testi uygulanmaktadır. Elde edilen başarının pekiştirilmesi ve sürdürülmesi için devam eden sürveyans oldukça önemlidir. Endemik bölgelere seyahat eden insanlar için, son derece nadir olarak görülen gıda kaynaklı chagas hastalığını önlemek için genel gıda ve su önlemlerine uyulması tavsiye edilmektedir. Daha da önemlisi, gezginler kötü inşa edilmiş evlerde uyumaktan kaçınmalıdır ve böcek ilacı emdirilmiş cibinlikler içerisinde uyumalıdır. Ancak, insektisit ile muamele edilmiş malzemelerin Chagas hastalığı bulaşını azaltmadaki ve vektör popülasyonunu ortadan kaldırmadaki koruyucu etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Ayrıca, chagas hastalığı için bir aşı mevcut değildir (Bern ve Montgomery, 2009; MA, MD, ve AR, 2003).

KAYNAKÇA

- Antinori, S., Galimberti, L., Bianco, R., Grande, R., Galli, M., & Corbellino, M. (2017, September). Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.ejim.2017.05.001
- Bern, C. (2011, June). Antitrypanosomal therapy for chronic chagas' disease. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. doi:10.1056/NEJMct1014204
- Bern, C. (2012, August). Chagas disease in the immunosuppressed host. *Current Opinion in Infectious Diseases*. Curr Opin Infect Dis. doi:10.1097/QCO.0b013e328354f179
- Bern, C. (2015). Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, 373(5), 456–466. doi:10.1056/NEJMra1410150
- Bern, C., Kjos, S., Yabsley, M. J., & Montgomery, S. P. (2011). Trypanosoma cruzi and chagas' disease in the united states. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 655–681. doi:10.1128/CMR.00005-11
- Bern, C., Martin, D. L., & Gilman, R. H. (2011). Acute and Congenital Chagas Disease. In *Advances in Parasitology* (Vol. 75, pp. 19–47). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2
- Bern, C., & Montgomery, S. P. (2009). An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(5). doi:10.1086/605091
- Bern, C., Verastegui, M., Gilman, R. H., LaFuente, C., Galdos-Cardenas, G., Calderon, M., ... Maguire, J. H. (2009). Congenital Trypanosoma cruzi Transmission in Santa Cruz, Bolivia . *Clinical Infectious Diseases*, 49(11), 1667–1674. doi:10.1086/648070
- Büscher, P., Cecchi, G., Jamonneau, V., & Priotto, G. (2017). Human African trypanosomiasis. *The Lancet*, 390(10110), 2397–2409. doi:10.1016/S0140-6736(17)31510-6
- Castro-Sesquen, Y. E., Gilman, R. H., Yauri, V., Angulo, N., Verastegui, M., Velásquez, D. E., ... Bern, C. (2011). Cavia porcellus as a model for experimental infection by trypanosoma cruzi. *American Journal of Pathology*, 179(1), 281–288. doi:10.1016/j.ajpath.2011.03.043
- CDC. (2023). CDC - African Trypanosomiasis. Retrieved 27 March 2023, from <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/index.html>
- Chao, C., Leone, J. L., & Vigliano, C. A. (2020). Chagas disease: Historic

- perspective. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(5). doi:10.1016/J.BBADIS.2020.165689
- Chimelli, L., & Scaravilli, F. (1997). Trypanosomiasis. *Brain Pathology*, 7(1), 599–611. doi:10.1111/J.1750-3639.1997.TB01077.X
- Coura, J. R., & De Castro, S. L. (2002). A critical review on chagas disease chemotherapy. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. Fundacao Oswaldo Cruz. doi:10.1590/S0074-02762002000100001
- D H Wegner, R. W. R. (1972a). Experience With Nifurtimox in Chronic Chagas' Infection. Preliminary Report. *Arzneimittelforschung*, 22(9), 1635–1641.
- D H Wegner, R. W. R. (1972b). The Effect of Nifurtimox in Acute Chagas' Infection. *Arzneimittelforschung*, 22(9), 1624–1635.
- de Andrade, J. P., Neto, J. A. M., de Paola, A. A. V., Vilas-Boas, F., Oliveira, G. M. M., Bacal, F., ... Dias, J. C. P. (2011). I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of chagas' heart disease. Executive summary. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96(6), 434–442. doi:10.1590/S0066-782X2011000600002
- de Barros Moreira Beltrão, H., de Paula Cerroni, M., de Freitas, D. R. C., Das Neves Pinto, A. Y., da Costa Valente, V., Valente, S. A., ... Sobel, J. (2009). Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Pará State, Brazil, in 2007. *Tropical Doctor*, 39(4), 231–232. doi:10.1258/td.2009.090035
- de Souza-Lima, R. de C., Barbosa, M. das G. V., Coura, J. R., Arcanjo, A. R. L., Nascimento, A. da S., Ferreira, J. M. B. B., ... Guerra, J. A. de O. (2013). Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(4), 510–514. doi:10.1590/0037-8682-1367-2013
- Drugs for Neglected Diseases Initiative. (n.d.). U.S. FDA approves Chemo Group's benznidazole to treat children with Chagas disease – DNDi.
- Echeverria, L. E., & Morillo, C. A. (2019). American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), 119–134. doi:10.1016/j.idc.2018.10.015
- Fairlamb, A. H., & Horn, D. (2018). Melarsoprol Resistance in African Trypanosomiasis. *Trends in Parasitology*, 34(6), 481–492. doi:10.1016/J.PT.2018.04.002
- Forsyth, C. J., Hernandez, S., Olmedo, W., Abuhamidah, A., Traina, M. I., Sanchez, D. R., ... Meymandi, S. K. (2016). Safety Profile of Nifurtimox

- for Treatment of Chagas Disease in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 63(8), 1056–1062. doi:10.1093/cid/ciw477
- Franco, J. R., Simarro, P. P., Diarra, A., & Jannin, J. G. (2014). Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clinical Epidemiology*, 6–257. doi:10.2147/CLEP.S39728
- Kager, P., Schipper, H., ... J. S.-T. A. journal of, & 2009, undefined. (2009). Magnetic resonance imaging findings in human African trypanosomiasis: a four-year follow-up study in a patient and review of the literature. *Researchgate.Net*. doi:10.4269/ajtmh.2009.80.947
- Kansiime, F., Adibaku, S., Wamboga, C., Idi, F., Kato, C. D., Yamuah, L., ... Matovu, E. (2018). A multicentre, randomised, non-inferiority clinical trial comparing a nifurtimox-eflornithine combination to standard eflornithine monotherapy for late stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda. *Parasites & Vectors*, 11(1). doi:10.1186/S13071-018-2634-X
- Keating, J., Yukich, J. O., Sutherland, C. S., Woods, G., & Tediosi, F. (2015). Human African trypanosomiasis prevention, treatment and control costs: a systematic review. *Acta Tropica*, 150, 4–13. doi:10.1016/J.ACTATROPICA.2015.06.003
- Lindner, A. K., Lejon, V., Chappuis, F., Seixas, J., Kazumba, L., Barrett, M. P., ... Franco, J. R. (2020). New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(2), e38–e46. doi:10.1016/S1473-3099(19)30612-7
- Lutumba, P., Matovu, E., & Boelaert, M. (2016). Human African Trypanosomiasis (HAT), 63–85. doi:10.1007/978-3-319-25471-5_4
- MA, M., MD, F., & AR, de A. (2003). American trypanosomiasis (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7404), 1444–1448. doi:10.1136/BMJ.326.7404.1444
- Macedo, A. M., Oliveira, R. P., & Pena, S. D. J. (2002). Chagas disease: role of parasite genetic variation in pathogenesis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(5), 1–16. doi:10.1017/s1462399402004118
- Manne-Goehler, J., Umeh, C. A., Montgomery, S. P., & Wirtz, V. J. (2016). Estimating the Burden of Chagas Disease in the United States. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(11). doi:10.1371/journal.pntd.0005033
- Martinez-Perez, A., Norman, F. F., Monge-Maillo, B., Perez-Molina, J. A., & Lopez-Velez, R. (2014, March). An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised

- patients. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Expert Rev Anti Infect Ther. doi:10.1586/14787210.2014.880652
- Messenger, L. A., Gilman, R. H., Verastegui, M., Galdos-Cardenas, G., Sanchez, G., Valencia, E., ... Bern, C. (2017). Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. *Clinical Infectious Diseases* ®, 268(2), 268–275. doi:10.1093/cid/cix277
- Messenger, L. A., Miles, M. A., & Bern, C. (2015, August). Between a bug and a hard place: Trypanosoma cruzi genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd. doi:10.1586/14787210.2015.1056158
- Mesu, V. K. B. K., Kalonji, W. M., Bardonneau, C., Mordt, O. V., Blesson, S., Simon, F., ... Tarral, A. (2018). Oral fexinidazole for late-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 391(10116), 144–154. doi:10.1016/S0140-6736(17)32758-7
- Negrette, O. S., Mora, M. C., & Basombrío, M. Á. (2005). High prevalence of congenital Trypanosoma cruzi infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics*, 115(6). doi:10.1542/peds.2004-1732
- Perez, C. J., Lymbery, A. J., & Thompson, R. C. A. (2015, November). Reactivation of Chagas Disease: Implications for Global Health. *Trends in Parasitology*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.pt.2015.06.006
- Pohlig, G., Bernhard, S. C., Blum, J., Burri, C., Mpanya, A., Lubaki, J. P. F., ... Olson, C. A. (2016). Efficacy and Safety of Pafuramidine versus Pentamidine Maleate for Treatment of First Stage Sleeping Sickness in a Randomized, Comparator-Controlled, International Phase 3 Clinical Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2). doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0004363
- Rassi, A., Rassi, A., & Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *Lancet (London, England)*, 375(9723), 1388–1402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60061-X
- Rassi, A., Rassi, S. G., & Rassi, A. (2001). Sudden death in chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76(1), 86–96. doi:10.1590/s0066-782x2001000100008
- Rijo-Ferreira, F., & Takahashi, J. S. (2020). Sleeping Sickness: A Tale of Two Clocks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 551. doi:10.3389/FCIMB.2020.525097/BIBTEX
- Sanjeev Krishna, C. K. and A. S. (2020). African Trypanosomiasis. In T. P. E. RYAN, EDWARD T., DAVID R. HILL, TOM SOLOMON, NAOMI E. ARONSON (Ed.), *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious*

Diseases (10th ed., pp. 755–761). New York: Elsevier Inc.

- Scarim, C. B., Jornada, D. H., Machado, M. G. M., Ferreira, C. M. R., dos Santos, J. L., & Chung, M. C. (2019). Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis (HAT), leishmaniasis, and malaria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *162*, 378–395. doi:10.1016/J.EJMECH.2018.11.013
- Strasen, J., Williams, T., Ertl, G., Zoller, T., Stich, A., & Ritter, O. (2014, January). Epidemiology of chagas disease in Europe: Many calculations, little knowledge. *Clinical Research in Cardiology*. Clin Res Cardiol. doi:10.1007/s00392-013-0613-y
- Torrico, F., Alonso-Vega, C., Suarez, E., Rodriguez, P., Torrico, M.-C., Miche`, M., ... Carlier, Y. (2004). Maternal Trypanosoma Cruzi Infection, Pregnancy Outcome, Morbidity, and Mortality of Congenitally Infected and Non-Infected Newborns in Bolivia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *70*(2), 201–209.
- Töz Özensoy, S., Ertabaklar, H., & Özbel, Y. (2007). Trypanosomiasis. In M. A. Özcel, Y. Özbel, & M. Ak (Eds.), *Özcel'in Tibbi Parazit Hastalıkları* (pp. 245–276). İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği.
- WHO. (2016). Global distribution Chagas disease 2006-2010. *Chagas Disease (American Trypanosomiasis)*, 2010.
- WHO | Chagas disease (American trypanosomiasis). (n.d.).
- Wiedemar, N., Hauser, D. A., & Mäser, P. (2020). 100 Years of Suramin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(3). doi:10.1128/AAC.01168-19
- William A. Petri. (2020). African Sleeping Sickness. In W. M. S. M. and A. M. S. M. Mary K. Crow MD, Nancy E. Davidson MD, Jeffrey M. Drazen MD, Robert C. Griggs MD, Donald W. Landry MD, PhD, Wendy Levinson MD, Anil K. Rustgi MD (Ed.), *Goldman-Cecil Medicine* (26th ed., pp. 2081-2084.e2). Philadelphia: Elsevier, Inc.
- Zingales, B. (2018, August). Trypanosoma cruzi genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.actatropica.2017.09.017

BÖLÜM 17

LEISHMANIASIS

Arş. Gör. Tülay AKSOY¹
Arş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213054>

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.tulay.aksoy@inonu.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-3397-8411

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.ahmet.yildirim@cbu.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-4411-8185

1. LEISHMANIASIS

Leishmaniasis, *Leishmania* cinsi parazitlerin enfekte dişi kum sinekler aracılığıyla kan emmesi esnasında omurgalı konakların kan ve dokularına yerleşerek enfeksiyona neden olan bir hastalıktır (Resim 1). Hastalığın kutanöz leishmaniasis (KL), visseral leishmaniasis (VL) ve mukokutanöz leishmaniasis (MKL) olmak üzere üç ana formu bulunmaktadır. Tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen leishmaniasis, ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmekte ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon riski gün geçtikçe artmaktadır ('Leishmaniasis', n.d.-a).



Resim 1: Dişi *Phlebotomus* (Tatarcık, kum sineği)(Prevention, 2020)

1.1. Taksonomi

Kamçılı protozoonlar olarak bilinen 30 *Leishmania* türünün 21 tanesi leishmaniasis enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Morfolojik olarak ayırt edilemeyen bu türler moleküler yöntemler, monoklonal antikorlar ve izoenzim analizleri kullanılarak tür ayrımı yapılmaktadır (Tablo 1)(Özcel, 2007).

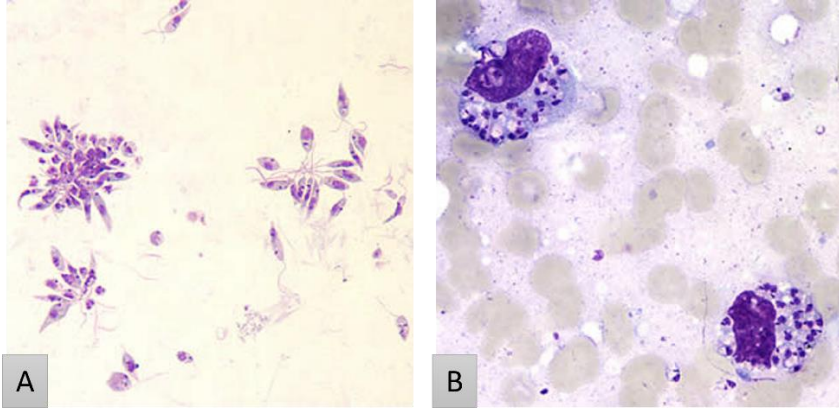
Tablo 1: *Leishmania* spp.'nin taksonomisi (Özcel, 2007)

Alem	:	Protista
Alt Alem	:	Protozoa
Şube	:	Sarcoastigophora
Alt Şube	:	Mastigophora
Sınıf	:	Zoomastigophora
Takım	:	Kinetoplastida
Aile	:	Trypanosomatidae
Genus	:	<i>Leishmania</i>
Subgenus	:	<i>Leishmania</i>
Tür	:	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. chagasi</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , <i>L. aethiopica</i> , <i>L. mexicana</i> , (<i>L. amazonensis</i> , <i>L. venezuelensis</i> , <i>L. pifanoi</i> , <i>L. enrietti</i>).
Subgenus	:	<i>Viannia</i>
Tür	:	<i>L. braziliensis</i> kompleksi (<i>L. braziliensis</i> , <i>L. colombuensis</i> , <i>L. equatorensis</i> , <i>L. peruviana</i>), <i>L. guyanensis</i> (<i>L. guyanensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. shawi</i>) <i>L. lainsoni</i> , <i>L. naiffi</i> .

1.2. Morfoloji

Leishmania parazitinin yaşam döngülerinde vektör kum sineği bağırsağındaki kamçılı formu “promastigot” ve insanlarda ve diğer memeli canlılarda görülen “amastigot” formu olmak üzere iki form bulunmaktadır (Kima, 2007). Parazitin promastigot formu 15-20 µm uzunluğunda, 1,5-5 µm genişliğinde vektörün bağırsağında ve *in vitro* kültür ortamında bulunan ve bir kamçısı bulunan morfolojiye sahiptirler. Elektron mikroskopu ile incelendiğinde merkezde bir nucleus, sitoplazmada golgi aygıtı, endoplazmik retikulum gibi yapılar görülmektedir (Arenas, Torres-Guerrero, Quintanilla-Cedillo, & Ruiz-Esmenjaud, 2017). Parazitin amastigot formu 2,5-6,8 µm büyüklüğünde, hareketsiz, oval veya yuvarlak şekilli, 37°C’de uzunlamasına bölünerek çoğalan yapıdadır. İnsan vücut sıcaklığında (37°C’de) polimorfonükleer lökositler, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri içerisinde tek tek ya da kümeler halinde veya hücre dışında görülebilmektedirler ve uzunlamasına bölünerek çoğalmaktadır, Amastigot form, makrofajların asidik etkilerine karşı membran yapılarından dolayı

dayanıklı olmakta ve makrofaj içinde çoğalarak enfeksiyonları oluşturmaktadırlar (Resim 2)(Alexander, Satoskar, & Russell, 1999).

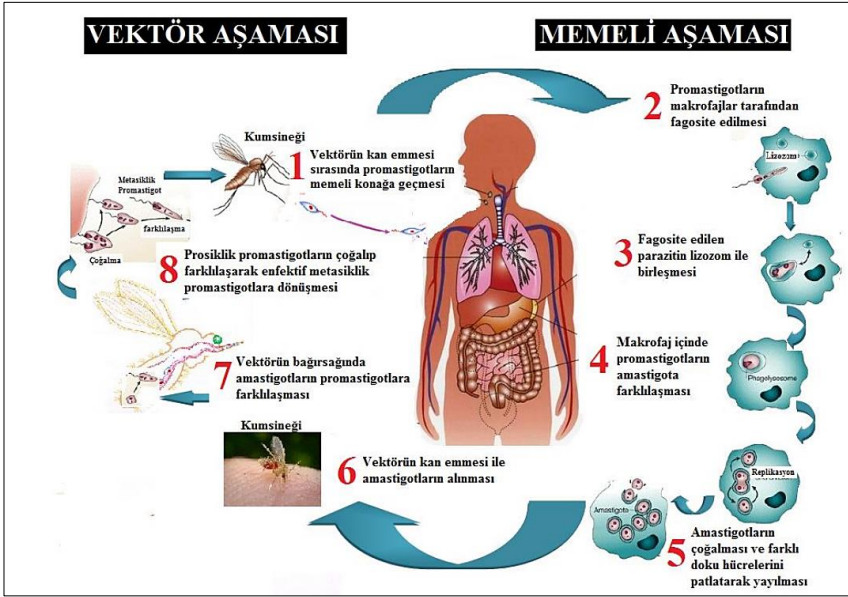


Resim 2: *Leishmania* spp.'nin yaşam formları (A: Promastigot, B: Amastigot)(Prevention, 2020)

1.3. Yaşam döngüsü

Difazik hayat döngüsüne sahip olan *Leishmania* 'ların evrimi, konak makrofajları içerisinde yer alan amastigot formlarının vektör kum sinekleri (*Phlebotomus* spp. veya *Lutzomyia* spp.) tarafından kam emme sırasında alınmasıyla başlamaktadır. Vektör kum sineklerinin orta midesinde *Leishmania* 'ların bir kısmı sindirim enzimleri tarafından sindirilirken bir kısmının vücudu uzayarak kamçıları geliştirmekte ve enfektif olmayan prosiklik promastigot adı verilen forma dönüşmektedir. Prosiklik promastigotlar salgıladıkları enzimler sayesinde torasik mideye geçmekte ve daha sonra bağırsak epitel hücrelerine, özofagus ve farinks duvarına tutunarak enfeksiyondan sorumlu olan metasiklik promastigotlara dönüşmektedirler (Alexander et al., 1999). Enfektif metasiklik promastigotları taşıyan kum sinekleri, bir sonraki omurgalı konaktan kan emmesi esnasında metasiklik promastigotlar konağa geçmektedirler (Descoteaux & Turco, 2002). Omurgalı konak vücuda giren promastigotlar ilk olarak serum içerisindeki kompleman tarafından opsonizasyona uğrayarak fagosite edilmektedir. Fagosite edilen promastigotlar, kamçılarını kaybederek amastigot formuna dönüşmekte ve çoğalmaktadır. Fagositik vakuol içerisinde çoğalan amastigotlar, enfekte

hücrenin parçalanmasına ve diğer makrofajları enfekte etmesine neden olmaktadır. Enfeksiyonun bundan sonraki seyrini *Leishmania*'nın türü belirlemektedir. Enfeksiyon, ya deride lokalize olmakta ya da dalak, karaciğer ve kemik iliği gibi iç organlara ve dokulara göç ederek organ tutulumu gösterebilmektedir (Şekil 1)(Özcel, 2007).

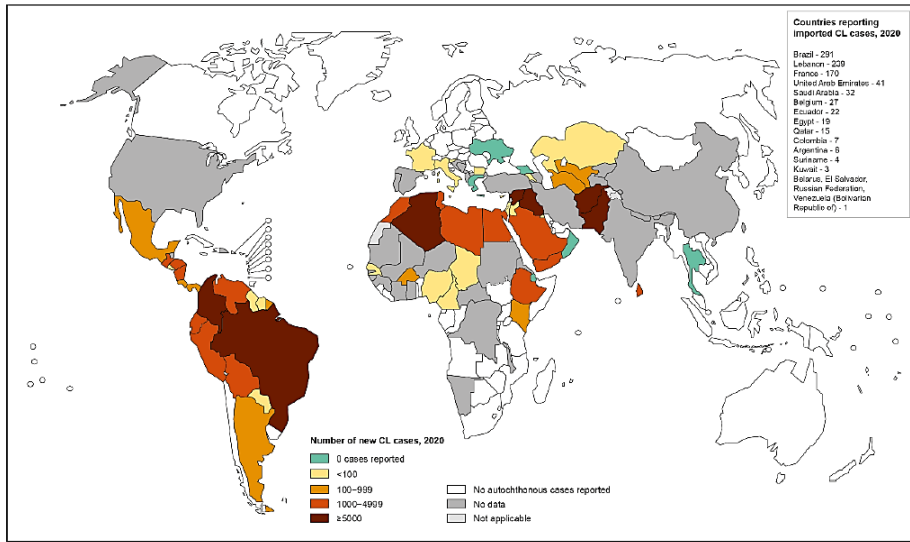


Şekil 1: *Leishmania* spp.'nin yaşam döngüsü (Killick-Kendrick, 1990)

1.4. Epidemiyoloji

Dünyanın en önemli halk sağlığı problemlerinden birisi olan leishmaniasis, DSÖ'nün en önemli tropikal hastalıklar listesinde ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; hastalığın 98 ülkede endemik olduğu, tropik ve subtropik bölgelerde 350 milyon kişinin leishmaniasise yakalanma riski altında olduğu ve bugün bir milyardan fazla insanın enfeksiyon riski altında yaşadığı bilinmektedir. Her yıl tahmini olarak bir milyondan fazla yeni KL vakası ve 30.000 yeni VL vakası rapor edilmektedir. Hastalık daha çok Asya, Afrika ve Latin Amerika'da görülmele birlikte göçler, olumsuz barınma koşulları, yetersiz beslenme, iklim değişiklikleri bağışıklık sisteminin zayıflığı

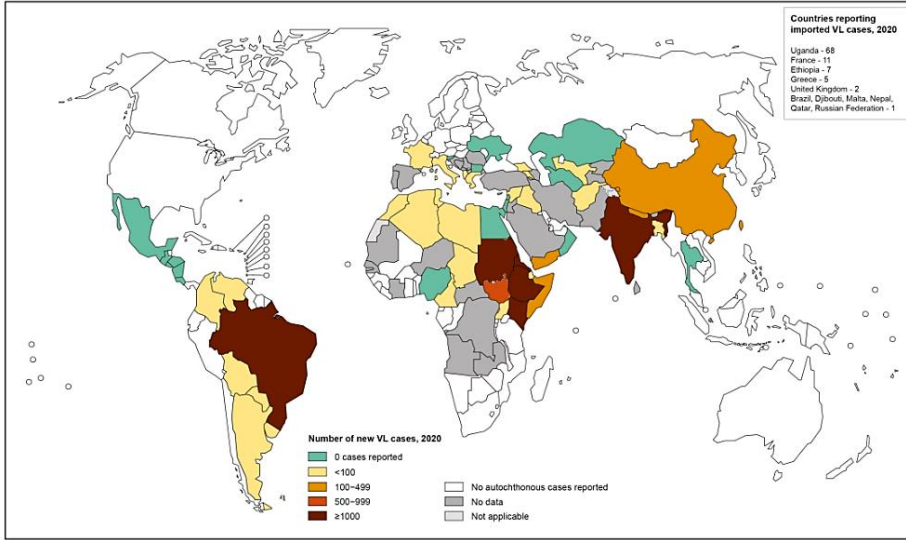
gibi faktörlerin leishmaniasis insidansının artmasında etkili olduğu bilinmektedir. Kutanöz leishmaniasis olgularının %95'i Amerika, Orta Asya, Orta Doğu ve Akdeniz havzasında görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda 600.000-1 milyon arasında yeni KL vakanın ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir ve bu vakaların %85'inden fazlası Suriye, Irak, Libya, Cezayir, Afganistan, Pakistan, Brezilya, Kolombiya, Peru, ve Tunus'tan bildirilmiştir (Şekil 2)('Leishmaniasis', n.d.-b). Türkiye'de KL öncelikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Akdeniz Bölgesinde'nde endemik olarak görülmekle birlikte İç Anadolu ve Ege Bölgelerinden de rapor edilmiştir. Türkiye'de KL'ye neden olan türler *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum* ve *L. donovani* ve olarak bilinmektedir (Özbiçgin et al., 2016; Svobodová et al., 2009).



Şekil 2: Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılı kutanöz leishmaniasis ('Leishmaniasis', n.d.-c).

Ölüm ve salgın potansiyeli açısından en önemli paraziter hastalıklardan biri olan VL olguları dünyada daha çok Sudan, Bangladeş, Nepal, Hindistan, Doğu Afrika ve Brezilya'da görülmektedir (Harman, 2015). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda tahmini 50.000-90.000 yeni VL olgusu olduğu ve bu olguların %25-%45'inin rapor edildiği bildirilmiştir (Şekil

3)(‘Leishmaniasis’, n.d.-d). Visseral leishmaniasise neden olan etken türün Asya, Avrupa ve Afrika’da *L. infantum* ve *L. donovani*, Güney Amerika da ise *L. chagasi* olarak bilinmektedir (Lukeš et al., 2007; Murray, Berman, Davies, & Saravia, 2005a). Türkiye’de ise hastalık en çok Ege ve Akdeniz Bölgelerinde görülmektedir (Özcel, 2007).



Şekil 3: Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılı visseral leishmaniasis (‘Leishmaniasis’, n.d.-d).

1.5. Klinik ve Patoloji

Leishmaniasisin klinik sınıflandırılması: Kutanöz leishmaniasis (KL), visseral leishmaniasis (VL) ve mukokutanöz leishmaniasis (MKL) olmak üzere üç temel sınıfa ayrılmaktadır. Ülkemizde leishmaniasis, KL ve VL olmak üzere iki klinik formda görülmektedir (Özcel, 2007).

1.5.1. Kutanöz leishmaniasis

Halk arasında şark çıbanı, halep çıbanı, yıl çıbanı olarak adlandırılan KL, genellikle *L. tropica* ve *L. major* türlerinin retikuloendotelial hücrelerini enfekte etmesiyle oluşmaktadır. Vektör kum sineğinin ısırıldığı bölgede veya yakınında haftalar/aylar içinde gelişen papül, nodül ve yara oluşumu olarak ortaya çıkmaktadır (Zare & Baghestani, 2001). Bu yaraların boyutları zaman

içerisinde değişmekte ve genellikle ağrısız olmakla birlikte ağrılı da seyredebilmektedir (Wortmann, Aronson, Miller, Blazes, & Oster, 2000). Kutanöz leishmaniasis olgularına 1-1,5 yıl içinde tedavi uygulanmazsa estetik, sosyal ve psikik problemlere neden olabilen bir sikatris dokusu ile iyileşmektedir. Bu sikatris dokusu ülserin derinliğine bağlı olarak belirsiz olabileceği gibi oldukça geniş ve belirgin de olabilmektedir (Resim 3)(Gürel, Yeşilova, Olgen, & Ozbel, 2012).



Resim 3: *Leishmania tropica* ile enfekte KL olgusu (A: Tedavi öncesi, B: Tedavi sonrası, C: Tedavi öncesi, D: Tedavi sonrası)(Çabalak, Çulha, Bal, Kaya, & Çelik, 2021)

1.5.2. Visseral leishmaniasis

Kala-azar olarak da bilinen VL, kronik bir hastalık olup genellikle karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi organlarda tutulum gösteren ve ölüm ile sonuçlanabilen bir protozoon enfeksiyonudur (Özcel, 2007). Genellikle enfeksiyona *L. infantum* ve *L. donovani* neden olmaktadır fakat *L. tropica*, *L. mexicana* ve *L. infantum/donovani* hibritlerinin de VL'ye neden olduğu

bildirilmektedir(Özbilgin et al., 2016; Sacks et al., 1995)Enfekte olmuş kişilerde genellikle yüksek ateş, dalak ve karaciğer büyümesi, kilo kaybı, anemi, trombositopeni ve lökopeni görülmektedir (van Griensven & Diro, 2012) Konağın immun sistem durumuna bağlı olarak hastalığın inkübasyon süresi 2-8 ay arası değişiklik göstermektedir ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanmaktadır (Resim 4)(Ready, 2014).



Resim 4: *Leishmania donovani* ile enfekte VL olgusu (Murray, Berman, Davies, & Saravia, 2005b)

1.5.3. Mukokutanöz Leishmaniasis

Mukokutanöz leishmaniasis (MKL), başlıca etkeni *L. braziliensis* olmakla birlikte *L. amazonensis*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis* türlerinin de neden olduğu bildirilmektedir (Goto & Lindoso, 2010a) Özellikle Güney Amerika'da endemik olarak görülen bu hastalık genellikle ağız oro ve nazofarenks, burun, damakta, deride ve mukozalarda çoğalarak nodül papül ya da vezikül şeklinde lezyonların görüldüğü, beslenmeyi ve solunum fonksiyonunu etkileyen klinik sendroma neden olmaktadır (Murray et al., 2005b; Tuon et al., 2008).

1.6. Tanı

Leishmaniasis, enfeksiyona neden olan *Leishmania* türleri ile şiddeti/hastalık tipi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hastalığın her zaman klinik semptom/semptomlar göstermediği, asemptomatik olarak da karşımıza çıkabildiği ayrıca diğer hastalıkların semptomları ile de karıştırılabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle kesin tanıda klinik belirtilerin mevcut olması yeterli olarak kabul edilememektedir. Endemik bölgelerde ikamet eden veya endemik bölgelere seyahat eden kişilerde nodül, eritematöz papül, plak, vücudun dış ortama açık bölgelerinde lezyonların ortaya çıkması bu lezyonların ülserleşebilmesi (ve nihayetinde yara izi bırakabilir) ve ağrısız olması gibi klinik bulgular KL'yi düşündürmektedir. (Goto & Lauletta Lindoso, 2012; Harman, 2015). Benzer şekilde iç organ tutulumu yapan VL enfeksiyonunun akut formu, akut chagas hastalığı, tifus, sıtma, tüberküloz, ameboma, akut schistosomiasis gibi hastalıklar ile karışabildiği gibi subakut ve kronik formu ise enfeksiyöz mononukleosis, brusellosis ve histoplazmosis ile karıştırılabilmektedir. Bundan dolayı hastalık teşhisinde semptomların değerlendirilmesi yapılırken paraziter etmenin de tanısına yönelik planlama yapılmalıdır. Leishmaniasis tanısı genel olarak direkt tanı yöntemleri (mikroskopik ve kültür tanı) ve indirekt tanı yöntemleri (serolojik ve moleküler tanı) şeklinde ayrılmaktadır (Goto & Lauletta Lindoso, 2012; Mitropoulos, Konidas, & Durkin-Konidas, 2010).

Tanıda altın standart ve yüksek özgüllüğü nedeniyle en çok kullanılan yöntemlerden biri mikroskopik incelemeyle etken parazitin saptanmasıdır. Mikroskopik incelemede, kemik iliği, kan, lenf düğümü, dalak ve deri lezyonu gibi dokulardan alınan Giemsa boyalı biyopsi örneklerin de parazitin amastigot formu araştırılmaktadır (Akhoundi et al., 2017) Kültür yöntemi, etken parazitin promastigot formunu elde etmek üzere deri kazıntıları, biyopsi örnekleri ve doku aspiratları örneklerinde türlerin tanımlanmasına ve karakterizasyonuna izin vermektedir. Bu yöntemde, lezyonun bulunduğu bölgeden alınan doku örneğinin Novy-MacNeal-Nicole (NNN) besiyeri, fetal sığır serumuyla zenginleştirilmiş Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 sıvı besiyeri veya Schneider sıvı besiyerlerine ekimi yapılarak parazitin promastigot formu incelenmektedir (Gürel et al., 2012; Reithinger et al., 2007). Özellikle düşük parazit yükü olan durumlarda tanıda daha çok PCR tabanlı yöntemler

kullanılmaktadır. Çünkü kültür yöntemindeki kontaminasyon riski veya parazit miktarının az olması *Leishmania* spp.'nin belirlenmesinde zorluklara neden olabilmektedir. Bu yöntemin yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahip olması hem *Leishmania* parazitinin tespiti hemde tedavi sonrasında takibi açısından güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Maia & Campino, 2008; Sundar & Rai, 2002)

1.7. Tedavi

Günümüzde leishmaniasisin kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Leishmaniasis tedavisinde çeşitli antibiyotikler, üç ve beş değerlikli antimon bileşikleri kullanılmaktadır fakat toksisitesi yüksek olduğu için üç değerlikli antimon bileşikleri tedavide tercih edilmemektedir. Tedavide kullanılan beş değerlikli antimon bileşikleri, makrofaj-konak ilişkisine etki ettiği, parazitin moleküler yapısını etkilediği, toksisitesinin düşük ve tedaviye yanıt verdikleri için günümüzde en çok tercih biletilen bileşikler olarak bilinmektedir (Baiocco, Colotti, Franceschini, & Ilari, 2009). Ayrıca tedavide Pentamidin, Amfoterisin B, Miltefosin, Paromomisin ve İmikimod da kullanılmaktadır. Polien bir antibiyotik olan Amfoterisin B, *Leishmania* türlerinin hücre zarında bulunan ergosterole etki ederek hücre zar geçirgenliğini artırmakta iyon girişine neden olarak parazitin ölmesini neden olmaktadır (Goto & Lindoso, 2010b). Hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak etkili olan ve bir aminoglikozid antibiyotik olan Paromomisin, 16S ribozomal RNA'ya bağlanarak parazitin protein sentezini bloke etmektedir (Mcgwire & Satoskar, 2014) Antimon ile benzer etkiye sahip olan Pentamidin, parazitin kinetoplast morfolojisini değiştirerek DNA sentezini etkilemekte ve mitokondriyal membranın parçalanmasını teşvik ederek parazitin ölmesine neden olmaktadır (Marfurt, Niederwieser, Makia, Beck, & Felger, 2003). Hindistan ve Doğu Afrika'da hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kullanılan Miltefosin, VL tedavisinde kullanılan tek oral ajandır. Ayrıca IFN- γ , IL-2 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinleri indükleyerek makrofaj aktivasyonunu sağlamaktadır (Arevalo et al., 2001).

1.8. Korunma ve Kontrol

Leishmaniasisin korunma ve kontrolünde parazit, rezarvuvar, bulaşma konağı ve vektörü içerisine alan müdahale stratejilerinin bir arada uygulanmasını gerektirmektedir. Erken tanı ve hızlı etkili bir tedavi hastalığın

prevelansını düşürmekte ve can kayıplarını önleyebilmektedir. Vektör kontrolü, kum sineği sayısını azaltarak hastalığın bulaşmasını azaltmaya veya durdurmaya yardımcı olmaktadır. Kontrol yöntemleri arasında insektisit ve cibinlik kullanımı, çevre yönetimi ve kişisel korunma yer almaktadır. Rezervuar konakların kontrolü karmaşık olup yerel duruma göre uyarlanmalıdır. Toplumsal dayanışmanın ve seferberliğin sağlanması ile toplumun harekete geçirilmesi ve bu konuda halkın eğitilmesi diğer vektör kaynaklı hastalıkları kontrol programları ile ortaklık ve işbirliği büyük önem taşımaktadır ('Leishmaniasis', n.d.-e)

KAYNAKLAR

- Akhoundi, M., Downing, T., Votýpka, J., Kuhls, K., Lukeš, J., Cannet, A., ... Sereno, D. (2017). Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine*, 57, 1–29. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2016.11.012>
- Alexander, J., Satoskar, A. R., & Russell, D. G. (1999). Leishmania species: models of intracellular parasitism. *Journal of Cell Science*, 112 Pt 18(18), 2993–3002. Retrieved 20 March 2023 from <https://doi.org/10.1242/JCS.112.18.2993>
- Arenas, R., Torres-Guerrero, E., Quintanilla-Cedillo, M. R., & Ruiz-Esmenjaud, J. (2017). Leishmaniasis: A review. *F1000Research*, 6. Retrieved 15 March 2023 from <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.11120.1/DOI>
- Arevalo, I., Ward, B., Miller, R., Meng, T. C., Najar, E., Alvarez, E., ... Alejandro, L. C. (2001). Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(11), 1847–1851. Retrieved 29 March 2023 from <https://doi.org/10.1086/324161>
- Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S., & Ilari, A. (2009). Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(8), 2603–2612. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1021/JM900185Q>
- Çabalak, M., Çulha, G., Bal, T., Kaya, T., & Çelik, E. (2021). Cutaneous Leishmaniasis with Mucosal Involvement. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*, 45(3), 227–229. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.4274/TPD.GALENOS.2021.21931>
- Descoteaux, A., & Turco, S. J. (2002). Functional aspects of the Leishmania donovani lipophosphoglycan during macrophage infection. *Microbes and Infection*, 4(9), 975–981. Retrieved 20 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01624-6](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01624-6)
- Goto, H., & Lauletta Lindoso, J. A. (2012). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(2), 293–307. Retrieved 27 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2012.03.001>
- Goto, H., & Lindoso, J. A. L. (2010a). Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Review of Anti-*

- Infective Therapy*, 8(4), 419–433. Retrieved 24 March 2023 from <https://doi.org/10.1586/ERI.10.19>
- Goto, H., & Lindoso, J. A. L. (2010b). Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(4), 419–433. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1586/ERI.10.19>
- Gürel, M. S., Yeşilova, Y., Olgen, M. K., & Ozbel, Y. (2012). [Cutaneous leishmaniasis in Turkey]. *Turkiye Parazitolojii Dergisi*, 36(2), 121–129. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.5152/TPD.2012.29>
- Harman, M. (2015). Kutanöz leishmaniasis. *Turk Dermatoloji Dergisi*, 9(4), 168–179. Retrieved 14 March 2022 from <https://doi.org/10.4274/TDD.2880>
- Killick-Kendrick, R. (1990). The life-cycle of *Leishmania* in the sandfly with special reference to the form infective to the vertebrate host. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparee*, 65 Suppl 1(SUPPL. 1), 37–42. Retrieved 20 March 2023 from <https://doi.org/10.1051/PARASITE/1990651037>
- Kima, P. E. (2007). The amastigote forms of *Leishmania* are experts at exploiting host cell processes to establish infection and persist. *International Journal for Parasitology*, 37(10), 1087–1096. Retrieved 15 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2007.04.007>
- Leishmaniasis. (n.d.-a). Retrieved 15 November 2021, from https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
- Leishmaniasis. (n.d.-b). Retrieved 4 August 2022, from https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
- Leishmaniasis. (n.d.-c). Retrieved 3 March 2022, from https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
- Leishmaniasis. (n.d.-d). Retrieved 23 March 2023, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- Leishmaniasis. (n.d.-e). Retrieved 30 March 2023, from https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
- Lukeš, J., Mauricio, I. L., Schönian, G., Dujardin, J. C., Soteriadou, K., Dedet, J. P., ... Miles, M. A. (2007). Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America*, 104(22), 9375–9380. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.1073/PNAS.0703678104>
- Maia, C., & Campino, L. (2008). Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. *Veterinary Parasitology*, 158(4), 274–287. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2008.07.028>
- Marfurt, J., Niederwieser, I., Makia, N. D., Beck, H. P., & Felger, I. (2003). Diagnostic genotyping of Old and New World *Leishmania* species by PCR-RFLP. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 46(2), 115–124. Retrieved 29 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(03\)00040-3](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(03)00040-3)
- Mcgwire, B. S., & Satoskar, A. R. (2014). Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 107(1), 7–14. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1093/QJMED/HCT116>
- Mitropoulos, P., Konidas, P., & Durkin-Konidas, M. (2010). New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(2), 309–322. Retrieved 27 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2009.06.088>
- Murray, H. W., Berman, J. D., Davies, C. R., & Saravia, N. G. (2005a). Advances in leishmaniasis. *Lancet (London, England)*, 366(9496), 1561–1577. Retrieved 23 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67629-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67629-5)
- Murray, H. W., Berman, J. D., Davies, C. R., & Saravia, N. G. (2005b). Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, 366(9496), 1561–1577. Retrieved 23 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67629-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67629-5)
- Özbilgin, A., Çulha, G., Uzun, S., Harman, M., Topal, S. G., Okudan, F., ... Özbel, Y. (2016). Leishmaniasis in Turkey: first clinical isolation of *Leishmania major* from 18 autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis in four geographical regions. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 21(6), 783–791. Retrieved 22 March 2023 from <https://doi.org/10.1111/TMI.12698>
- Özcel, M. A. (2007). *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları*. (Ö.Y. Özcel MA,Ed.). İzmir: Türkiye Parazitoloji derneği Yayınları.
- Prevention, C.-C. for D. C. and. (2020). CDC - Leishmaniasis - Biology. Retrieved 11 February 2023 from

- Ready, P. D. (2014). Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clinical Epidemiology*, 6(1), 147–154. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44267>
- Reithinger, R., Dujardin, J. C., Louzir, H., Pirmez, C., Alexander, B., & Brooker, S. (2007). Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 7(9), 581–596. Retrieved 28 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70209-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70209-8)
- Sacks, D. L., Kenney, R. T., Neva, F. A., Kreutzer, R. D., Jaffe, C. L., Gupta, A. K., ... Saran, R. (1995). Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet (London, England)*, 345(8955), 959–961. Retrieved 23 March 2023 from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90703-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90703-3)
- Sundar, S., & Rai, M. (2002). Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(5), 951–958. Retrieved 28 March 2023 from <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.5.951-958.2002>
- Svobodová, M., Alten, B., Zídková, L., Dvořák, V., Hlavačková, J., Myšková, J., ... Volf, P. (2009). Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* transmitted by *Phlebotomus tobbi*. *International Journal for Parasitology*, 39(2), 251–256. Retrieved 18 March 2022 from <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2008.06.016>
- Tuon, F. F., Amato, V. S., Graf, M. E., Siqueira, A. M., Nicodemo, A. C., & Neto, V. A. (2008). Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - A systematic review with a meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, 47(2), 109–124. Retrieved 24 March 2023 from <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03417.x>
- van Griensven, J., & Diro, E. (2012). Visceral leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(2), 309–322. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2012.03.005>
- Wortmann, G. W., Aronson, N. E., Miller, R. S., Blazes, D., & Oster, C. N. (2000). Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31(1), 199–201. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.1086/313924>
- Zare, S., & Baghestani, S. (2001). Cutaneous leishmaniasis in Hormozgan, Iran. *International Journal of Dermatology*, 40(10), 629–631. Retrieved 23 March 2023 from <https://doi.org/10.1046/J.1365-4362.2001.01279.X>

BÖLÜM 18

KANSER TANI VE TEDAVİSİNDE NANOTAŞIYICILARIN ÖNEMİ

PhD. Kübra ŞAHİN¹
Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213068>

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat/Türkiye. kubra944@hotmail.fr, Orcid ID: 0000-0001-9870-0176

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat/Türkiye. nihan.bozkurt08@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2283-0828

GİRİŞ

Akıllı ilaç dağıtım sistemleri (İDS), hastalıkların tanı ve tedavisinde terapötik maddeleri iletmek için klinik ve pre-klinik olarak kullanılan, farmakolojik olarak aktif maddelerin optimal etkiler gösterebilmeleri için organlara, dokulara ve hücrelere verilmesini ve salınmasını düzenleyebilen, fizikokimyasal teknoloji için kullanılan genel bir terimdir (Dang ve Guan, 2020; Jeang ve ark., 2021). Başka bir deyişle İDS, terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarırken meydana gelebilecek yan etkiyi en aza indirgemeyi ve ilacı en verimli şekilde kullanmayı amaçlayan sistemlerdir (Jeang ve ark., 2021). 1970'lerdeki keşfinden beri, ilaçları önceden belirlenmiş oranlarda ve önceden tanımlanmış sürelerde göndermeyi amaçlayan İDS'ler, ilaçları veya genleri arzu edilen bir hücre grubuna hedeflemeye odaklanan gelişmekte olan bir alandır (Tran, Zhang ve Webster, 2009; Safari ve Zarnegar, 2014). Bu hedefli gönderimin amacı, ilaçların sağlıklı dokular üzerindeki olumsuz yan etkilerini en aza indirirken uygun dozda ilacı da hedeflenen bölgelere (tümörler vb.) taşımaktır (Tran, Zhang ve Webster, 2009).

Son yıllarda, çeşitli hücresel süreçleri hedeflemek için çok sayıda protein ve ilaç tasarlanmış olması patofizyolojik koşulları algılayabilen ve bunlara doğrudan yanıt verebilen akıllı ilaç verme sistemlerinin geliştirilmesi için bir talep yaratmıştır. Mikro ve nano ölçekli akıllı sistemler, fizyolojik olarak sağlıklı doku ve hücreleri korumaları ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirerek, hastalık durumlarını doğrudan yerinde hızlı bir şekilde tespit etme ve bunlara yanıt verme yeteneğine sahip olmaları sebebiyle terapötik tedavilerin etkinliğini çeşitli şekillerde en üst düzeye çıkarabilecek moleküller haline gelmiştir. Bu yeni "akıllı terapötikler" sınıfı, hastalıkların tedavisinde terapötik ajanların belirlenmesi, izole edilmesi ve/veya salınması gibi çeşitli görevleri yürütmek için tasarlanmış akıllı ve duyarlı dağıtım sistemlerini ifade eder (Safari ve Zarnegar, 2014).

Nanoteknolojinin ilerlemesi ile nanopartiküller (nanotaşıyıcılar, NP) kontrollü ilaç dağıtım sistemleri için umut verici bir aday haline gelmiştir. NP'ler genellikle 10–1000 nm çapındaki partikülleri ifade eder. NP'ler bir İDS olarak kullanıldığında; ilacın yarı ömrünü artırarak, bazı hidrofobik ilaçlar için çözünürlüğü iyileştirerek ve kontrollü veya sürekli bir şekilde ilacı salarak ilacın etkinliğini artırabilir. Uyarılara duyarlı nanopartiküllerin

ayrıca toksisiteyi düşürmeye ve ilaçların biyolojik dağılımını kontrol etmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Dang ve Guan, 2020).

NP'ler kan dolaşım sisteminde uzun süre kalarak karışım halindeki ilaçların belirlenen dozda salınmasını sağlar. Böylece, daha az yan etki ile daha az plazma dalgalanmasına neden olurlar. Nano boyutlu olan bu yapılar, doku içerisine nüfuz eder, hücrelere ilacın girişini kolaylaştırır, etkili ilaç dağılımı ve hedeflenen bölgede etki göstermesini sağlar. Nano yapıların hücreler tarafından alınması, boyutları 1 ila 10 µm arasında değişen büyük partiküllerinkinden çok daha yüksektir. Bu nedenle, hastalıklı hücreleri gelişmiş verimlilik ve azaltılmış veya ihmal edilebilir yan etkilerle tedavi etmek için doğrudan etkileşime girebilirler (Patra ve ark., 2018). Nano yapıların, ilaçları kapsülleyerek veya terapötik ilaçları bağlayarak taşıyıcı ajanlar olarak kullanılabilmesi ve bunları kontrollü bir salım ile daha kesin bir şekilde hedef dokulara iletebilmesi nedeniyle nanopartikül bazlı ilaç dağıtım sistemleri son zamanlarda çok ilgi çekmekte ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, diyabet ve kanser gibi hastalıkların tedavisindeki uygulamalar için kapsamlı bir şekilde geliştirilmektedir (Lam ve ark., 2017; Wang ve ark., 2017; Patra ve ark., 2018).

Kanser, dünya çapında insan ölümlerinin başlıca nedenlerinden birisidir. Çoğu kanser hastası kemoterapi ve radyoterapi almakta, ancak bu tedaviler genellikle kısmen etkili olmakta ve çeşitli ciddi yan etkilere yol açmaktadır (Xia ve ark., 2021). Bu sebeple, kanser için yeni ve yenilikçi tedavilerin keşfi dünya çapında büyük bir sorun olmaya devam etmektedir (Siegel, Miller ve Jemal, 2020). Nanoteknoloji, çeşitli tümörleri etkili bir şekilde teşhis etme ve tedavi etme kabiliyeti nedeniyle ilgi çekmektedir (Din ve ark., 2017). NP'ler, spesifik olmamaları, ciddi yan etkileri, hızlı salınımları ve normal hücrelere zarar vermeleri dahil olmak üzere geleneksel antitümör ilaç dağıtım sistemleriyle ilişkili sorunları aşmak için kullanılmıştır (Din ve ark., 2017).

Son yıllarda nano bazlı İDS'lerin geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin karşılaştığı birçok dezavantajın üstesinden gelebilmeleri sebebiyle teşhis, tedavi ve tümör hedefleme uygulamaları da dahil olmak üzere kanserin birçok sürecinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (Dang ve Guan, 2020; Yao ve ark., 2020).

Bu kitap bölümünde öncelikle nanopartiküllerin özellikleri, sınıflandırılmaları, üç farklı nanopartikül İDS tipi ve nanopartikül bazlı ilaç iletiminin hedefleme mekanizmaları ele alınacaktır. Daha sonra nanopartiküllerin çeşitli kanser türlerinde kullanılan nanotaşıyıcı tabanlı ilaç verme sistemlerinden ve kanser immüno terapisindeki rolünden bahsedilecektir. Son olarak ise kanser tedavisinde kullanılan nanopartiküllerin avantaj ve dezavantajları sunulacaktır.

1. Kanserde Nanotaşıyıcılar

Kanser, karmaşık patofizyolojisi sebebiyle dünya çapındaki ölüm ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Geleneksel kanser tedavileri arasında kemoterapi, radyasyon tedavisi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi yer alır (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). Geleneksel tedaviler genellikle bazı erken malign tümörler için etkilidir (Xia ve ark., 2021). Ayrıca, spesifite eksikliği, sitotoksitate ve çoklu ilaç direnci gibi sınırlamalar, kanser tedavisindeki önemli ve aşılması gereken zorluklardır (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021).

Kemoterapi geleneksel ve yaygın olarak kullanılan bir kanser tedavi yöntemidir (Yao ve ark., 2020). Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar geleneksel olarak spesifik olmayan bir şekilde işlev görür, hem sağlıklı hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar verir, bu da düşük etkinlik ve yüksek toksisiteye neden olur (Dang ve Guan, 2020). Bu nedenle, normal hücreler yerine tümör hücrelerini daha doğru bir şekilde hedef alan ilaçlar geliştirmek, son yıllarda kanserle ilgili araştırmaların büyük bir kısmının amacı olmuştur (Yao ve ark., 2020).

Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavi dahil olmak üzere geleneksel kanser tedavileri, kanser morbiditesini ve mortalitesini stabilize edebilir ve hatta azaltılabilir. Kanser tedavileri sürekli gelişirken, geleneksel yaklaşımlar maliyetlidir, zararlı yan etkileri vardır. Ayrıca, metastaz, nüks, kanser heterojenitesi, kemoterapi ve radyoterapiye direnç mekanizmaları gibi faktörler sebebiyle hastalığa karşı terapötik başarısızlık geleneksel yaklaşımlarda yaygın olarak gözlenir. Terapötik zorluklarla karşı karşıya kalan, daha düşük toksisite ve daha yüksek etkinlik ile nanoteknoloji tarafından desteklenen yeni ilaç verme sistemlerini hedefleyen alternatif

kanser tedavileri geliştirilme aşamasındadır. (Luiz ve ark., 2023). Nano bazlı İDS'lerin, kemoterapötik ajanlar için mükemmel taşıyıcılar olacağı, kemoterapötik ajanları tümör bölgesine yönlendirerek kanser hücrelerinde ilaç konsantrasyonunu arttıracacağı ve normal hücrelerde toksisiteyi önleyeceği düşünülmektedir (Dang ve Guan, 2020). NP'ler, yüksek yüzey alanı/hacim oranı sayesinde ilaçların temel özelliklerini ve biyoaktivitesini değiştirme yeteneğine sahiptir. Geliştirilmiş farmakokinetik ve biyolojik dağılım, azaltılmış toksisiteler, geliştirilmiş çözünürlük ve stabilite, kontrollü salım ve terapötik ajanların bölgeye özgü iletimi, nanotaşıyıcıların ilaç dağıtım sistemlerine dahil edebileceği özelliklerden bazılarıdır. Ayrıca, nanotaşıyıcıların fizikokimyasal özellikleri, bileşimleri (organik, inorganik veya hibrit), boyutları (küçük veya büyük), şekilleri (küre, çubuk veya küp) ve yüzey özellikleri (yüzey yükü, fonksiyonel gruplar, PEGilasyon veya diğer kaplama, hedefleme parçalarının eklenmesi) değiştirilerek ayarlanabilir (Din ve ark., 2017).

2. Nanotaşıyıcıların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Tıbbi tedavide kullanılan NP'ler genellikle belirli boyutlara, şekillere ve yüzey özelliklerine sahiptir. Bu üç özellik terapötik etkinliğin kontrolündeki rolleri sebebiyle nano-ilaç salımının verimliliği üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Bahrami ve ark., 2017). Bu özellikler aynı zamanda NP sistemlerinin in vivo dağılımını, yarı ömrünü, toksisitesini, hedefleme yeteneklerini, NP'lerin ilaç yüklenmesini, salınmasını ve stabilitesini etkiler. NP'lerin fiziksel ve kimyasal özellikleri temel olarak yüzey gruplarının boyutu, yüzey yükü, şekli, bileşimi ve modifikasyonundan oluşur. Bir ilacın salınımı esas olarak partikülün boyutundan etkilenir. Daha küçük parçacıkların daha büyük bir yüzey alanı vardır, bu nedenle taşıyıcıda bulunan ilacın çoğu, parçacığın yüzeyine veya yüzeyine yakın bir kısma tutunarak hızlı ilaç salımına neden olur (Xia ve ark., 2021). 10 ila 100 nm çap aralığına sahip NP'ler, ilaçları etkili bir şekilde dağıtabildikleri ve gelişmiş geçirgenlik ve tutma etkisi elde edebildikleri için genellikle kanser tedavisi için uygun kabul edilir. Çapı 10 nm'den daha küçük partiküller normal vaskülatürden kolayca sızarak normal hücrelere zarar verebilir ve böbrekler tarafından kolayca filtrelenebilir, çapı 100 nm'den daha büyük partiküllerin ise fagositler tarafından dolaşımdan temizlenmesi muhtemeldir (Yao ve ark., 2020). Ayrıca, NP'lerin yüzey

özellikleri, biyo-yararlanımlarını ve yarı ömürlerini etkileyebilir. Örneğin, polietilen glikol (PEG) gibi hidrofilik malzemelerle kaplanan NP'ler, opsonizasyonu azaltır ve bağışıklık sistemi tarafından temizlenmesini önler (Yang ve ark., 2014). Bu nedenle, NP'ler genellikle hidrofilik olacak şekilde modifiye edilir, bu da ilaçların dolaşımdaki süresini artırarak bunların tümörlere nüfuz etmesini ve birikmesini sağlar (Yao ve ark., 2020). NP'ler, kargoyu bozunmaya karşı koruyabilmeli, uzun süreli sirkülasyon sağlayabilmeli, retiküloendotelial sistem alımından kaçınabilmeli ve hedef hücrelere verimli bir şekilde iletebilmelidir (Kemp ve Kwon, 2021). Bu nedenle, nanoformülasyon mühendisliği, taşıyıcı malzemelerin uygun seçimini, ligand seçimini ve nanotaşıyıcı yüzeyinde ligandın optimum yoğunluğunu gerektirir, dolayısıyla, kanseri teşhis-tedavi etmek için uygun hedefleme NP'lerinin seçiminde doğru malzeme ve parçacık boyutunun seçilmesi önemli bir husustur (Kemp ve Kwon, 2021; Xia ve ark., 2021).

3. Tümör Hedefli İlaç Taşıyıcı Sistemler

Geleneksel kanser tedavi stratejileri, düşük farmakokinetik profillere sahiptir ve vücuda nonspesifik yayıldıkları için ciddi yan etkiler gösteren sistemik toksisiteye neden olmaktadır. Bu sebeple, tümör bölgelerini hedefleme stratejileri önem kazanmıştır. Hedefli ilaç taşıyıcı sistemler sayesinde hem ilaçların toksik yan etkilerinin azaltılabileceği, hem de çoklu ilaç direncinin önlenebileceği düşünülmektedir. NP'ler ise tümör dokusuna özgü antikanser etkinliği artırmada çok önemli bir potansiyele sahiptir (Dağlıoğlu, 2018). Kanser hücresi özgüllüğü, ilaç dağıtımında NP'lerin normal hücreleri hasardan korurken terapötik etkinliklerini artırması sebebiyle önemlidir. Ancak NP'ler vücudun kendi savunma sistemini kandırırlarsa kanser hücrelerine ulaşabilirler. NP'leri kanser hücrelerine hedeflemede pasif ve aktif hedefleme olmak üzere iki temel mekanizma vardır. Bu yöntemlerin her ikisi de normal hücreler ile zararlı kimyasallar arasındaki teması önlemeyi, olumsuz doz sınırlayıcı sonuçları azaltmayı ve ilaca dirençli malign hücrelerin gelişimini önlemeyi amaçlar (Kaushik ve ark., 2022).

3.1. Pasif Hedefleme

Normal dokuların aksine birçok solid tümör, aşırı geçirgen vaskülatürün benzersiz yapısal özelliklerine ve bozulmuş lenfatik drenaja

sahiptir. Bu özellikler tümör dokularının makromoleküllere ve NP'lere nispeten geçirgen olmasına sebep olur. Bu geçirgenlik etkisi ile ilaç aktarımı "pasif hedefleme" olarak adlandırılır. Pasif hedefleme, gelişmiş geçirgenlik ve tutma (EPR) etkisi nedeniyle tümör bölgelerinde uzun süre dolaşan NP'lerin seçici ekstrasvazasyonunu ve tutulmasını ifade eder (Yu ve ark., 2010).

Normal hücrelerle karşılaştırıldığında, hızla gelişen malign hücreler, kan damarlarının endoteline daha fazla baskı uygulayarak yeni damarların oluşmasına neden olur. Bu işlem sırasında, kanser hücreleri üzerinde gözenekler oluşturularak, absorbe edilen makromoleküllerin veya NP'lerin yeni oluşan damarlara girmesine izin verilir. Tümörlerin içindeki yetersiz lenfatik drenaj, NP'lerin sistem dışına çıkışını engeller, böylece yüklü ilaçları kanser hücrelerine boşaltmalarını sağlar. Bu fenomen EPR etkisi olarak bilinir ve pasif hedefleme için önemli bir faktördür (Attia ve ark., 2019; Kaushik ve ark., 2022).

Solid bir tümör belirli bir boyuta ulaştığında, oksijen kaynağı olarak etrafında bulunan damar sistemi yeterli gelmemektedir. Bu sebeple hücreler ölmeye başladığında, oksijen kaynağı olarak çevredeki kılcal damarlardan büyüme faktörleri salgılayarak yeni kan damarlarının oluşumunu tetikler. Anjiyogenez olarak adlandırılan bu süreç, normal vasküler yapıların bazal membranından yoksun yeni ve düzensiz kan damarların oluşum hızını artırır. Kılcal damarlarda ortaya çıkan fenestrasyonlar, tümör tipine, ortamına ve lokalizasyonuna bağlı olarak 200 ila 2.000 nm arasında değişen boyutlara ulaşabilir. Kan bileşenleri anormal, süreksiz vaskülerizasyona ulaştığında, fenestrasyonlar tümör interstisyumuna, ekstrasvazasyona karşı çok az direnç gösterir. Bu, EPR etkisinin arttırılmış geçirgenlik kısmını gösterir (Bates ve ark., 2002; Bertrand ve ark., 2014). Sağlıklı dokularda, hücre dışı sıvı sürekli olarak 0.1-2 $\mu\text{m/s}$ civarında bir ortalama akış hızında lenfatik damarlara boşaltılır. Bu, interstisyel sıvının sürekli olarak boşaltılmasına, yenilenmesine ve ekstrasvaze solütlerin ve kolloidlerin tekrar dolaşıma geri döndürülmesine izin verir. Tümörlerde, lenfatik fonksiyon kusurludur ve interstisyel sıvının minimal düzeyde tutulmasıyla sonuçlanır (Bertrand ve ark., 2014). Dolayısıyla tümörde normal lenfatik drenajın olmaması, NP'lerin tutulmasına katkıda bulunur (Attia ve ark., 2019). 4 nm'den küçük moleküller veya NP'lerin difüzyonu, daha büyük hidrodinamik yarıçapları tarafından

engellenir. Bu nedenle, perivasküler boşluğa ulaşan NP'ler verimli bir şekilde temizlenemez ve tümör interstisyumunda birikir. Bu yön, EPR etkisinin geliştirilmiş tutma bileşenini temsil eder (Bertrand ve ark., 2014). Ancak, EPR etkisi NP'ler dolaşımında nispeten uzun süre kalabildikleri ve immün sistem tarafından tanınmadıkları sürece etkili bir şekilde kullanılabilir. Dolayısıyla seçilen nanopartikül ideal boyutta olmalı, stabil kalabilmeli ve bir koruma mekanizması olan RES (Retiküloendotelyal Sistem) 'den saklanabilmelidir (Sayiner ve Çomoğlu, 2016). Ayrıca yüzey kimyası ve yükü de sirkülasyon süresinde hayati bir rol oynar. Örneğin, çok hidrofobik veya yüklü sistemler MPS (mononükleer fagosit sistemi) tarafından hızla opsonize edilir. Bu nedenle, nanoparçacık yüzeyinin hidrofilik ve nötr veya hafif anyonik yapılması tercih edilir. (Attia ve ark., 2019).

NP tabanlı kanser tedavilerinin çoğu, pasif olarak hedeflenen birinci nesil NP'lerdir. Birinci nesil nanotıp ilaçları, öncelikle fizikokimyasal özellikleri düzenleyerek farmakokinetiği ve biyodağılımı manipüle etmeye dayanır. Pasif hedeflemeye dayalı birinci kuşak ilaç örnekleri arasında pegile lipozomal doksorubisin ve nab-paklitaksel yer alır (Rasool ve ark., 2022).

Pasif hedefleme, yalnızca tümör interstisyumunda nanotaşıyıcıların etkili bir şekilde lokalizasyonunu kolaylaştırır. Kanser hücreleri tarafından alımlarını daha fazla teşvik edemez. Bu nedenle nanotaşıyıcılar için reseptör bazlı aktif hedefleme stratejileri ortaya çıkmıştır (Yu ve ark., 2010).

3.2. Aktif Hedefleme

Aktif hedefleme, genellikle spesifik ligand-reseptör etkileşimleri yoluyla, ilaç/ilaç taşıyıcı ve hedef hücreler arasındaki spesifik etkileşimleri tanımlamak için kullanılır (Baea ve Park., 2011). Aktif hedefleme, pasif hedeflemenin sınırlamalarının üstesinden gelmek, ilaç direncini aşmak ve kemoterapötik ilaçların hedef dışı dağıtımını en aza indirmek için kullanılır (Batoool ve ark., 2023). NP'lerin aktif hedeflemesi, hedef bölgede daha fazla tutulma elde etmek ve/veya hedef hücreler tarafından alımlarını artırmak için afinite ligandlarının yüzeylerine konjuge edilmelerinden oluşur. Ligandlar, dokular ve hücreler üzerinde aşırı eksprese edilmiş veya oldukça spesifik molekülleri tanımak ve bunlara bağlanmak için stratejik olarak seçilmişlerdir (Onzi ve ark., 2021).

Aktif hedeflemede, ilaç taşıyıcı sistem veya etkin madde hedef bölgenin özelliğine göre değişik modifikasyonlara uğratarak, spesifik hücre, doku yada organlara yönlendirilir (Tüylek, 2019). NP'lerin yüzey modifikasyonu, tümör hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen reseptörlerine spesifik olarak bağlanan ligandlar ile yapılır. NP'ler, küçük boyutları ve birkaç ligandın kendi yüzeylerine konjuge olmasını sağlayan değiştirilebilir yüzeyleri nedeniyle geniş bir yüzey alanına sahiptir ve bu da artan özgüllüğe yol açar. Ligandın seçimi vücut içindeki uyumluluğuna, molekül ağırlığına, valansa ve hedefleme yeteneklerine bağlıdır (Batoool ve ark., 2023). Hedefleme ligandları arasında proteinler (antikorlar ve fragmanlar), glikoproteinler, büyüme faktörleri, nükleik asitler (aptamerler), peptitler, vitaminler ve karbonhidratlar bulunur (Kaushik ve ark., 2022; Batoool ve ark., 2023). Ligandlar, hedeflenen hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanır. En yaygın reseptörler transferrin reseptörü, folat reseptörü, integrinler, vasküler endotelial büyüme faktörü, glikoproteinler ve epidermal büyüme faktörü reseptörüdür (Attia ve ark., 2019; Kaushik ve ark., 2022).

Aktif hedefleme, hedefleme ajanlarının veya ligandların, reseptör endositozunu tetiklemek için son derece güçlü bir afinite ile tümör hücresi yüzeyine bağlanma kabiliyetine de dayanır. Bu tür etkileşimlerle, terapötik ajanlar daha sonra tümöre özgü bölgelere iletilecektir. Aktif hedefleme, dağıtım sistemine daha fazla özgüllük kazandırmak için ligand-reseptör veya diğer moleküler tanıma gibi bir tür güçlü etkileşim kullanır. Sonunda, istenmeyen spesifik olmayan etkileşimleri ve ilacın periferik dokulardaki lokalizasyonunu azaltır (Wakaskar, 2017). Aktif hedeflemeyi, ligantın yoğunluğu, NP büyüklüğü ve şekli, yüzey ve ligand yükü etkilemektedir (Saymer ve Çomoğlu, 2016). Tercih edilen ligand, hedeflenen bir hücreye bağlanırken sağlıklı hücrelere bağlanmayı en aza indirir (Rasool ve ark., 2022). Şu anda klinik deneylerde aktif olarak hedeflenen NP'ler mevcut olup, kanseri hücre yüzeylerinde aşırı eksprese edilen insan EGF reseptörü-2'yi (HER2) hedefleyen terapötik bir ilaçtır. HER2-hedefli PEG ile lipozomal doksorubisin, antrasiklinlerin bilinen bir yan etkisi olan kardiyotoksiteyi azaltmak için geliştirilmiştir (Gavas, Quazi ve Karpinski, 2021). Aktif hedeflemedeki en önemli zorluk, nanopartikül sistemlerini kanserli dokuya seçici ve başarılı bir şekilde iletmek için en uygun hedefleme ajanını veya

ajanlarını tanımlamak ve böylece süreçte meydana gelebilecek herhangi bir toksisiteden kaçınmaktır (Wakaskar, 2017).

Hedefleme mekanizmalarında nanotaşıyıcıların RES tarafından alımı ve dolaşımında kısıtlı kalımı NP'lerin kullanım kısıtlılıklarındandır. NP'lerin bu kullanım kısıtlılıkları yüzey modifikasyonları ile giderilmeye çalışılır. PEG ile Kaplama (Pegilasyon) bir yüzey modifikasyonudur ve terapötiğe PEG molekülü veya moleküllerinin eklenmesidir. Pegilasyon, NP yüzeyinin hidrofilik olmasını, protein bağlanmasını sağlar ve RES tarafından alınmasını engeller ve bu kısıtlılıklar önlenmeye çalışılır (Sayiner ve Çomoğlu, 2016).

4. Nanotaşıyıcı Sistemlerin Sınıflandırılması

NP'ler, terapötik yükü belirli bölgeye iletmek için sağlıklı ve tümörlü hücreler arasındaki fizyolojik farklılıkları kullanır. Polimerik, lipidik ve inorganik nanopartiküller dahil olmak üzere çeşitli nanotaşıyıcı türleri, spesifik kanser hücrelerini tespit etme ve hedefleme yeteneğine sahiptir (Rajana ve ark., 2022). NP'ler kullanılan malzemeye bağlı olarak, organik, inorganik ve hibrit NP'ler şeklinde sınıflandırılabilir (Safari ve Zarnegar., 2014; Yao ve ark., 2020). Organik nanotaşıyıcılar genellikle biyolojik olarak uyumludur, biyolojik olarak parçalanabilirler ve antikanser ajanların hedeflenen tümör dokularına verilmesinde geniş uygulamalar bulmaktadırlar (Alves ve ark., 2021; Dahiya ve Dahiya, 2021). Bu nanoyapılar, gelişmiş tümör birikimi ve kanser tedavilerinde iyileştirilmiş terapötik etkinliğe yol açan uzun süreli kan dolaşımı gibi benzersiz faydalar sağlarlar (Dahiya ve Dahiya, 2021). Kanser tedavisinde kullanılan organik nanotaşıyıcılar, özelliklerini hedeflenen kanser tedavisinin klinik ihtiyaçlarına göre uyarlamak için yüzey işlevselleştirmeye duyarlıdır (Dahiya ve Dahiya, 2021). Lipitler, polimerler, yüzey aktif maddeler, proteinler ve polisakkaritler dahil olmak üzere bu nanotaşıyıcıları oluşturmak için farklı malzemeler kullanılabilir. Son yıllarda lipid bazlı nanotaşıyıcılar, polimerik nanopartiküller, polisakkarit bazlı nanopartiküller, albümin nanopartiküller, polimerik miseller ve polimer-ilaç konjugatları gibi çeşitli sistem türleri geliştirilmiştir (Alves ve ark., 2021).

Kanser tedavisinde kullanılan inorganik NP'ler ligandları hedefleyerek terapötik etkiyi en üst düzeye çıkarırken ilaç adsorpsiyonu ve sızma yoluyla hedef dışı yan etkileri en aza indirebilmeleri sebebiyle birçok potansiyel

avantaj sunar (Amaldos ve ark., 2022). İnorganik NP'lerin avantajı, organik NP'lere kıyasla daha yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olmalarıdır ve bu, inorganik NP'lerin kalitesini gösterir. Basit yöntemle kolayca hazırlanabilirler ve yüzey konjuge kimyası ile modifiye edilebilirler (Raheem ve ark., 2023). Metal oksitler, altın ve silis parçacıkları, fullerenler vb. gibi inorganik nanopartiküller, ilaç verme araçlarının ve tanısal görüntüleme ajanlarının üretimi için etkili ve çok yönlü bir ortam sağlar. Bu malzemeler, gelişmiş yükleme kapasitesi, mekanik kararlılık, kolay üretim, kontrollü boyut ve/veya gözenek özellikleri, uygun sentetik ve işlevselleştirme teknikleri seçimiyle uyarlanabilecek özel optik, manyetik ve elektriksel özellikler gösterir (Kashapov ve ark., 2021). İnorganik NP'lerin yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve çeşitli kanser ilaçları ile kolay konjugasyonu sayesinde kanser tedavisinde oldukça faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Kaushik ve ark., 2022).

Hibrit (organik/inorganik) nanotaşıyıcılar, organik ve inorganik malzemelerin avantajlarını birleştirmek için geliştirilmiştir. İnorganik NP'lerin yüzeyindeki organik malzemelerin spesifik işlevsellikleri, antitümör ajanların seçiciliğini ve etkinliğini arttırmak için kullanılmıştır (Din ve ark., 2017). Organik ve inorganik nano taşıyıcıların her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. İki veya ikiden fazla bileşenin tek bir nanotaşıyıcı sistemde birleştirilmesi, gelişmiş yapısal ve biyolojik özelliklere sahip yeni çok işlevli hibrit NP'lerin üretilmesine yol açar. Bu yeni hibrit NP'ler, bireysel bileşenlerin dezavantajlarının üstesinden gelirken bu bileşenlerin avantajlarını kullanma yeteneğine sahiptir. Çeşitli kanserlerin teşhis ve tedavisinde lipid-polimer hibrit NP'ler, inorganik-hibrit NP'ler, metal-organik hibrit NP'ler ve hibrit karbon NP'ler gibi çeşitli hibrit NP'ler kullanılmaktadır. Hibrit NP'ler, hibrit olmayan NP'lere kıyasla çoklu kargoları kapsülleme, ajanları hedefleme, kapsüllemede iyileştirme, kararlılık, sirkülasyon süresi ve yapısal parçalanma yeteneğine sahiptir (Rajana ve ark., 2022). Organik-inorganik NP'lerin tek bir komplekste kombinasyonu, ilaç direncini azaltırken terapötik etkinliği artırabilen gelişmiş biyolojik özelliklere sahip çok işlevli ilaç taşıyıcıları sağlar. Örneğin, bir lipid kabuğu ve bir iç polimerik çekirdek içeren lipid-polimer konjuge NP'lerin, meme kanseri,

pankreas kanseri ve metastatik prostat kanseri tedavisi için avantajlı bir ilaç platformu uygulaması olduğu ortaya çıkmıştır (Raheem ve ark., 2023).

İlaç salım uygulamaları için tüm NP türleri yoğun bir şekilde çalışılmış olsa da, inorganik NP'ler, hedeflenen eylemle ilacın korunmasını ve biyoyararlanımını, organizmaya sınırlı yan etkileri, iyileştirilmiş ilaç taşınması ve penetrasyonu nedeniyle daha yüksek etkinliği sağlayan daha uygun özellikler sağlar (Spirescu ve ark., 2021).

Lipozomlar, polimer mikroküreler, protein konjugatları ve polimer konjugatları dahil olmak üzere kanser terapötikleri için çeşitli nanoformülasyonlar klinik kullanımdadır ve geliştirilmiş ilaç etkinliği ve hedefleme için yeni nanomateryaller araştırılmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, spesifik olmayan eylemle ilişkili toksisiteyi önemli ölçüde azaltabileceğinden, hedefe yönelik uygulama kanser tedavisinin doruk noktasıdır (Kemp ve Kwon, 2021). Günümüzde kanser tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onaylı nanofarmasötikler kullanılabilir. Bu nano bazlı İDS'ler arasında büyük bir kısmını nanolipozomlar gibi lipid bazlı NP'ler (%56'sı) geri kalanını ise protein bazlı (%38) ve metalik bazlı nanoformülasyonlar (%6) oluşturur (Rodriguez ve ark., 2022). FDA tarafından onaylanan ilk nanoformüle edilmiş ilaç, 1995 yılında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda Kaposi sarkomunu tedavi etmek için Doxil [PEG kaplı lipozomlarda (gizli lipozomlar) Doksorubisin hidroklorür] dir. Bu ilaç temel olarak, geleneksel ilaca kıyasla düşük toksisite ve özellikle de düşük kardiyotoksisiteye sahiptir (Ulldemolins ve ark., 2021). Kanser tedavisi için onaylanmış ve pazarlanan lipid bazlı NP ilaçları arasında Doxil, Caelyx, DaunoXome, miyoset, Onivyde, Mepact, Marqibo, Ameluz, Vyxeo; protein-ilaç konjugatları arasında abraxsan, Kadcylla, Pazener; metalik NP'ler arasında ise NanoTerm yer almaktadır (Patra ve ark., 2018; Rodriguez ve ark., 2022).

Kanser tedavisinde NP'lerin yaygın olarak kullanıldığı kanser türlerinden biri meme kanseridir. Lipozomlar, polimerik nanoparçacıklar, gözenekli silika nanopartiküller, demir oksit nanoparçacıkları, altın nanopartiküller, karbon nanotüpler meme kanseri tedavisinde kullanılan en yaygın NP'lerdir (Nitheesh ve ark., 2021). FDA onaylı ilk NP bazlı ilaç olan Doxil, günümüzde meme ve yumurtalık kanseri ile multipl miyelomu tedavi

etmek için hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, albümine bağlı nanopartikül ile kompleks haline getirilmiş bir paklitaksel (PTX) formülasyonu olan Abraxane, toksisitede önemli bir azalma gösterdiğinden, metastatik meme kanserini tedavi etmek için 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Ulldemolins ve ark., 2021). Bunlar dışında Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), östrojen reseptörü, transferrin reseptörü, HER2 reseptörü ve folik asit meme kanserinde en çok hedeflenen reseptörler ve doksorubisin, epirubisin, paklitaksel, noskapin, dihydroartemisinin, rapamisin, docetaxel ve sisplatin ise meme kanseri tedavisinde en çok kullanılan anti-kanser ilacı molekülleridir. Abraksan, Doxil/Caelyx, Genexol-PM, Kadcylla, Myocet ise meme kanseri tedavisi için onaylanmış nanopartiküllü ilaç verme sistemleridir Hali hazırda klinik deneylerde test edilmekte olan NP bazlı ilaç çalışmaları bulunmaktadır (Nitheesh ve ark., 2021).

5. İmmünoterapide Nanopartiküller

Bağışıklık sistemi, kanser hücrelerinin oluşumunda ve gelişmesinde önemli bir rol oynar. İmmünoterapideki gelişmeler kanser tedavisinde önemli adımlar atılmasını sağlamıştır (Yao ve ark., 2020; Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). NP'lerin yalnızca kemoterapinin hedefe ulaştırılmasına yardımcı olmakla kalmayıp aynı zamanda immünoterapi ile kombinasyon halinde de kullanılabilceği bulunmuştur (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). Kanser immünoterapisi, esas olarak anti-tümör immün tepkisini aktive ederek elde edilir (Zang ve ark., 2017). NP ile ilişkili immünoterapi, nano aşılı, yapay antijen sunan hücreleri (aAPC'ler) ve immün sistemi baskılanmış tümör mikro ortamının (TME) hedeflenmesini içerir İmmünoterapide, "immün kontrol noktası blokaj tedavisi", "kansere aşısı tedavisi", "kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi" ve "bağışıklık sistemi modülatörü" gibi kanser hücrelerine karşı bağışıklık sistemini aktive etmeyi amaçlayan çeşitli yaklaşımlar vardır (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). CAR-T hücre tedavisi ile bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ve kanser aşılı dahil olmak üzere kanser için immünoterapi alanında çığır açan başarılar elde edilmiştir. İmmünoterapinin arkasındaki yol gösterici ilke, tümörle ilişkili antijenlerin (TAA'lar) veya tümöre özgü antijenlerin (TSA'lar) adaptif bağışıklık sistemi tarafından tanınmasıdır. TAA'lar tüm hücre tiplerinde bulunabilir, ancak tipik olarak tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilirken, TSA'lar yalnızca tümör

hücrelerinde bulunur. Tümöre yönelik bağışıklık tepkileri oluşturmak için, tümörle ilişkili protein, antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından alınır ve küçük protein fragmanlarında işlenir. Hastaya özgü insan lökosit antijeni (HLA) moleküllerine bağlandıktan sonra, HLA-peptit kompleksi, T hücresi reseptörleri (TCR) tarafından tanınır ve bağlanma üzerine T hücresi, tümör hücresi ölümünü indükler (Kemp ve Kwon, 2021).

NP bazlı immünoterapi, "nanovasinler", "aAPC'ler (yapay antijen sunan hücreler)" ve "immün sistemi baskılanmış TME hedeflemeyi" içerir (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). Tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtını güçlendirmeye yönelik başka bir strateji, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin hedeflenmesinde bulunur. Tümörjenik duruma özgü genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle tümör hücrelerinde yüksek sayıda tümörle ilişkili antijen bulunmasına rağmen, tümörlerde immün kontrol noktası proteinlerinin düzensiz ekspresyonu, immün sistemin inhibisyonuna neden olur. Bağışıklık kontrol noktalarının hedeflenmesi/inhibisyonu, esas olarak sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4'ün (CTLA-4) yanı sıra programlanmış ölüm 1 reseptörü (PD-1) ve PD-L1 ligandı odaklanır (Roma-Rodrigues ve ark., 2019).

6. Kanser Tedavisinde Kullanılan NP'lerin Avantaj ve Dezavantajları

Kanser tedavisinde uygulanan nanomalzemelerin geleneksel kimyasal ilaçlara göre avantajları olduğu gibi uygulamada zorlukları da vardır (Cheng ve ark., 2021). Hedeflenen NP'ler, ilaç salımını oluşturmak ve düzenlemek için pH'a duyarlı veya sıcaklığa duyarlı olarak tasarlanabilir ve değiştirilebilir. pH'a duyarlı ilaç verme sistemi, ilaçları asidik tümör mikro ortamı içinde iletebilir. Benzer şekilde, sıcaklığa duyarlı NP'ler, manyetik alanlar ve ultrason dalgaları gibi kaynakların getirdiği sıcaklıktaki değişiklikler nedeniyle ilaçları hedef bölgede serbest bırakabilir (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021). Bir NP ile aynı anda hem etkin madde hem görüntüleyici madde taşınabilir ve bir NP'ye birden fazla etkin madde, magnetik maddeler, sıcaklık ve pH'a duyarlı maddeler ve hedeflendirici molekül bağlanabilir (Tüylek, 2019; Rizi ve ark., 2022).

Kanser dokularını hedeflemek için NP'lerin yüzeyine transferrin, integrinler, polisakkaritler, antikör hedefleri ve folik asit gibi kanserle ilgili kimyasallar eklenebilir. Bununla birlikte, NP'ler, onları biyolojik olarak uyumlu hale getirmek, biyolojik sınırlarda stabilize etmek ve hedef bölgeye lokalize etmek için modifiye edilebilir. En önemlisi, NP'lerin patofizyolojik özellikleri, artırılmış geçirgenlik ve tutma (EPR) etkileri, kanserin hedeflenmesinde ve intravenöz inokülasyondan sonra tümörlerde bir avantaja sahip olması, sızan kan damarlarındaki lenfatik sızıntıyı azaltması gibi avantajlara sahiptir (Raheem ve ark., 2023). Ayrıca, teronostik yapılar sayesinde ilacın durumu (dağılım, salınım) takip edilerek tedavinin durumu izlenebilir. Küçük boyutlu NP'ler, verimliliklerini de artıran daha geniş yüzey alanına sahiptir. Küçük boyutlu olmaları sebebiyle NP'ler hücre zarına ve vücutta hedeflenen organelere kolayca nüfuz edebilir. Nanopartikül formülasyonlarının hazırlanması sonucu çözünürlükleri artar. Partikülün absorpsiyonu ve buna bağlı olarak biyoyararlanımı da artar. NP'ler üzerindeki özel yüzey kaplaması (geniş yüzey alanına kütle oranına sahiptir), makrofaj alımından kaçmalarına izin verir, dolayısıyla yarı ömür artar (Tüylek, 2019; Rizi ve ark., 2022). NP'ler, kapsüllenmiş yükün bozulmasını önleyerek ilaç stabilitesini de artırır. Ek olarak, herhangi bir kimyasal reaksiyon olmadan büyük miktarda ilaç kapsüllenebilir (Gavas, Quazi ve Karpiński, 2021).

Bütün bu avantajlara ek olarak NP'ler, hedef bölgeye gitmeden ilaç salımı yapma, hızlı topaklanma eğilimi, suda çözünebilir moleküllerin yüklenmesinde karşılaşılan zorluklar, üretiminde zorluklar gibi dezavantajlara sahiptir (Tüylek, 2019). NP toksisitesi, nanomalzemelerin ana endişelerinden biridir ve başarılı bir ilaç dağıtım sistemi için önemli bir engeldir (Hossen ve ark., 2019; Cheng ve ark., 2021). Hücresel zarların, organellerin ve DNA'nın NP'lerin neden olduğu serbest radikallerin sebep olduğu toksisiteden etkilendiği çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca NP toksisitesi birçok faktörle ilgilidir ve bu nedenle üretim sürecinde toksisiteyi azaltmak için birçok modifikasyon işleminin gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Cheng ve ark., 2021). Mevcut NP'lerin toksisitesini optimize etmek veya daha düşük toksisiteye sahip başka bazı yeni nanotaşıyıcılar geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir (Hossen ve ark., 2019).

Bir diğerk problem klinik translyasyondur. NP'ler ile ilgili birçok çalışma ve deney yapılmış olmasına rağmen, bu çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde gerçekteştirilmiştir ve bunların insan hücre, doku ve organlarına uygulandığında yanıtların hayvan deneyleri ile aynı sonuçları yansıtmayabileceği görölmüştür. Örneğin; hayvanlarda insanlardan daha fazla EPR tutarlılığı gözlenmiştir (Bertrand ve ark., 2014). Hücre içi olarak iletilen nanomalzemelerin, hücre yüzeyi reseptörleri ile reaksiyona girerek bir bağışıklık tepkisini uyarabilecek olması NP'lerin bir diğerk dezavantajdır (Cheng ve ark., 2021)

Tüm bu avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak nanosistemlerin üretim maliyetleri, genişletilebilirliği, güvenliği ve karmaşıklığı değerlendirilmeli ve olası fayda-zararları netlik kazanmalıdır (Kher ve Kumar, 2022).

7. Sonuç

NP'ler, ilaç dağıtımı ve etkili terapötikler geliştirmek için potansiyel bir yaklaşım olarak ilgi çekmektedir. Kanser araştırmalarında NP'ler, tedavi için büyük bir potansiyele sahip olup NP'lerin yüzeyi, boyutu ve şekli gibi benzersiz özellikleri sebebiyle etkili bir tedavi ve hedefleme aracı olarak kullanılmaktadırlar. Bu bölümde, onkolojide NP'lerin geliştirilmesi ve uygulanmasına ilişkin bir genel bakış sağladık. Nano tabanlı terapötik ve teşhis stratejileri, kanserin kolay ve uygun maliyetli teşhisi için oldukça umut verici araçlar olarak ortaya çıkıyor. Yakın gelecekte, NP'lerin etkinliğini artırmak ve kullanım sınırlamalarını aşmak için sentez maliyetlerinin düşeceği ve farmakokinetik özelliklerin artacağı umulmaktadır. Böylece nanoteknolojinin sadece onkolojide değil, tıp biliminin tüm aşamalarında devrim yaratacağı düşünölmektedir.

KAYNAKÇA

- Alves, A.d.C.S., Bruinsmann, F.A., Guterres, S.S., & Pohlmann, A.R. (2021). Organic Nanocarriers for Bevacizumab Delivery: An Overview of Development, Characterization and Applications. *Molecules*, 26(14): 4127. <https://doi.org/10.3390/molecules26144127>
- Amaldoss, M.J.N., Yang, J.L., Koshy, P., Unnikrishnan, A., Sorrell, C.C. (2022). Inorganic nanoparticle-based advanced cancer therapies: Promising combination strategies. *Drug Discovery Today*, 27(12), 103386. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103386>
- Attia, M.F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z., Vandamme, T.F. (2019). An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *J Pharm Pharmacol*, 71:1185–98. <https://doi.org/10.1111/jphp.13098>.
- Baea, Y.H. & Park, K. (2011). Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. *J Control Release*, 153(3): 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.001>
- Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., Jadidi-Niaragh, F. (2017). Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunol. Lett*, 190, 64–83. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.015>
- Bates, D.O., Hillman, N.J., Williams, B., Neal, C.R., Pocock, T.M. (2002). Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat*, 200:581–597. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2002.00066.x>
- Batool, S., Sohail, S., Din, F., Alamri, A.H., Alqahtani, A.S., Alshahrani, M.A., Alshehri, M.A., & Choi, H.G. (2023). A detailed insight of the tumor targeting using nanocarrier drug delivery system. *Drug Delivery*, 30(1), 2183815. <https://doi.org/10.1080/10717544.2023.2183815>
- Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N., & Farokhzad, O.C. (2014). Cancer Nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev.*, 66: 2–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.009>
- Chen, T., Ren, L., Liu, X., Zhou, M., Li, L., Xu, J., & Zhu, X. (2018). DNA Nanotechnology for Cancer Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*, 19(6): 1671. <https://doi.org/10.3390/ijms19061671>
- Cheng, Z., Li, M., Dey, R., & Chen, Y. (2021). Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *J Hematol Oncol*, 14(85). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>

- Dağlıoğlu, C. (2018). İlaç Taşıma Sistemleri Olarak Nanopartiküller Kullanılarak Pasif ve Aktif Tümör Hedeflemelerinin Karşılaştırmalı İncelenmesi. *APJES*, 6-1. <https://doi.org/10.21541/apjes.349889>
- Dahiya, S. & Dahiya, R. (2021). Organic nanocarriers for targeted delivery of anticancer agents. *Academic Press*, 467-497. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85503-7.00010-9>
- Dang, Y., & Guan, J. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Mater Med*, 1, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2020.04.001>.
- Din, F.U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O.S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int J Nanomedicine*, 5(12), 7291-7309. <https://doi.org/10.2147/IJN.S146315>.
- Gavas, S., Quazi, S., & Karpinski, T.M. (2021). Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. *Nanoscale Research Letters*, 16:173 <https://doi.org/10.1186/s11671-021-03628-6>
- Hossen, S., Hossain, M.K., Basher, M.K., Mia, M.N.H., Rahman, M.T., & Uddind, M.J. (2019). Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *J Adv Res*, 15: 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.06.005>
- Jeong, W.Y., Kwon, M., Choi, H.E., & Kim, K.S.(2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomaterials Research*, 25(24),1-15. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00226-6>.
- Kashapov, R., Ibragimova, A., Pavlov, R., Gabdrakhmanov, D., Kashapova, N., Burilova, E., Zakharova, L., & Sinyashin, O. (2021). Nanocarriers for Biomedicine: From Lipid Formulations to Inorganic and Hybrid Nanoparticles. *Int J Mol Sci*, 22(13): 7055. <https://doi.org/10.3390/ijms22137055>
- Kaushik, N., Borkar, S.B., Nandanwar, S.K., Panda, P.K., Choi, E.H., & Kaushik, N.K. (2022). Nanocarrier cancer therapeutics with functional stimuli-responsive mechanisms. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(152). <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01364-2>
- Kemp, J.A., & Kwon, Y.J.(2021). Cancer nanotechnology: current status and perspectives. *Convergence*, 8:34. <https://doi.org/10.1186/s40580-021-00282-7>
- Kher, C., Kumar, S. (2022) The Application of Nanotechnology and Nanomaterials in Cancer Diagnosis and Treatment: A Review. *Cureus*, 14(9): e29059. <https://doi.org/10.7759/cureus.29059>

- Lam, P.L., Wong, W.Y., Bian, Z., Chui, C.H., & Gambari, R. (2017). Recent advances in green nanoparticulate systems for drug delivery: efficient delivery and safety concern. *Nanomedicine*, 12:357–85. <https://doi.org/10.2217/nmm-2016-0305>.
- Luiz, M.T., Dutra, J.A.P., Viegas, J.S.R., Cavalcante de Araújo, J.T., Junior, A.G.T., & Chorilli, M. (2023). Hybrid Magnetic Lipid-Based Nanoparticles for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 15(3): 751. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030751>
- Nitheesh, A., Pradhan, R., Hejmad, S., Taliyan, R., Singhvi, G., Alexander, A., Kesharwani, P., Dubey, S.K. (2021). Surface engineered nanocarriers for the management of breast cancer. *Materials Science and Engineering: C*, 130, 112441. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112441>
- Onzi, G., Guterres, S.S., Pohlmann, A.R., Frank, L.A. (2021). Active Targeting of Nanocarriers. In: *The ADME Encyclopedia*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51519-5_109-1
- Patra, J.K., Das, G., Fraceto, L.F., Campos, E.V.R., Rodriguez-Torres, M.P., Acosta-Torres, L.S., Diaz-Torres, L.A., Grillo, R., Swamy, M.K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin, H.S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol*, 16:71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Raheem, M.A., Rahi, M.A., Gul, I., Zhong, X., Xiao, C., Zhang, H., Wei, J., He, Q., Hassan, M., Zhang, C.Y., Yu, D., Pandey, V., Du, K., Wang, R., Han, S., Han, Y., & Qin, P. (2023). Advances in nanoparticles-based approaches in cancer theranostics. *OpenNano*, 100152. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100152>
- Rajana, N., Mounika, A., Chary, P.S., Bhavana, V., Urati, A., Khatri, D., Singh, S.B., Mehra, N.K. (2022). Multifunctional hybrid nanoparticles in diagnosis and therapy of breast cancer. *Journal of Controlled Release*, 352, 1024–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.009>
- Rasool, M., Malik, A., Waquar, S., Arooj, M., Zahid, S., Asif, M., Shaheen, S., Hussain, A., Ullah, H., & Gan, S.H. (2022). New challenges in the use of nanomedicine in cancer therapy. *Bioengineered*, 13(1): 759–773. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2012907>
- Rizi, H.A.Y., Shin, D.H., Rizi, S.Y. (2022). Polymeric Nanoparticles in Cancer Chemotherapy: A Narrative Review. *Iran J Public Health*, 51(2): 226–239. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i2.8677>
- Rodríguez, F., Caruana, P., De la Fuente, N., Español, P., Gámez, M., Balart, J., Llurba, E., Rovira, R., Ruiz, R., Martín-Lorente, C., Corchero, J.L.,

- & Céspedes I, M.V. (2022). Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges. *Biomolecules*, 12(6): 784. <https://doi.org/10.3390/biom12060784>
- Roma-Rodrigues, C., Mendes, R., Baptista, P.V., & Fernandes, A.R. (2019). Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*, 20(4): 840. <https://doi.org/10.3390/ijms20040840>
- Safari, J., & Zarnegar, Z. (2014). Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 85-99. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.12.009>
- Sayiner, Ö., & Çomoğlu, T. (2016). Nanotaşıyıcı Sistemlerde Hedeflendirme. *Ank.Ecz. Fak. Derg/ J. Fac. Pharm*, 40(3), 62-79. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000589
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Spireescu, V.A., Chircov, C., Grumezescu, A.M., Vasile, B.S., & Andronescu, E. (2021). Inorganic Nanoparticles and Composite Films for Antimicrobial Therapies. *Int J Mol Sci*, 22(9): 4595. <https://doi.org/10.3390/ijms22094595>
- Tran, P.A., Zhang, L., & Webster, T.J. (2009). Carbon nanofibers and carbon nanotubes in regenerative medicine. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61 (12), 1097-1114. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.010>
- Tüylek, Z. (2019). İlaç Taşıyıcı Nanosistemler (Drug Delivery Nanosystems). *Archives Medical Review Journal*, 28(2):184-192. <https://doi.org/10.17827/aktd.425917>
- Ulldemolins, A., Seras-Franzoso, J., Andrade, F., Rafael, D., Abasolo, I., Gener, P., & Schwartz, S.(2021). Perspectives of nano-carrier drug delivery systems to overcome cancer drug resistance in the clinics. *Cancer Drug Resist*, 4:44-68. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.59>
- Wakaskar, R. (2017). Passive and Active Targeting in Tumor Microenvironment. *Int J Drug Dev & Res* , 9(2), 34-41.
- Wang, Y.F., Liu, L., Xue, X., & Liang, X.J. (2017). Nanoparticle-based drug delivery systems: What can they really do in vivo? *F1000Research* 2017, 6(*F1000 Faculty Rev*),6, 681 <https://doi.org/10.12688/f1000research.9690.1>

- Xia, W., Tao, Z., Zhu, B., Zhang, W., Liu, C., Chen, S., & Song, M. (2021). Targeted Delivery of Drugs and Genes Using Polymer Nanocarriers for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(17), 9118. <https://doi.org/10.3390/ijms22179118>
- Yang, Q., Jones, S. W., Parker, C. L., Zamboni, W. C., Bear, J. E., & Lai, S. K. (2014). Evading immune cell uptake and clearance requires PEG grafting at densities substantially exceeding the minimum for brush conformation. *Mol. Pharm.*, 11(4), 1250–1258. <https://doi.org/10.1021/mp400703d>
- Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., Wu, S., Deng, Y., Zhang Y., & Shao, A. (2020). Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front. Mol. Biosci.*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00193>
- Yu, B., Tai, H.C., Xue, W., Lee, L.J., & Lee, R.J. (2010). Receptor-targeted nanocarriers for therapeutic delivery to cancer. *Mol Membr Biol.*, 27(7): 286–298. <https://doi.org/10.3109/09687688.2010.521200>

BÖLÜM 19

PTERJIUM PATOGENEZİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

PhD. Kübra ŞAHİN¹
Dr. Öğr. Üyesi Saime SEZER SONDAŞ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8213074>

¹ Tokat Gaziosmapaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat, Türkiye. kubra944@hotmail.fr, Orcid ID: 0000-0001-9870-0176

² Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Malatya, Türkiye. saimesezer@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7849-3445

GİRİŞ

Konjonktivanın limbus boyunca korneaya doğru kanat şeklinde fibrovasküler bir büyümesi olan pterjium; ön korneayı istila eden baş, yüzeysel limbusu içeren boyun ve sklerayı örten gövde olarak ayrılır (Anguria ve ark., 2014). Ekvatora yakın ülkelerde pterjium gelişimi prevalansı daha yüksektir (Martín-López ve ark., 2021). Popülasyon çalışmalarına bağlı olarak, pterjium prevalansı %1 ila %30'un üzerindedir. 2015 yılında yayınlanan 20 çalışmanın meta-analizine göre, pterjiumun havuzlanmış prevalansı %10 civarındadır. Pterjium için maksimum yaygınlık oranı, %33'lük bir oranın elde edildiği kırsal nüfus üzerine bir Çin araştırmasında bildirilmiştir (Shahraki, Arabi ve Feizi, 2021).

Başlangıçta pterjium genellikle asemptomatiktir, ancak yanma, kaşıntı ve/veya sulanma gibi kuru göz belirtileri olabilmektedir. Lezyon optik bölgeye doğru büyüdükçe görme keskinliği bozulur ve bu nedenle cerrahi tedavi gerekir (Malozhen ve ark. 2017). Pterjiumda ana histolojik bulgular, proliferatif özelliklere sahip istilacı pterjium epitel hücrelerini, skuamöz metaplaziyi, goblet hücrelerinin hiperplazisini, altta yatan bozulmuş Bowman tabakasını, stromal fibroblastları ve damarları, kollajen ve elastin lifleri birikimi ile değiştirilmiş hücre dışı matrisi (ECM) ve enflamatuvar infiltrasyonu içerir (Shahraki, Arabi ve Feizi, 2021).

Pterjiler genellikle interpalpebral bölgede yer alır, temporalden çok nazaldır. Pteriji için birincil risk faktörleri arasında ultraviyole ışığa maruz kalma, artan yaş ve erkek cinsiyeti yer almaktadır. (Chu ve ark., 2020). Ayrıca, kalıtım, ultraviyole (UV) ışık ve kronik inflamasyonu içeren çeşitli risk faktörlerinin, pterjium gelişimine katkı sağladığı bugün mevcut çalışmalar ile desteklenmektedir. Pterjium oluşumu ve nüksetmesindeki faktörler üzerine yapılan araştırmalar, kalıtımın pterjium gelişimi için çok önemli olduğunu, güneş ışığının yalnızca bir tetikleyici olduğunu ve kronik inflamasyonun pterjium büyümesini desteklediğini ortaya koymaktadır. UV ışığı (güneş ışığı) büyük ihtimalle pterjiuma yatkın bireylerde canlı fibrovasküler proliferasyonu teşvik eden büyüme faktörlerini indükleyerek pterjium gelişimini tetikler. Aynı zamanda, fibrovasküler kütlelerin büyümesinin destekleyicileri olabilecek inflamasyonu da tetiklediği düşünülmektedir (Anguria ve ark., 2014). Pterjium tedavisinde en çok

uygulanan tedavi cerrahidir, ancak cerrahi sonrası nöksler çok yaygındır. Nöksler ve tekrarlayan ameliyatlar nedeniyle lezyonun büyümesi daha agresif hale gelebilir ve düzensiz astigmatizmaya neden olabilir. Kapsamlı pterjium cerrahisi, sadece lezyonu ortadan kaldırmayı değil, aynı zamanda nöksleri de önlemeyi amaçlamaktadır. Konjonktival flep transpozisyonu, konjonktival ototransplantasyon, amniyotik membran transplantasyonu ve periferik lameller keratoplasti (önemli iç büyüme vakalarında) ile modifiye edilmiş çıplak sklera teknikleri tavsiye edilir. Bazı durumlarda, mitomisin C, 5-fluorurasil ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) inhibitörlerinin kullanımını içeren tekrarlayan önleyici adjuvan tedavi düşünülebilir (Malozhen ve ark. 2017).

Pterjiumda, risk faktörleri iyi belgelenmiştir ancak patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Pterjiumun patogenezinin daha iyi anlaşılması, cerrahi sonuçların iyileşmesine ve postoperatif nöksün azalmasına yol açabilir (Chu ve ark., 2020). Son veriler, bu hastalığın patogenezinde genetik bir bileşen, anti-apoptotik mekanizmalar, oksidatif stres, onkogenik proteinler, anjiogenez, heterozigotluk kaybı, sitokinler, büyüme faktörleri, hücre dışı matris yeniden modellenmesi (matriks metaloproteinazların eylemleri yoluyla), mikrosatellit kararsızlığı, immünolojik mekanizmalar ve viral enfeksiyonlara işaret eden kanıtlar sağlamıştır (Di Griloma ve ark., 2004; Cardanes-Cantu ve ark., 2016). Bu kitap bölümünde, öncelikle pterjium hastalığına genel bir bakış yapılarak pterjium patogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalara değinilecektir.

1. Pterjium Patogenezi

Pterjium, konjonktivanın nazal taraftan üçgen kanat biçiminde kornea üzerinde fibrovasküler büyümesi ile karakterize edilen kabarık görünümlü dejeneratif bir durumdur (Gümüş ve Yaşar 2013; Malozhen ve ark., 2017). Literatürde pterjium patogenezini açıklamaya çalışan birçok teori mevcut olmakla birlikte, bu hastalığın çok faktörlü olduğu ve ultraviyole radyasyonun en önemli tetikleyicilerden biri olduğu yönünde bir kanıya varılmıştır (Liu ve ark. 2013; Malozhen ve ark. 2017). Ancak güncel çalışmalar; sitokinler ve büyüme faktörlerinin dengesizliği, immünolojik bozukluklar, genetik mutasyonlar ve viral enfeksiyonlar gibi faktörlerin de patogenez ile ilgili olabileceğini göstermektedir (Malozhen ve ark. 2017). Pterjium oluşumunda,

hücrel proliferasyon, antiapoptozis, inflamasyon, immün aktivite, oksidatif stres, hücreler arası matris (ECM) değişimi, metabolik hastalıklar, kök hücre fonksiyonun bozulması ve kalıtım gibi olayların rol oynayabileceği ön görülmektedir. Ek olarak Pterjium oluşumunda değişikliğe uğramış bazal limbal epitelial hücre migrasyonunun da anahtar bir rol oynadığı belirtilmiştir (Fang ve ark., 2013). Pterjium gelişimine yol açan başlıca faktörlerden birisinin de hücre döngüsünün bozulması olduğu düşünülmektedir, anormal hücre döngüsü kinetiği hücrel proliferasyona ve apoptozdan kaçışa sebep olabilmektedir ve muhtemelen hücre döngüsünün bozulması pterjium oluşmasında ve büyümesinde önemli bir yer tutmaktadır. Aynı zamanda pterjiumda p53 tümör baskılayıcı geninde mutasyon gösterilmiştir, çok muhtemel bu olay mitojenik bir potansiyel oluşturmaktadır. Pterjium patogenezi hücrel proliferasyon ve antiapoptozis özelliklerinden dolayı pterjiyuma premalign doku olma özelliği kazandırmakta ve araştırmacılara pterjiumun dejeneratif bir hastalıktan ziyade bir tümör anoloğu olduğunu düşündürmektedir (Kim ve ark., 2013).

1.1. Pterjiumda Ultraviyole (UV) Radyasyonun Rolü

Oksidatif stres, DNA hasarı, hücre içi sinyal yolağı aktivasyonu ve hücre yüzeyi reseptörleri gibi birçok biyolojik süreçte etkin bir role sahip olan UV radyasyon hücrelerin biyolojik davranışındaki değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, oküler kök hücreler üzerindeki etkileri sebebiyle UV radyasyonun, pterjiyum patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2016).

Pek çok araştırmacı, pterjiyumu, ultraviyole kaynaklı hasarın ve ardından subepitelial bağ dokusunun elastoid dejenerasyonunun bir sonucu olarak kabul etmektedir. UV radyasyonu, güneşe maruz kalma ve daha yüksek pterjium prevalansı arasında açık bir ilişki gözlemlenmektedir. Açık havada daha uzun süre geçirmenin pterjium riskinde artışa yol açtığı ve kümülatif UV radyasyona maruz kalmanın önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Güneş radyasyonundaki UV-B (280 ile 315 nm) ışığının radyasyon dalga boylarının oküler yüzeyi etkilediği ve pterjium patogenezinde doğrudan UV maruziyet düzeyi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, kırsal alanda ikamet etmenin pterjium için bir risk faktörü olduğu belirlenmiş ve pterjiumun, öncelikle oküler güneşe maruz kalma nedeniyle, kırsal alanlarda önemli bir halk sağlığı

sorunu olduğu sonucunu doğrulamıştır (Lü ve Chen, 2009; Cárdenas-Cantú ve ark., 2016). Ancak, UV radyasyonunun bu hastalığı oluşturduğu kesin moleküler mekanizma hala incelenmeye devam etmektedir (Cárdenas-Cantú ve ark., 2016).

Tüm memeli hücreleri oksijeni enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Mitokondriyal solunum ve bunu yaparken hücrenel süreçlere zarar veren süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit gibi bir dizi reaktif oksijen türü (ROS) üretmektedir. Bu ROS'lar inaktive edilmezlerse, DNA, proteinler ve lipitlere zarar veren oksidatif strese yol açmaktadır. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidazlar, katalaz ve daha yakın zamanda tanımlanan peroksiredoksinler bu bileşikleri etkisiz hale getirmekte ve böylece dokuları oksidatif stresten korumaktadır. Göz, ciltte bulunan koruyucu keratin katmanlarından yoksun olduğu için oksidatif strese karşı özellikle hassastır. Özellikle kornea ve konjonktiva, diğer birçok dokudan daha yüksek seviyelerde UV-B radyasyonuna ve daha yüksek kısmi oksijen basıncına maruz kalmaktadır (Klebe ve ark., 2014).

1.2. Pterjiumda Genetiğin Rolü

Belirli ailelerde ardışık nesiller boyunca yüksek pterjium insidansını ortaya çıkması, konjonktivayı çevresel uyaranlara karşı şiddetli reaksiyonlara yatkınlaştırmada kalıtım faktörlerinin rolünü öne sürmektedir (Shahraki, Arabi, ve Feizi, 2021). Yapılan çalışmalarda, poligenik, azaltılmış penetrasyonlu otozomal dominant, multifaktöriyel ve Mendel dışı kalıtım dahil olmak üzere çeşitli kalıtım biçimleri tanımlanmıştır, uyumlu tek yumurta ikizleri önerilmiştir ve kadınların erkekler kadar sıklıkla etkilendiği bildirilmektedir (Zhang, 1987; Hecht ve Shoptaugh, 1990; Carmichael, 2001).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ve özellikle pterjium örneklerinin immünohistokimyasal analizine dayanan çalışmalar, pterjium genetiğinin anlaşılmasında ve genetik anormalliklerin pterjiyumun gelişimi ve nüksetmesinde önemli bir rol oynadığını desteklenmektedir (Liu ve ark. 2013; Okumus, Ozcan, ve Erbagci, 2023). Bu tip çalışmaların ortak noktaları DNA onarımı, hücre proliferasyonu, migrasyon ve anjiyogenez dahil olmak üzere pterjiumla ilgili genlerin çok sayıda biyolojik işlevi düzenlemesi olduğu yönündedir. Bu genlerin mutasyonları veya polimorfizmleri, pterjium

oluşumu ile yakın bir korelasyona sahip olan fonksiyonlardaki farklılıklar ile ilişkilidir (Liu ve ark. 2013).

Pterijyumun kalıtımına dahil olan heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), p53, K-Ras, matris metalloproteinazlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim, SLC1A5 gibi birçok birkaç ailesel gen ve yolak önerilmiştir (Shahraki, Arabi, ve Feizi, 2021; He and Wu, 2022).

1.3. Pterijyumda p53'ün Rolü

UV radyasyonundan zarar görmüş birçok hücre tipinde, çeşitli hücrel streslerden gelen sinyalleri entegre etmek için hareket eden ana hücre stres düzenleyicisi olan p53, aşırı eksprese edilir ve immünohistokimyasal olarak saptanabilmektedir. İyi bilinen bir tümör baskılayıcısı olan p53 geni, çok sayıda hücrel süreci düzenlemektedir. p53 mutasyonları, insan neoplastik doku büyümesinin en yaygın genetik belirteçleri arasındadır (Liu ve ark. 2013a).

Bir tümör baskılayıcı gen olan p53, çeşitli faktörlerin etkisiyle oluşan DNA hasarına karşı hücrel cevap oluşturulmasının yanı sıra, genetik homeostazisinin korunmasında da anahtar bir role sahiptir (Cimpean ve ark., 2013). p53 apoptoz, hücre döngüsü, DNA onarımı ve hücre farklılaşması gibi hücrel süreçleri regüle eder (Di Girolama ve ark., 2004; Liu ve ark., 2013). p53 DNA hasarına karşı hücre siklusunu durdurarak genomik instabiliteye karşı hücreyi korumasının yanında hasarın telafi edilememesi durumunda ise hücreyi apoptoza yönlendirir (Weistein ve ark., 2002; Di Girolama ve ark., 2004). Tümör hücre gelişiminin belirlenmesinde kullanılan en yaygın biyobelirteç p53 genine ait mutasyonlardır. Yapılan histolojik çalışmalarda pterijyum dokularında normal konjonktiva dokularına göre anormal düzeyde eksprese olmuş p53 gözlenmektedir (Liu ve ark., 2013).

Çoklu araştırmalarda p53 ve MDM2 (Murine double minute 2) proteinlerinin ekspresyonunun, pterijyumda yükseldiği gösterilmiştir p53, apoptozu indükleyebilen ve kanserin büyümesini kısıtlayabilen bir tümör baskılayıcı proteindir. MDM2, p53'ün antagonisti olarak hareket eden ve transkripsiyon yeteneğini engellemek için p53'e bağlanan bir E3 ubiquitin ligazdır. Hem p53 hem de MDM2'nin, normal konjonktiva ile karşılaştırıldığında pterijyum dokularında yüksek ekspresyon seviyelerine sahip

olduğu gösterilmektedir. Normal konjonktivada, p53 ifadesi saptanamamış ve MDM2'nin yalnızca çok zayıf ifadesi gözlenmiş, bununla birlikte, hem p53 hem de MDM2, pterjiumda güçlü ifade düzeyi göstermiştir. Bu nedenle, p53'ün aşırı ekspresyonunun pterjium ve nüksünde önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. (Liu ve ark. 2013; Chu ve ark., 2020).

Sağlıklı bir hücrede p53, belirlenemeyecek kadar düşük seviyelerde eksprese edilir ancak p53'te gelişen mutasyonlar sonucu proteinin hücre içindeki stabilitesinin artar. Pterjiyum epitelinde p53 proteininin anormal seviyelerde tespit edilmesi ve pterjiumda kontrolsüz hücre çoğalması olması tümör öncülü olabileceği görüşüne neden olmaktadır (Rodrigues ve ark., 2008). Bu nedenle, p53'ün anormal ifadesinin hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve apoptozu yavaşlattığı, böylece pterjium gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir (Wanzeler ve ark., 2019).

1.4. Pterjiumda Apoptozun Rolü

Hücrel proliferasyonun artması ve düşük düzeyde hücrel apoptoz, pterjium gelişiminde etkili faktörler arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda konjonktivaya göre pterjiyum epitelinde apoptotik hücre ölümü oranının azalmasının yanı sıra apoptotik hücre ölümüyle ilişkili anahtar sinyal yollarının bozulmuş regülasyonu da göze çarpmaktadır. Pterjium gelişimi sırasında apoptotik sinyalleme düzensizliği, özellikle, tümör baskılayıcı protein p53'ün ekspresyonunun, limbal-kornea epitel hücrelerine kıyasla tüm pterjium limbal hücrelerinde artışın gösterilmesi bu yolağın pterjiumdaki rolünü desteklemektedir (Okumus, Ozcan, ve Erbagci, 2023). Ayrıca pterjium epitelinde p53, Bcl-2 ve Bax proteinlerinin aşırı ekspresyonuna karşılık, normal konjonktival örneklerde, Bcl-2 kaybı ve yüksek Bax ekspresyonu ile ilişkili apoptozun artması, bu apoptotik düzensizliğin pterjiyum gelişimindeki rolünü kuvvetle destekler (Tan ve ark., 2000).

Hücrel apoptozun düzenlenmesinde önemli role sahip olan Bcl-2 ailesinin bazı üyeleri antiapoptotik bazı üyeleri ise proapoptotik rol oynamaktadır. Tüm pterygium epitel hücrelerinin bazal epitel tabakasında Bcl-2 ailesinin antiapoptotik üyelerinin ekspresyonunda artış gözlenirken, normal konjonktivada belirgin bir farklılık gözlenmemektedir. Pterjiyumda azalmış miR-122 ekspresyonu, aynı zamanda Bcl-2 ailesinin bir üyesi olan

anti-apoptotik özellikteki Bcl-w ekspresyonunun düzenlenmesi nedeniyle hücrenel apoptotik yolda anormalliklere neden olmakta ve bu durum ilerleyen süreçte pterjium gelişimine katkıda bulunmaktadır (Wanzeler ve ark., 2019). Bunun dışında proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve proliferasyon belirteci Ki-67 (MKI67) proliferatif hücre belirteçleri ve anti-apoptotik BCL2 ekspresyonunun pterjium dokusunda normal konjonktivaya oranla yükselmesi de bu görüş için farklı bir kanıt niteliğindedir (Liang ve ark. 2011).

Hücre büyümesi ve çoğalması, otofaji ve transkripsiyonun önemli bir düzenleyicisi olan Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1)'in pterygium örneklerinde anormal apoptoz ve hücre proliferasyonu süreçlerinde etkin bir rolü olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Aktive olan mTORC1, Bcl-2'yi hedefleyerek Beclin-1'e bağlı otofajiyi düzenlemekte ve böylece pterjium dokusunda apoptozun inhibisyonuna neden olmaktadır. Bunun dışında p73'ün inhibisyonu aracılığıyla mTORC1'in fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3'ü (FGFR3) negatif olarak düzenlemesi, pterjium dokusunda hücre proliferasyonunu uyarır. Bu, mTORC1 sinyalinin pterjiumda oldukça aktif olduğunu ve patogenezi ve ilerlemesi hakkında yeni yollar sağladığını göstermektedir (Liu, Xu, ve An, 2017).

1.5. Pterjiumda Hücre Proliferasyon, Migrasyon ve Anjiyogenezi

Anormal hücre göçü ve bölgesel anjiyogenez özelliğine sahip olan pterjium neoplastik özellikler göstermesine rağmen metastatik bir tümör değildir. Yapılan çalışmalarda çoğalan hücre çekirdeği antijeni (PCNA) ve mutant p53 gibi hücre proliferasyonundan sorumlu proteinlerin pterjium dokularında normal konjonktivaya oranla artmış oranda ekspresyonu gözlenmektedir. Aynı zamanda hücre proliferasyonunda etkin bir role sahip olan ve kanser hücrelerinde sürekli aktif olan MAP kinaz sinyal yolağı üyelerinin de (FGF2 ve c-Myc gibi) pterjiumda anormal bir şekilde eksprese olduğu bulunmuştur (Liu ve ark., 2013).

Hücre hareketi, çoğalması ve farklılaşması süreçlerinde biyolojik fonksiyonların düzenlenmesine aracılık eden kalsiyum bağımlı sinyal proteinleri olan S100 proteinleri çok sayıda üyeye sahiptir. Bu üyelerden olan

S100A6, S100A8 ve S100A9 proteinlerinin pterjiyum dokusunda normal konjonktivaya oranla ekspresyon artışının gözlenmesi bu S100 proteinlerinin pterjiyum gelişiminde etkin bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Liu ve ark., 2013; Hou ve ark., 2014; Cárdenas-Cantú ve ark., 2016).

Pterjiyum ile konjonktiva arasındaki ekspresyon farklılıkları, anjiyonez ve hücre migrasyonu ile ilişkili genler için de tespit edilmiştir. Bu hücresel süreçlerde rol oynayan matriks metalloproteinazlar (MMP-9, MMP-2, MMP-10) ve bunların aktivatörü olan LCN2'nin ifadesi pterjiyum dokularında artarken TIMP metalloproteinaz inhibitörü 1(TIMP1)'in ifade düzeyi azalmaktadır (Liu ve ark., 2013). Farklı bir çalışmada da MMP-1, MMP-2, MMP-3, TIMP-1 ve TIMP-3, normal konjonktivaya kıyasla pterjiyum dokularında, epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda daha fazla miktarda tespit edilmiştir (Brockner ve ark., 2010). MMP ve TIMP ifadeleri, pterjiyumun farklı aşamalarında değişkenlik gösterir. Bu durum MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki dengenin bozulmasının, pterjiyumun ilerlemesinden veya nüksünden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Feng ve ark., 2017). Ayrıca angiogenezde rol alan VEGFA'nın, pterjiyum dokularında yüksek oranda ifade edildiği saptanmıştır(Liu ve ark., 2013).

2. Sonuç

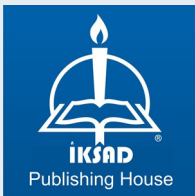
Etiyopatogenezi ve pterjiyumla ilgili en önemli faktörleri anlamak, pterjiyum başlangıcını ve ilerlemesini önleme stratejilerinde ilerlemeler sağlayarak cerrahi prosedürleri önleyebilir ve tekrarlayan vakalarda hedefe yönelik ve etkili tedavi seçenekleri sunabilir.

KAYNAKÇA

- Anguria, P., Kitinya, J., Ntuli, S., Carmichael, T. (2014). The role of heredity in pterygium development. *Int J Ophthalmol.* 7(3):563-573. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.31>
- Brocker, C., Thompson, D., Matsumoto, A., Nebert, D.W., Vasiliou, V. (2010). Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics.* 5(1):30-55. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-1-30>.
- Cárdenas-Cantú, E., Zavala, J., Valenzuela, J., & Valdez-García J.E. (2016). Molecular Basis of Pterygium Development. *Seminars in Ophthalmology,* 31(6): 567-83. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.971822>
- Carmichael, T.R. (2001). Genetic factors in pterygium in South Africans. *S Afr Med J* 2001; 91: 322.
- Chu, W.K., Choi H. L., Bhat, A. K., Jhanji V. (2020). Pterygium: new insights. *Eye (Lond)* ;34(6):1047-1050. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0786-3>.
- Di Girolamo, N., Chui, J., Coroneo, M.T., Wakefield, D., 2004. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Progress in Retinal and Eye Research,* 23 (2): 195-228. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.02.002.
- Fang, C. (2013). Elucidating the regulatory mechanisms of pterygium. *chool of Biological Sciences, University of East Anglia, Norwich, UK,* 187:28-29.
- Feng, Q.Y., Hu, Z.X., Song, X.L., Pan, H.W. (2017). Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol,* 10(6):973-981. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.06.22>
- Gümüş E., Yaşar İ. 2013. Pterijium Oluşmasında Mesleğin Etkileri. *TJO* 43; 4. <https://doi.org/10.4274/tjo.43.27880>
- He, S., & Wu, Z. (2022). Biomarkers in the Occurrence and Development of Pterygium. *Ophthalmic Res* (2022) 65 (5): 481–492. <https://doi.org/10.1159/000523878>
- Hecht, F., Shoptaugh, M.G.(1990). Winglets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium of the conjunctiva. *J Med Genet* 1990; 27: 392–394. <https://doi.org/10.1136/jmg.27.6.392>

- Hou, A., Lan, W., Law, K.P., Khoo, S.C., Tin, M.Q., Lim, Y.P., Tong, L. (2014). Evaluation of global differential gene and protein expression in primary Pterygium: S100A8 and S100A9 as possible drivers of a signaling network. *PLoS One*. 13;9(5):e97402.
- Kim, K. W., Park, S. H. Wee, S. W., and Kim, J. C. (2013). Overexpression of Angiogenin in Pterygium Body Fibroblasts and Its Association With Proliferative Potency. 54:6355–6362. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12141>
- Klebe, S., Callahan, T., and Power J.H.T. (2014). Peroxiredoxin I and II in Human Eyes: Cellular Distribution and Association with Pterygium and DNA Damage. *J Histochem Cytochem*, 62: 85. <https://doi.org/10.1369/0022155413508409>.
- Liang, K., Jiang, Z., Ding, B.-Q., Cheng, P., Huang, D.-K., Tao, L.(2011). Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Molecular Vision*, 17, 1687-1693. <http://www.molvis.org/molvis/v17/a187>
- Liu Y, Xu H, An M.(2017). mTORC1 regulates apoptosis and cell proliferation in pterygium via targeting autophagy and FGFR3. *Sci Rep*, 7,7339. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07844-y>
- Liu, M. M., Chan, C., and Tuo, J. (2013). Epigenetics in Ocular Diseases. *Current Genomics*, 14, 166-172.
- Liu, T., Liu, Y., Xie, L., He X., Ji Bai, J. (2013) (a). Progress in the Pathogenesis of Pterygium. *Current Eye Research*, 38(12): 1191–1197.
- Liu, T., Liu, Y., Xie, L., He, X., Bai, J. (2013). Progress in the pathogenesis of pterygium. *Curr Eye Res.* Dec;38(12):1191-7. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.823212>
- Lü, P., Chen, X-M. (2009). Prevalence and risk factors of pterygium. *Int J Ophthalmol*, 2(1):82-85.
- Malozhen S.A., Trufanov S.V., Krakhmaleva, D.A. (2017). Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment. *Vestn Oftalmol.*;133(5):76-83. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133576-83>
- Martín-López, J., Pérez-Rico, C., Benito-Martínez, S., Pérez-Köhler, B., Buján, J., Pascual, G. (2021). The Role of the Stromal Extracellular Matrix in the Development of Pterygium Pathology: An Update. *J Clin Med*, 17;10(24):5930. <https://doi.org/10.3390/jcm10245930>
- Okumus, S., Ozcan, E., Erbagci, I. (2023). High-throughput screening of cytochrome P450 (CYP) family of genes in primary and recurrent

- pterygium. *Exp Eye Res*, 233:109522.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109522>
- Rodrigues, F. W., Arruda, J. T., Silva, R. E., Moura, K. K. (2008). TP53 gene expression, codon 72 polymorphism and human papillomavirus DNA associated with pterygium. *Genet Mol Res.*;7(4):1251-8.
<https://doi.org/10.4238/vol7-4gmr528>.
- Shahraki,T., Arabi, A., Feizi, S. (2021). Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Ther Adv Ophthalmol*, 31;13:25158414211020152.
<https://doi.org/10.1177/25158414211020152>
- Tan, D. T. H., W. Y. Y., Liu, Y. P., Goh, H., Smith, D. R. (2000). Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol*; 84:212–216.
<https://doi.org/10.1136/bjo.84.2.212>
- Wanzeler, A.C.V., Barbosa, I.A.F., Bruna Duarte, Borges. D., E.B., Kamiji, D., Huarachi, D.R.G., Barbosa de Melo, M. & Alves, M. (2019). Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 82(6):528-36.
<https://doi.org/10.5935/0004-2749.20190103>
- Weinstein, O., Rosenthal, G., Zirkin, H., Monos, T., Lifshitz, T.and Argov, S. (2002). Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye*; 16, 619–621.
- Zhang, J.D. (1987). An investigation of aetiology and heredity of pterygium. Report of 11 cases in a family. *Acta Ophthalmol* 1987; 65: 413–416.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1987.tb07016.x>
- Zhou, W. P., Zhu, Y. F., Zhang, B., Qiu, W.Y., Yao, Y.F. (2016). The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep*,14(1):3-15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5223>



ISBN: 978-625-367-219-5