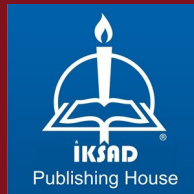




TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ -IV

EDİTÖR

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR



TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTI DİSİPLİNER BAKIŞ-IV

EDİTÖR

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR

YAZARLAR

Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ

Prof. Dr. Hasan EKİM

Prof. Dr. Işıl BAVUNOĞLU

Doç. Dr. Ahmet Hakan ÜNLÜ

Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKOĞLU

Doç. Dr. Meral EKİM

Doç. Dr. Suat ÇAKINA

Doç. Dr. Tuğba KÖSEOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Rahmi YILDIZ

Uzm. Dr. Serdar ATA

Dt. Ayşegül TÜRKSOY

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN



Copyright © 2024 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 – 2024©

ISBN: 978-625-367-690-2

Cover Design: İbrahim KAYA

March / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR.....1

BÖLÜM 1

ACİL DAHİLİYE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN SOLİD ORGAN MALİGNİTESİ OLAN HASTALARIN BAŞVURU NEDENLERİ VE SONUÇLARI

Uzm. Dr. Serdar ATA

Prof. Dr. Işıl BAVUNOĞLU3

BÖLÜM 2

PERİODONTİTİS VE İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dt. Ayşegül TÜRKSOY

Doç. Dr. Tuğba KÖSEOĞLU

Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ15

BÖLÜM 3

PROBİYOTİKLERİN ZOONOZ GASTROİNTESTİNAL PARAZİTLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Rahmi YILDIZ

Doç. Dr. Ahmet Hakan ÜNLÜ37

BÖLÜM 4

SELENYUM, SELENOPROTEİNLER VE TİROİD KANSERİ

Doç. Dr. Suat ÇAKINA.....51

BÖLÜM 5

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKÖĞLU.....67

BÖLÜM 6

DOĞAL AFETLERDE HİPOTERMİ VE YÖNETİMİ

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN87

BÖLÜM 7
SEREBRAL VEN TROMBOZUNUN TANI VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Meral EKİM

Prof. Dr. Hasan EKİM107

ÖN SÖZ

Sevgili okurlar, Kıymetli bilim insanları,

İnsanoğlunun hayal gücünün yanı sıra, büyük çaba ve gayreti sayesinde bilimsel gelişmeler olmaktadır. Bilimsel konuların her alanında çok ciddi gelişmeler olmaktadır. Hatta o kadar ileri düzeyde gelişmeler baş döndürücü boyutlara gelmiştir.

İnsanoğlu başlangıçta doğa olayları ile baş etmeye çalışırken gelişen bilim sayesinde olayları ayrıntılı bir şekilde analiz ederek doğanın gücünü kendi lehine çevirmeyi başarmıştır. Depreme karşı korunmayı, aşırı yağışları ve sel baskınlarını önlemek için barajlar yapmayı, rüzgârdan ve güneşten enerji elde etmeyi de başarmıştır.

Sağlıklı yaşam ve yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sunmuştur. Koruyucu hekimlikte aşuların geliştirilmesinden tutunda, olumsuz bir durumdan “botilizm toksini gibi” olumlu sonuç çıkarabilmeyi dahi başarmıştır. Her alanda olduğu gibi tıp ve sağlık alanında da bilginin doğrulanması ve/veya yanlışlanması, yenilenme, farklı bakış açıları ile gelişmeler hızla devam etmektedir. Bu gelişmeler insan oğluna bahşedilen düşünme yetisi sayesinde olmaktadır.

Bilimsel çalışmalarda multidisipliner ve hatta interdisipliner bakışla gelişmeler daha da hızlandıracaktır. Bu bağlamda tıp ve sağlık bilimleri arasındaki konuları bir araya getirerek ortak bir kitap halinde sunulmasını sağlayan bilim insanlarını kutluyorum.

Tüm zorluklara, yoğun iş temposuna rağmen kitabın oluşturulmasında emeği geçen tüm yazarları ve her türlü desteği veren İKSAD yayın evi ekibini kutlarım. Ayrıca bu kitabı 6 Şubat 2023 depreminde hayatını kaybeden aziz depren şehitlerimize atfediyorum.

Bir birinden değerli bölümler içeren bu güzel kitabı bilim dünyası ve okurlarımız ile paylaşmaktan onur duyuyoruz.

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR¹

¹ Afiliation: Harran University, Department of Forensic Medicine, Turkey,
Email: dr.hkafadar@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6844-7517

BÖLÜM 1

ACİL DAHİLİYE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN SOLİD ORGAN MALİGNİTESİ OLAN HASTALARIN BAŞVURU NEDENLERİ VE SONUÇLARI

Uzm. Dr. Serdar ATA¹

Prof. Dr. Işıl BAVUNOĞLU²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892579>

¹ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, 0000-0002-8269-9884, drserdarata@gmail.com

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 0000-0001-5146-2254,
isilbavunoglu@gmail.com

1.GİRİŞ

Kanser sıklığı artarken, giderek geliştirilen yeni tedavilerle kronik hastalık kapsamına girmekte ve hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Bu süre uzadıkça kanserin kendisine veya verilen tedavileri bağlı yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Hastalar ve doktorlar arasında koordineli bir yaklaşım gerektiren kanser hastalığında, hastaların acil servise çeşitli yakınmalarla başvurma olasılığını yüksektir. Bu başvurular onkolojik aciller olabileceği gibi tedavi kaynaklı komplikasyonlar ve diğer kronik faktörlerden kaynaklanabilir (Vandyk, Harrison, Macartney, Ross-White ve Stacey, 2012). Bazı onkolojik acillerin gelişmesi aylar sürerken, bazılarının gelişmesi saatler içinde olmakta ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (Lewis, Hendrickson, ve Moynihan, 2011).

Sıklıkla görülen onkolojik aciller başlıca 4 kategoriye ayrılmaktadırlar; bunlar metabolik (tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı), hematolojik (febril nötropeni, hiperviskosite sendromu), yapısal (vena kava superior sendromu, perikardiyal efüzyon, spinal kord kompresyonu) ve tedavi ile ilişkili olanlardır (Higdon ve Higdon, 2006). Tüm bu durumlar, zamanında tanı konulup uygun tedavi edildiğinde geriye dönüşümlüdür.

Bu çalışmada amacımız kanser tanısıyla izlenen hastaların acil servise başvuru nedenleri ve sonuçlarını araştırmaktır.

2.MATERYAL- METOD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Dahiliye polikliniğine 01.06.2009 – 31.05.2010 tarihleri arasında başvuran ve başvuru öncesi biyopsi sonucuna göre solid organ malignitesi tanısı konulmuş 18 yaş üstü hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Tetkik ve muayeneler sonucunda hastaların acilde koyulan tanıları ve sonrasında hastaların takiplerinde neler olduğu değerlendirildi. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak düzenlendi.

Gelişinde primer hastalığının tanısı bilinmeyen, dış merkezden malignite tetkik amacıyla yönlendirilen ya da non-spesifik yakınmalarla başvurup malignite ön tanısı konularak ileri tetkik amaçlı iç hastalıkları

polikliniklerine yönlendirilen hastalar ile, acilde değerlendirilip kesin tanısı koyulmadan acilden ayrılan hastalar ve solid organ dışı hematolojik maligniteler çalışmaya alınmadı.

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 21451 numarası ile onay alınmıştır.

Veriler SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama \pm SDS, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

3.BULGULAR

Toplam 12 aylık çalışma süresinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Dahiliye polikliniğine 12609 başvuru olmuştur ve bu başvurulardan 4068'ine (%32,2) gözlem yatışı yapılarak tetkik ve tedavi uygulanmıştır. Yapılan incelemelerde solid organ malignitesi tanısı olan 930 hastanın 1316 başvurusu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu sayı tüm başvuruların %10,4'ü ve gözlem yatışlarının %32'sini oluşturmaktadır. Hematolojik malignitesi olan 523 hasta ise çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların 481'si (%51,8) erkek, 449'ü (%48,2) kadın cinsiyetindeydi (Tablo-1).

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	SONUÇ
Yaş (Ortanca)	58
Cinsiyet %(N)	
Erkek	%51,8 (682)
Kadın	%48,2 (634)
Acil Servis Başvurusu Sıklığı %(N)	
1	%81.5 (758)
>1	%18.5 (172)
Başvuru Sonuçları %(N)	
Hastaneye yatış	%28 (369)
Tedavisi düzenlenip taburcu	%71.8 (944)
Ölüm	%0.2 (3)

Toplamda 1316 solid organ maligniteli hasta başvurusunun primer tanıları incelendiğinde 353'ü akciğer kanseri (%26,8), 161'i

meme kanseri (%12,2), 124'ü kolon kanseri (%9,4), 102'si mide kanseri (%7,7) ve 576 diğerti (%43,9) (Tablo-2). Acile başvuran hastaların bir kısmının birden fazla şikayeti mevcuttu. Bir veya daha fazla sebeple acile başvuran hastaların başvuru sebeplerine bakıldığında 1010 başvuruda en az 2 veya daha fazla şikayet mevcuttu. Yakınmalar tek tek irdelendiğinde 511 hasta nefes darlığı (%38,8), 369 hasta halsizlik (%28,0), 266 hasta ateş (%20,2), 210 hasta karın ağrısı (%15,9), 198 hasta bulantı-kusma (%15,0) şikayeti ile başvurmuştu (Tablo-3). Nefes darlığı ile başvuran hastaların %50,8'nin akciğer kanseri tanısı varken, %49,2'sinde diğeri kanserler mevcuttu. Öksürük şikayeti ile gelen hastaların ise %43,3'ünde akciğer kanseri tanısı mevcutken % 56,7'sinde diğeri kanserler mevcuttu.

Toplam hasta başvurusunun 442'sinin (%33,5) primer maligniteye ve metastazına bağlı şikayetler nedeniyle olduğu saptandı. Diğeri başvuruların sonucunda ise 182 pnömoni (6'sı aspirasyon pnömonisi) (%13,8), 151 hiperkalsemi (%11,4), 96 idrar yolu enfeksiyonu (%7,2), 91 anemi (%6,9), 90 sepsis (%6,8), 70 hiperpotasemi (%5,3), 54 febril nötropeni (%4,1) ve 140 da (% 11) diğeri tanılar saptandı.

Tablo 2: Kanserin Yeri

	%(N)
Akciğer	%26.8 (353)
Meme	%12.2 (161)
Gastrointestinal	
Kolon	%9.4 (124)
Mide	%7.7 (102)
Pankreas	%4.7 (63)
Karaciğer	%2.9 (39)
Rektum	%2.5 (33)
Safra yolları	%0.9 (13)
Özefagus	%0.8 (11)
Genitoüriner	
Mesane	%4.2(56)
Prostat	%4.0 (53)
Böbrek	%2.3 (31)
Testis	%0.5 (7)
Jinekolojik	
Over	%4.1 (54)

Serviks	%2.2 (30)
Uterus	%1.5 (20)
Baş-boyun	%3.2 (43)
Santral sinir sistemi	%2.7 (36)
Yumuşak doku sarkomu	%1.5 (21)
Kemik	%1.5 (20)
Mezotelyoma	%0.7 (10)
Malign melanom	%0.6 (8)
Tiroid	%0.5 (7)
Primeri bilinmeyen	%1.5 (21)

Medikal Onkoloji polikliniğinden yönlendirilerek acile başvuran 58 hastanın; 28'i eritrosit süspansiyonu replasmanı (%48,2), 9'u trombosit süspansiyonu replasmanı (%15,5), 7'si elektrolit bozukluğu (%12,0) [4'ü hiperkalsemi (%6,8), 3'ü hiperpotasemi (%5,2)], 4'ü nefes darlığı (%6,8), 3'ü bilinç bulanıklığı (%5,1), 2'si karın ağrısı (%3,4), 2'si asit boşaltılması (%3,4), 1'i hipoglisemi (%1,7), 1'i baş ağrısı (%1,7) ve 1'i de acil BT çekilmesi istemiyle (%1,7) yönlendirilmiştir.

Toplam başvuruların 596'sının (%45,2) tedavisi acil polikliniğinde düzenlenip taburcu edildi, 348'i (%26,4) medikal onkoloji polikliniğine yönlendirildi, 186'sı servise (%14,1),123'ü (%9,3) yoğun bakım ünitesine yatırıldı, 3'ü (%0,2) tedavileri devam ederken acil dahiliye polikliniğinde vefat etti ve 60 (%4,8) hasta da diğer servislere yatırıldı.

Table 3: Acil Servise Başvuru Semptomları

Semptom ve bulgular	% (N)
Nefes darlığı	%38.8 (511)
Halsizlik	%28.0 (369)
Ateş	%20.2 (266)
Karın ağrısı	%15.9 (210)
Bulantı/kusma	%15.0 (198)
Dizüri	%7.3 (97)

4.TARTIŞMA

Malignite hastalarının tedavi edildiği onkoloji merkezlerine sahip eğitim araştırma ve üniversite hastanelerinin acil poliklinikleri başta olmak üzere, tüm acil polikliniklerine başvuran hastalar arasında

acil sorunları olan onkoloji hastalarının oranı gün geçtikçe artış göstermektedir.

Bozdemir ve arkadaşlarının Akdeniz Üniversitesi'nde, Yaylacı ve arkadaşlarının ise Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yaptığı çalışmalarda belirtildiği gibi; acile başvurular, terminal hastalığın ilerleyişine, acil servis hizmetinin poliklinik hizmetine göre daha kolay ulaşılabilir olmasına ve hastanedeki yatak doluluğu nedeni ile yatışı ertelenen olguların başvurularına bağlı olabilir(Bozdemir, Eray ve Eken, 2009),(Yaylacı,Topuzoğlu ve Karcıoğlu,2009). Bu iki çalışmada da tüm acil başvurularındaki onkolojik hasta sıklığı verilmiştir (sırasıyla 174 hasta (%0,65); 324 hasta (%1,30)). Bizim çalışmamız ise sadece acil dahiliye polikliniğine olan başvurular arasındaki solid organ malignitelerinin sıklığını kapsamaktadır. Hastanemiz dahilindeki diğer acil polikliniklerine başvuran malignitelerin sıklığı bilinmediğinden acile başvuran toplam maligniteli hasta oranı konusunda yorum yapılamamıştır. Ama yine de başvuru sayısı bazında karşılaştırıldığında benzer yoğunlukta olan acil poliklinikler olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki solid organ maligniteli hasta sayısı çok daha yüksektir.

Çalışmamızdaki hastalarımızın %51,8'i erkekti ve yaş ortancası 58 (24-83) yıl olarak belirlendi. Türkiye'den yapılan iki çalışmada da; Yaylacı ve arkadaşları erkek hasta oranı % 55,7, yaş ortalaması 58 yıl; Bozdemir ve arkadaşları erkek hasta oranı %49,7 ve yaş ortalaması 60 yıl ile bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları mevcuttu (Bozdemir, Eray ve Eken, 2009),(Yaylacı,Topuzoğlu ve Karcıoğlu, 2009). Kerrouault ve arkadaşları'nın çalışmasında ise hastaların %65'i erkek ve yaş ortalaması 62 yıl olarak bildirilmişti(Kerrouault, Denis, Le Conte ve Dabouis, 2007). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde farklı ülkelerdeki etkin tarama politikalarından dolayı kanser tanı yaşlarının farklı olmasından veya tedaviye ulaşım ve destek tedavilerinin ülkeler arasında değişmesinden dolayı hastaların yaş ortalamalarının farklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Onkolojik hastaların tekrarlayan acil başvuruları olmaktadır. Bunun nedeni; hem hastaların acil servislere daha kolay ulaşabilmesi

hem de acil servislerin 24 saat kesintisiz hizmet vermesi ile mesai saatleri dışında hastaların primer doktoruna ulaşamamasından dolayı acile başvurmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda bir yıllık sürede hasta başı ortanca başvuru sayısı 1 (1-6) saptandı. Muallaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama acil başvuru sayısı 2 saptanmıştır. Bu farkın nedeni hastaların birincil doktorlarına ulaşip acil sorunlarına bu şekilde çözüm bulabilmeleri ile ilgili olabilir(Sadık, Özlem, Hüseyin, AliAyberk, Ahmet, ve Özgür, 2014).

Başvuru tanılarına göre dağılım irdelendiğinde, ilk sırada akciğer kanserinin geldiği ve onu meme ve kolorektal kanserlerin izlediği tespit edildi. Ferrer ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada benzer kanser tanısı dağılımları mevcuttu (Ferrer ve diğerleri, 2008). Bunun nedeni kanser tanı sıklığı ile acile başvuran hastaların kanser tanıları arasında uyumlu bir dağılım olmasıdır. Burada dikkat çeken tek kanser türü prostat kanseridir. Sıklık bakımından üst sıralarda yer almasına rağmen acile başvuran hastalar arasında bakıldığında sekizinci sıradaydı. Prostat kanserine bağlı şikayetlerin daha çok kronik olması ve bu şikayetlerin poliklinik şartlarında çözülebilmesi nedeniyle başvuru sıklığının az olduğu kanaatindeyiz.

En sık semptomlar, artan nefes darlığı, progresif halsizlik, ağrı gibi genel semptomlar ve ateştir (Barrett ve Hamilton,2008). Bu semptomlar genelde hastalığın ileri dönemlerinde belirginleşir ve terminal hastalığın göstergeleri olabilir. Ferrer A. ve arkadaşlarının ve Amanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda acile başvuran hastaların en sık iki şikayeti sırasıyla ateş ve nefes darlığıydı (Ferrer ve diğerleri, 2008). Bizim çalışmamızda ise şikayetler arasında nefes darlığı ilk sırada yer alırken ateş ikinci sırada görüldü. Sıralamanın değişimi bizim çalışmamızda ki hastalarda akciğer kanseri oranının fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamıza hematolojik kanserler alınmadığı için, bu grupta kemoterapi başına % 33 sıklıkta görülen febril nötropeni hastaları çalışma dışı bırakılmış oldu (Moreau ve diğerleri, 2009). Bozdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvuran kanser hastalarının %23'ü gastrointestinal sistem kanseri, , %22'si akciğer

kanseri, %18'i meme kanseriydi (Bozdemir ve diğerleri,2009). Hastaların %24'ü ağrı, %17'si nefes darlığı ve %14'ü bulantı kusma şikayeti ile başvurmuştu. Bu çalışmada da görüldüğü gibi nefes darlığı şikayeti akciğer kanseri olan hastaların oranı ile paralellik göstermektedir. Yine unutulmaması gereken bir durum da nefes darlığı şikayetinin her zaman primer akciğer kanseri olan hastalarda görülmeyeceği; diğer kanserlerin akciğer veya plevral metastazlarına bağlı da oluşabileceğidir.

Hastaların Medikal Onkoloji polikliniğinden yönlendirilme nedenleri incelendiğinde, en çok (37 hasta) replasman (eritrosit süspansiyonu ve tromboferez) tedavileri için yönlendirildikleri belirlendi. Poliklinik kontrolü sırasında replasman kararı alınan hastaların gerekli kan ürününü temininin mesai saatleri sonrasına kalmasının buna neden olabileceği düşünüldü. Bu grup hastaların yeterli bilgilendirilmeyle sadece acil replasman gerektiğinde acil polikliniğine yönlendirilmesinin acildeki hasta yoğunluğunu azaltmada etkili olabileceği kanaatine ulaşıldı. Diğer çalışmalarda bu nedenli acil poliklinik başvurusu saptanmadı (Bozdemir ve diğerleri,2009), (Yaylacı ve diğerleri, 2009), (Ferrer ve diğerleri,2008), (Barrett ve Hamilton, 2008), Swenson ve diğerleri), (Swenson, Rose, Ritz, Murray ve Adlis, 1995).

Barrett ve arkadaşları akciğer kanserli olguların %23'ünün hastaneye yatırıldığını bildirmiştir(Barrett ve Hamilton, 2008). Çalışmamızda ise bu oran %26' idi (92 hasta) ve diğer çalışmalar ile benzerdi. Hastaların 48'i onkoloji servise, 42'si yetişkin yoğun bakım ünitesine, 2'si ise koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakıma yatırılan hastalar solunum yetersizliği ve/veya enfeksiyonu olan terminal maligniteli hastalardı. Üç hasta ise acil dahiliye polikliniğinde tedavileri devam etmekte iken vefat etti.

Sonuç olarak, kanser hastalarının sayılarının artması, yeni tedavi protokolleri ile sağ kalımlarının uzaması ve daha çok basamak tedavi almalarından dolayı daha fazla ve kompleks sorunlarla acil polikliniklerine başvurmalarına yol açmaktadır. Bu durum, sağlık personelinin eğitimi ve gerek acil ünitelerinin gerekse bu hastalara

hizmet veren servis ve polikliniklerin bu yönde yeniden düzenlenmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca gerek akut sorunlar gerekse son dönem bakım için bu hastalara yönelik bakım ve tedavinin yapılmasına uygun donanıma ve alana sahip ayrı üniteler oluşturulmasının verilen hizmeti iyileştirebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- A. Ferrer Jr., M. Vidal, S. Serrano, M. Tobeña, E. Millastre, M. Ruiz-Echarri, J. I. Mayordomo, and A. Tres. (2008). Reasons for attending the emergency room in oncologic patients. *JCO*. 26(15_suppl):20683-20683. doi:10.1200/jco.2008.26.15_suppl.20683
- Barrett J, Hamilton W. (2008). Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study. *BMC Fam Pract*. 9(1):31. doi:10.1186/1471-2296-9-31
- Bozdemir N, Eray O, Eken C. (2009). Demographics, Clinical Presentations and Outcomes of Cancer Patients Admitting to Emergency Department.. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 39(2): 235-240.
- Higdon ML, Higdon JA.(2006). Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician*. 74(11):1873-1880.
- Kerrouault E, Denis N, Le Conte P, Dabouis G. (2007). Une meilleure organisation des soins pourrait diminuer le nombre des patients atteints de cancer adressés aux urgences. *La Presse Médicale*.;36(11):1557-1562. doi:10.1016/j.lpm.2007.04.015
- Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. (2011). Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Published online: n/a-n/a. doi:10.3322/caac.20124
- M Moreau , J Klustersky, A Schwarzbald, F Muanza, A Georgala, M Aoun, A Loizidou, M Barette, S Costantini, M Delmelle, L Dubreucq, M Vekemans, A Ferrant, D Bron, M Paesmans. (2009) A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Annals of Oncology*.;20(3):513-519. doi:10.1093/annonc/mdn655
- Sadik M, Ozlem K, Huseyin M, AliAyberk B, Ahmet S, Ozgur O. (2014). Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year. *World Journal of Emergency Medicine*. 5(2):85. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.02.001
- Swenson KK, Rose MA, Ritz L, Murray CL, Adlis SA. (1995). Recognition and Evaluation of Oncology-Related Symptoms in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. 26(1):12-17. doi:10.1016/S0196-0644(95)70231-8
- Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. (2012). Emergency department visits for symptoms experienced by oncology

patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 20(8):1589-1599.
doi:10.1007/s00520-012-1459-y

Yaylacı S,Topuzoğlu A,Karciođlu Ö. (2009). Acil servise başvuran kanser hastalarının klinik karakteristikleri ve bir yıllık sağkalımları. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 19(4): 213 - 222.

BÖLÜM 2

PERİODONTİTİS VE İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dt. Ayşegül TÜRKSOY¹

Doç. Dr. Tuğba KÖSEOĞLU²

Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892585>

¹ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, aysegulturksoy@gmail.com , Orcid ID: 0000-0003-4055-0376

² Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, dtkoseoglu@hotmail.com , Orcid ID: 0000-0002-9675-5509

³ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, aydilsiz@yahoo.com , Orcid ID: 0000-0001-8462-1725

GİRİŞ

Mikroorganizmalar ortalama olarak 70 kilogramlık bir insanın yaklaşık 200 gramını oluşturmaktadır. Oral kavite, deri, akciğerler, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem gibi vücudun farklı bölgelerinde yaşayan bakteri, virüs, protozoa ve mantarlardan oluşan mikroorganizma ekosistemi mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır (Bianconi, E. ve ark., 2013). Mikrobiyotanın büyük bir kısmı gastrointestinal sistemde konakçı ile simbiyoz yaşam içinde yaşamaktadır. Gastrointestinal sistemden sonra vücuttaki en yoğun kolonizasyon alanı ağız boşluğunda bulunur. Günümüzde ağız boşluğunda tespit edilen 700'den fazla bakteriyel türden %35'inden fazlası hala kültüre edilememektedir (Dewhirst, F. E. ve ark., 2015). Palatal ve bukkal mukoza düşük mikrobiyal çeşitliliğe sahip bölgeler olmasına rağmen dil, yüksek orandaki papiller yapısından dolayı anaerobik bölgeler oluşturur ve bu nedenle anaeroblar dahil olmak üzere çok daha çeşitli mikroflorayı barındırır (HF, J., 2005).

1.Oral Mikrobiyota

Orofasiyal bölgede ağız boşluğu dişler, diş eti sulkusu, dil, yanaklar, sert ve yumuşak damak ve bademcikler dahil olmak üzere çeşitli doğal ortamları içeren eşsiz bir ekosistemdir. Bu ortamlardaki mikroorganizmaların sayısı ve türü kişinin yaşına diyetine ve kişisel hijyen seviyelerine göre değişkenlik gösterebilir (Avila, M. ve ark., 2009-Özmen, P. ve ark., 2022). Besin maddelerinin kolay bulunabilirliği, su, uygun sıcaklık ve pH ağız boşluğundaki mikrobiyota kolonizasyonunda yardımcı olur. Farklı bölgeler farklı farklı mikroorganizmalar tarafından biyofilm şeklinde istila edilir (Özmen, P. ve ark., 2022- Cephas, K. D. Ve ark., 2011). Diş yüzeyindeki plağın bakteriyel değişimi subgingival ve supragingival olarak farklılık gösterir. Oral mikrobiyotada mantarlar, bakteriler, virüsler, arkealar ve protozalar bulunmaktadır. Ağız boşluğunda en fazla görünen mikroorganizma topluluğu bakterilerdir. En sık kolonizörleri ise mukozal epitelyuma bağlanan *Streptococcus*lardır (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*)(Yıldırım, B. ve ark.). Genellikle en yaygın olanlar ise *Streptococcus*,

Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria ve Spirochaetes türlerine ait bakterilerdir (*Cephas, K. D. Ve ark., 2011-Yıldırım, B. ve ark.*).

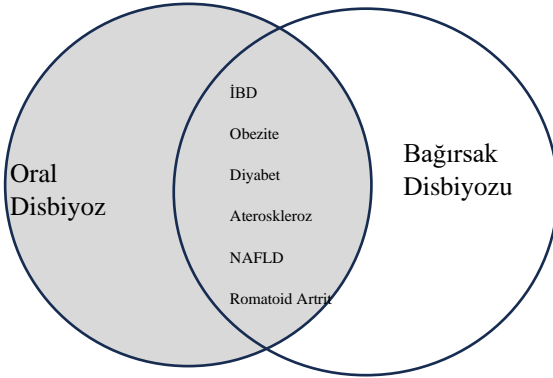
2.İntestinal Mikrobiyota

Gastrointestinal sistemde doğal olarak bulunan mikrobiyal organizmaların tamamına bağırsak mikrobiyotası denilmektedir. Yetişkin bir insan bağırsağında 10 trilyona yakın mikroorganizma bulunduğu tahmin edilmektedir (*Yang, N. J. ve ark., 2017*). Bağırsak mikrobiyotası moleküler düzeyde bağırsağı, karaciğeri, beyni ve diğer organları etkilemektedir. Bununla birlikte bariyer görevi görmekte, emilim, sindirim, bağırsak motilitesi ve mukozal immüneyi düzenleyerek metabolizmayı etkileyebilmektedir (*Martin, F. P. J. ve ark., 2017*). Bağırsak mikrobiyotasında bakteri, virüs, maya ve mantarlar bulunur. Mikrobiyotanın büyük bölümü bakterilerden oluşmaktadır. En sık bulunan bakteriler *Firmikut, Bakteriodes, Aktinobakter, Verrukomikrop ve Proteobakterlerdir* (*von Martels, J. Z. ve ark., 2017*). Bu bakterilerin çoğu kommensal olup immün sistem özellikle gastrointestinal kanalda yoğun olarak bulunur ve mikrobiyota ile yakın ilişkilidir.

3.Bağırsak Mikrobiyotası ve Periodontal Hastalıklar

İnsan sağlığı üzerinde çok önemli bir etkiye sahip olan bağırsak mikrobiyomunun üzerinde yapılan çalışmalar mikrobiyomdaki değişikliklerin gastrointestinal kanalın kronik tekrarlayan inflamatuvar bozukluklarını içeren hastalıklara yol açabileceğini göstermiştir. İnsan gastrointestinal kanalında %65 *Firmikut* ve %25 *Bakteriodes* olarak 2 ana filum hakimdir. Ayrıca arkealar, mantarlar ve virüslerin de insan bağırsak sisteminde yaygın olarak kolonize olduğu görülmektedir (*Grigg, J. B. ve ark., 2017*). Bağırsak mikrobiyotasına benzer şekilde oral mikrobiyota da ağız sağlığının ötesinde önemli bir rol oynar. Aynı şekilde ağız boşluğundaki mikrobiyotanın bozulması bağırsakta disbiyozu yol açabilir. Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz çeşitli hastalıklar için risk faktörü olarak görülürken benzer bu hastalık ve durumların periodontal hastalıklar içinde risk teşkil ettiği fark edilmiştir

(Lira-Junior, R. ve ark., 2016). Yapılan son araştırmalara göre oral patobiontların gastrointestinal kanaldan kolona geçebileceği öne sürülmektedir. Bu yayılma Crohn, kolit ve kolorektal kanser dahil olmak üzere gastrointestinal kanalda kronik inflamatuvar bozukluklara yol açabilir (Koliarakis, I. ve ark., 2019). Bununla beraber çoğunlukla mikroorganizmalardan oluşan organize bir kitle olan disbiyotik dental biyofilmin elde edilmesiyle homeostazın bozulması, alveolar kemik rezorpsiyonuyla kendini gösteren kronik periodontal hastalıklara yol açabilir. Son epidemiyolojik çalışmalar periodontal hastalıkların diyabet, atetosklerotik hastalıklar, otoimmün bozukluklar nörodejeneratif hastalık ve malign tümörler gibi çeşitli ekstraoral rahatsızlıkların gelişme olasılığını arttırdığını göstermiştir (Hajishengallis, G.,2014). Periodontal hastalıklar ile bu bozulma arasındaki korelasyonun, lokal olarak periodontal hastalıktan kaynaklanan bakteri veya bakteriyel ürünlerin yanı sıra inflamatuvar mediatörlerin vücuda yayılmasına atfedilebileceğine inanılmaktadır (Yamazaki, K.,2016). Ancak bu varsayımsal mekanizmalar çelişkili noktalara sahiptir ve bu da kapsamlı bir kabulü engellemektedir. İmflamatuvar mediatörlerle ilgili olarak çeşitli çalışmalar yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (CRP) ve interlökin 6'nın (IL-6) serum seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (Yamazaki, K.,2016). Periodontitis lezyonunun diş eti oluğu sıvısındaki yüksek IL-6 seviyesine rağmen yüksek sistemik IL-6'nın iltihaplı periodontal lezyonlardan kaynaklandığına ve seviyenin CRP indüksiyonu için yeterince yüksek olduğuna dair bir kanıt yoktur. Periodontal hastalıklar ile bu bozukluklar arasında hastalık ve sigaraya yatkınlık gibi ortak risk faktörlerinin olabileceği ve nedensel ilişkiyi açıklamak için yeterli verinin bulunmadığı da göz ardı edilemez (Cullinan, M. P. ve ark.,2000).



Şekil 1: Ağız ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozdan etkilenen sistemik hastalıklardan çoğu benzerdir (*Hajishengallis, G.,2014*)

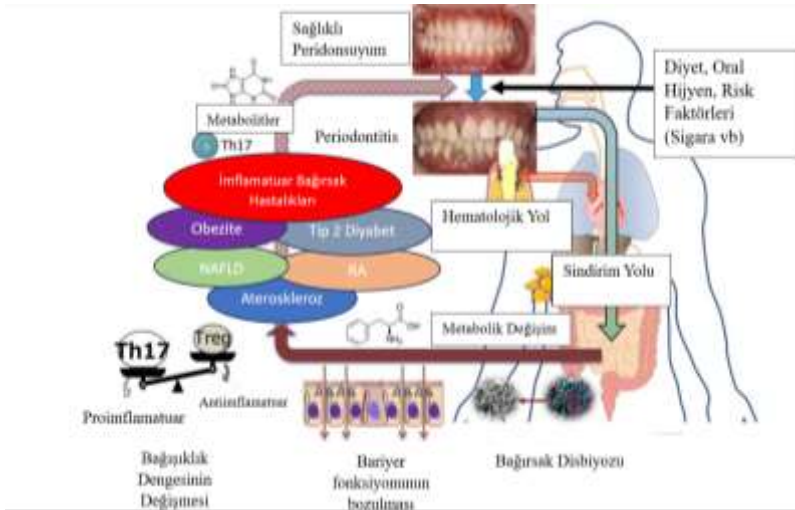
Önceleri oral bakterilerin mide ve safra asidi tarafından yok edildiği ve bu nedenle canlı bakteriler olarak alt gastrointestinal sisteme ulaşamadıkları varsayılıyordu. Bu nedenle, siroz ve kolorektal kanser gibi hastalıklar dışında oral bakterilerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine çok az önem verilmiştir. Son çalışmalar tükürükte bulunan oral bakterilerin bağırsak yolunu kolonize edebildiğini ve spesifik koşulların yokluğunda bile bağırsak mikrobiyotasının ayrılmaz bir bileşeni haline gelebileceğini ortaya koysa da tartışmalı olmaya devam etmektedir. Şiddetli periodontitisi olan bireylerin tükürüğünün milimetrede 10^6 konsantrasyonda *P. Gingivalis* içerdiği bildirilmektedir. Ortalama bir kişi günde 1-1,5 litre tükürük üretmektedir (*Humphrey, S. P. ve ark.,2001*). Şiddetli periodontitisli bireyler günde 10^9 - 10^{10} *P.gingivalis* hücresi ve yaklaşık olarak 10^{12} - 10^{13} oral bakteriyi yutabilir (*von Troil-Lindén, B. ve ark.,1995- Boutaga, K. ve ark., 2007*). Ayrıca biyofilm formunda kültürlenmiş *P.gingivalis*, stimüle edilmiş mide sıvısına maruz kaldığında yüksek asit toleransının gösterdiği gibi asidik ortamlara karşı dikkate değer bir direnç sergiler (*Sato, K. ve ark.,2017*). Disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının çeşitli hastalıklar üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmalar; endotoksemiye sistemik inflamasyona ve diğer sonuçlara yol açan bağırsak bariyer fonksiyonlarının bozulması (*Cani, P. D. ve ark.,2007- Peterson, L. W. ve ark.,2014*), T Helper 1 ve 17 (Th1 , Th17) yanıtlarındaki artışın yanı sıra Treg yanıtlarındaki azalmayı da içeren bağırsak bağışıklığı

üzerindeki etkiler (Honda, K. ve ark.,2016), kısa zincirli yağ asitlerinde azalma ve ikincil safra asitlerinde artış gibi bakteriyel metabolitlerdeki değişiklikler olarak karşımıza çıkar (Nicholson, J. K. ve ark.,2012). Periodontitis nedeniyle disbiyotik hale gelen oral bakterilerin yutulması bağırsak bakterilerinde dengesizliğe neden olarak bakteriyel metabolitlerde değişikliklere bağırsak bariyer fonksiyonunda bozulmaya ve bağışıklık düzensizliğine yol açabilir (Şekil 2). Fare modelinde bağırsak mikrobiyotası üzerinde yapılan araştırmalardan *P. gingivalis* ağız yoluyla uygulanmasının farelerde bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu tetiklediği görülmüştür. Ayrıca mikrobiyal kompozisyondaki değişikliklere ek olarak sıkı bağlantı proteini genlerinin ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (Arimatsu, K. ve ark., 2016). Bariyer fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynayan bağırsak dokularının yanı sıra kan dolaşımında yüksek endotoksin seviyeleri görülüp hem yağ hem de karaciğer dokularının sırasıyla makrofaj infiltrasyonu ile yağ birikimi sergilediği ve her iki dokuda da inflamatuvar sitokin genlerinin ekspresyonunun arttığı ortaya çıkarılmıştır. Yapılan glikoz ve insülin toleransı testleriyle obezitenin, Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının (NAFLD) ve tip 2 diyabetin bir göstergesinin glikoz intoleransı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca başka bir periodontopatik bakteri olan *actinobacillus actinomycetemcomitans* bağırsak disbiyozunu tetiklediği rapor edilmiştir (Komazaki, R. ve ark.,2017). Periodontal hastalığın veya periodontopatojen bakterilerin bağırsak mikrobiyotası yoluyla sistemik etkileri çeşitli modeller kullanılarak analiz edilmiştir. *P. gingivalis* kullanılarak uygulanan modelde bağırsak bakterilerinin katılımıyla karaciğerde üretilen trimetilamin oksidin, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği öne sürülmüştür (Wang, Z. ve ark.,2011- Koeth, R. A. ve ark.,2013). IL-17 ve onun üreticisi Th17 romatoid artritin anahtar faktörleridir.

Kolajen kaynaklı bir artrit modelinde bağırsak bağışıklık sisteminin, *P.gingivalis* kaynaklı Th17 baskınlığına kaymasıyla kandaki IL-17 seviyesinde artış görülmüş olup bağırsakta mikroflora değişiklikleri izlenmiştir. Bu değişikliklere bağlı olarak da hastalık

durumunda ilerleme görülmüştür. Ayrıca artrit eğilimli farelerde *P. gingivalis* oral uygulaması sitrülennmiş protein oluşumunun artması yoluyla bağırsak mikrobiyota disbiyozunu ve eklem yıkımını etkilemiştir (Sato, K. ve ark.,2017). *P. Gingivalis*'in oral uygulaması yapılan farelerde bağırsak disbiyozu ile ilişkili glikoz intoleransı da tespit edilmiştir (Watanabe, K. ve ark.,2021). Yapılan başka bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki ve metabolizmasındaki değişikliklerin obeziteli bireylerde periodontitis riskine katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Hem yüksek yağlı hem de normal yağlı diyetle beslenen farelerde dışkılar alınmış ve incelenmiştir. Bunların antibiyotikler yoluyla baskılanmış bağırsak bakterileri olan farelere aktarılmasıyla periodontitisinde indüklendiği izlenmiştir. Ayrıca bulgular incelendiğinde yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerden oluşan grubun normal yağlı diyetle beslenen farelere kıyasla kayda değer ölçüde alveolar kemik tahribatına sahip olduğu gösterilmiştir (Sato, K. ve ark.,2021). Metabolik ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları olan hastalara benzer şekilde osteoporozlu hastalarda da bağırsak disbiyozisi rapor edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının kemik metabolizması üzerindeki etkisine ilişkin araştırmada yabancı tip farelerle karşılaştırıldığında germ-free farelerde daha yüksek kemik mineral yoğunlukları ve daha düşük osteoklast rapor edilmiştir (Sjögren, K. ve ark.,2012). Bakteriyel metabolitlerin ve bakteri kaynaklı bileşenlerin etkilerine ek olarak bağırsak mikrobiyotası da kemik metabolizmasında rol oynar. Kısa zincirli yağ asitleri insülin benzeri büyüme faktörü 1' i (IGF-1) arttırarak osteoblast proliferasyonunu uyaran enterobakterilerin metabolitleridir. Aksine bütirat histon deasetilazları baskılayarak preosteoklastların osteoklastlara farklılaşmasını engeller. Bütirat anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını teşvik eder ve hücre yüzeyi molekülü CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) osteoklast apoptozisini indükler. Osteoimmünolojik açıdan bakıldığında bağırsak mikrobiyotası ile kemik metabolizması arasındaki ilişki iki yolu içerir. İlk olarak bütirat aracılı Treglerin aktivasyonu ile kemik rezopsiyonu engellenir veya osteoblastların aktivasyonu yoluyla kemik oluşumu teşvik edilir. İkinci olarak Th17'nin aktivasyonu yoluyla

osteoklast aktivasyonunun teşvik edilmesiyle kemik kütlelerinde bir azalma oluşur. Özellikle segmentli filamentli bakteriler (SFB) olarak bilinen spesifik bağırsak bakterileri Th17'yi farklılaştırabilir veya indükleyebilir bu da otoimmün artritlerin iltihaplanmasına ve alevlenmesine yol açabilir (Wu, H. J. ve ark.,2010). Bağırsak mikrobiyotası özellikle steroid hormonunun metabolik yolları üzerinde etkili olan enzimlerin üretimi yoluyla vücuttaki östrojen seviyelerini düzenler. Östrojen eksikliği bağırsak epitelindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azalmasına neden olur, bu da endotoksemiye indükler ve sistemik inflamasyonu artırır. Paratiroid hormonu kemik dokusundan kemik minerallerini serbest bırakarak kandaki kalsiyum konsantrasyonu homeostazisinde rol oynar. Paratiroid hormonu (PTH) seviyelerinin kalıcı olarak yükselmesi osteoporozu yol açabilirken, PTH'nin geçici ve tekrarlayan etkisi belirgin şekilde kemik oluşumunu uyarır (Silva, B. C. Ve ark.,2015). Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası endokrin yolunun düzenlenmesi yoluyla kemik homeostazisini etkiler. Osteoporoz periodontal hastalık için bir risk faktörü teşkil eder.



Şekil 2: Periodontitisle sistemik hastalıkları birbirine bağlayan olası mekanizma (Yamazaki, K. 2023).

Lokalize periodontitisten kaynaklanan endotoksemi, periodontitisle sistemik hastalıkları birbirine bağlayan potansiyel bir nedensel mekanizmadır. Ayrıca büyük miktarda yutulmuş disbiyotik oral mikrobiyota bağırsak ortamını etkileyerek bariyer fonksiyonunun bozulmasına, metabolizmanın değişimine ve bağışıklık sisteminin dengesizliğine neden olarak çeşitli sistemik hastalık risklerini arttırabilir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de metabolizmayı bozarak ve sistemik inflamatuvar durumları arttırarak periodontitis patogenezi olumsuz yönde etkiler (Yamazaki, K. 2023).

4.Periodontitis ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

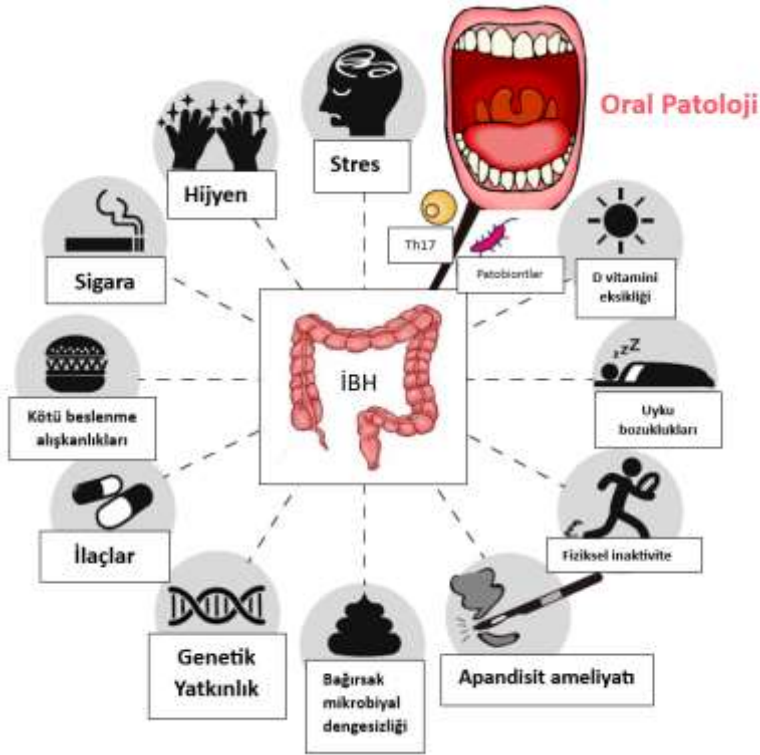
Diş eti iltihaplanmasına (plak birikimi ve bakteriyel disbiyoz nedeniyle) göre daha şiddetli olan periodontitis cep oluşumu, diş eti çekilmesi diş ve ataşman kaybı ile karakterizedir. Diş eti iltihaplanmasının aksine periodontitis diş plağı birikintilerine karşı düzenli fırçalama ve diş ipi kullanımıyla kolayca durdurulamayan ve geri dönüşümü olmayan bir durumdur. Her ne kadar diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltme gibi tedaviler periodontitisin ilerlemesini geçici olarak kontrol edebilse de doku ve kemik kaybı meydana geldiğinde komplikasyonlar geri döndürülemez olabilir. Diyabet, kötü ağız hijyeni, ileri yaş, genetik olan yatkın olan veya sigara içme alışkanlığı olan kişilerde periodontitis gelişme riski daha yüksektir. Periodontitis bakteri plağının diş yüzeyinde birikmesiyle başlar ve sonrasında bu durum dişte inflamatuvar bir tepkiyi tetikler. Konağın hiper inflamatuvar yanıtı diş destek dokularında yıkıma yol açar. Oral mikrobiyom hakkında sağlıklı diş etinden diş eti iltihabına ve sonrasında periodontitise geçiş sürecinde özellikle subgingival biyofilmde meydana gelen değişiklikler önemlidir. Subgingival biyofilm birikimi virüsler (*Epstein-Barr virüsü*, *sitomegalovirüs*), tek hücreli türler (*Entamoeba gingivalis* ve *Trichomonas tenax*), bakteriler (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteriodes forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*) ve mantarlardan (*Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*), kaynaklı olabilir (Socransky, S. S. ve ark.,1998). Disbiyozu açan çeşitli mikrobiyal değişimlerin ardından konakçı

tipik olarak kronik bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkaran bir dizi pro-inflamatuvar aracılığıyla serbest bırakır ve sonuç olarak periodontitis hastalarında görülen alveolar kemik kaybına neden olur.

Patogenezi ve etiyolojisi çok az bilinen gastrointestinal kanalın kronik, idiyopatik, tekrarlayıp düzelen inflamatuvar bir bozukluğu olan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (UK) olmak üzere iki ana klinik durumdan oluşur. Her ikisinin de çevresel faktörler, değişen bağırsak mikrobiyomu ve konakçı genetiği arasındaki karmaşık bir ilişkiden kaynaklandığını ve bunun sonucunda düzensiz bir bağışıklık tepkisine ve ayrıca epitelyal bariyer fonksiyonun tehlikeye atılmasına neden olduğu düşünülmektedir (*Basson, A. R. ve ark.,2017*). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının klinik belirtileri lokasyona ve ciddiyete bağlı olarak değişir. Yaygın semptomlar arasında karın ağrısı, kramp, ishal, bulantı, kusma, kilo kaybı, yorgunluk ve ateş görülür. UK ve CH hastalarının yaklaşık %25 ile 40'ı arasında artrit, eritema noduzum, piyoderma, gangrenozum, üveit ve oral lezyonlar gibi bağırsak dışı bulgular görülebilir. Yaygın olarak görülen oral belirtiler arasında aftöz ülserler, diş eti iltihabı, periodontitis, oral liken planus, ağız kokusu, kserestomi ve atrofik belirtiler vardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının kalıcı bir tedavisi yoktur ve birincil tedavi inflamasyonu, alevlenme süreçleri ve komplikasyonları gidererek hastalığı önlemeye odaklanmaktadır. Tedavi için ilaçlar (antiinflamatuvar ilaçlar, immün baskılayıcılar), beslenme (diyet değişikliği ve besin takviyeleri semptomları önleyerek iyileşmeyi destekleyebilir) ve cerrahi (şiddetli inflamasyon vakalarında darlıklar ve fistüller varsa bağırsağın etkilenen kısmının çıkarılması için ameliyat gerekli olabilir) tedavi seçenekleri tercih edilebilir (*Magro, F. ve ark.,2017- Gionchetti, P. ve ark.,2017*).

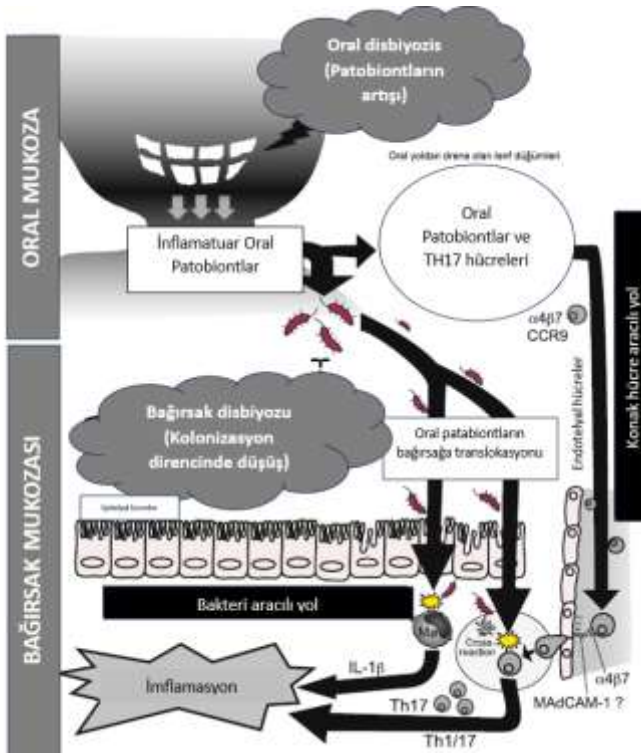
Bağırsak fizyolojisinin düzenlenmesindeki kritik rolü nedeniyle yaygın olarak bağırsak disbiyozu şeklinde adlandırılan bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların İBH'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Son gelişmelerle beraber İBH hastalarında bağırsak lümeni içerikleri ve mukozal dokuları içinde tipik olarak ağız boşluğunda bulunan bakterilerin anormal derecede zenginleştiği ortaya

çıkıştır (Kitamoto, S. ve ark.,2020). Bazı ağızda yaşayan bakterilerin (*P.gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum*) bağırsak homeostazisi üzerindeki zararlı etkilerini vurgulayan mevcut literatürler göz önüne alındığında ağız boşluğunun bağırsak patolojisine neden olabilecek oral patojenler için bir rezervuar görevi görebileceği düşünülür. Ağız ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki benzerlikler ve İBH hastalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitis prevalansının arttığını gösteren çalışmalar da bu düşüncüyü desteklemektedir (Lauritano, D. ve ark.,2019). Bu gözlemler periodontal hastalık ile muhtemelen mikrobiyal translokasyonun aracılık ettiği bağırsak iltihabı arasında potansiyel bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda bilinen İBH risk faktörlerinin (Şekil 3) yanı sıra yakın zamanda periodontal inflamasyon ile İBH patogenezi arasında nedensel bir bağlantı olduğu da ortaya çıkmıştır (Ananthakrishnan, A. N.,2015).



Şekil 3: İnflamatuar bağırsak hastalıklarının gelişiminde yeni bir risk faktörü olarak oral patoloji. (Kitamoto, S. ve ark.,2023)

İBH gelişiminde oral mikrobiyotanın etkisi bakteri aracılı ya da konak hücre aracılı olarak gerçekleşebilir (Şekil 4). İnflamatuar bağırsak hastalıkları vücuttaki ortak epitoplara tanınmasıyla immünolojik olarak da oral bulguları tetikleyebilir. Bağırsak mikrobiyota antijenleri ile ağız boşluğundaki hücrelerde bulunan mikrobiyal olmayan epitoplara potansiyel olarak bağışıklık çaprazlamasına neden olabilir. Ayrıca inflammatuar bağırsak hastalıkları sistemik T hücresi aracılı yanıtlar ve sitokin üretimiyle ağız lezyonlarının indüksiyonuna yol açabilir (Sartor, R. B., 2006- Belkaid, Y. ve ark., 2014). Antijenik yanıtı uyarı olarak T hücreleri oral mukozaya göç eder. Makrofajların infiltrasyonu ve nötrofillerin eşlik ettiği CD8 T lenfositleri Pyostomatitis vegetansta sıklıkla görülen epitelyal hasar ve ülserasyona neden olabilir.



Şekil 4: İBH gelişiminde oral mikrobiyotanın bakteri aracılı ya da konak hücre aracılı etkisi (Kitamoto, S. ve ark., 2023)

Çeşitli mikrobiyal çalışmalar oral mikrobiyal disbiyozun potansiyel olarak inflamatuvar bağırsaktaki tepkiler ile oral belirtilere neden olabileceği görüşündedir. Dikkat çekici bir şekilde inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde periodontitisin plak birikimi ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Bu da inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili sistemik inflamasyonun ortaya çıkabileceğine ve ağız mikrobiyomundaki değişikliklere yol açarak diş eti iltihabını şiddetlendirebileceği görüşünü desteklemektedir (*Lira-Junior, R. ve ark.,2016- Abrol, N. ve ark.,2022*). *Streptococcus, Prevotella, Veillonella* gibi spesifik oral bakterilerin aşırı bolluğu ve ağız boşluğundaki *Haemophilus*, tükürüğün azalmasıyla tetiklenen inflamatuvar tepkilerle Lizozim ve IL- β seviyelerinde artışa neden olarak bağırsak disbiyozuyla ilişkili olabilir (*Said, H. S. ve ark.,2014*). Yapılan başka bir çalışmada periodontal hastalığı olan ve olmayan 20 inflamatuvar bağırsak hastalığı hastası değerlendirildi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların periodontal florasında ağırlıklı olarak hareketli gram negatif çubuklar görüldü. Periodontal hastalığı olan 10 İBH hastasının tümü nötrofil kemotaksisinde serum aracılı kusur sergilerken nötrofil fagositozu normaldi. Buna ek olarak periodontal hastalığı olan İBH hastalarında GCF'deki PGE2 düzeyleri daha yüksekti (*Van Dyke, T. E. ve ark.*). Bu çalışmaya dayanarak İBH ile periodontitisten etkilenen hastalar arasında pozitif korelasyon olduğu düşünülebilir.

SONUÇ

Mikrobiyota ve insan vücudu birbirinden bağımsız olamayacak kadar kompleks bir düzeni simbiyotik bir ilişki içerisinde yürütür. Oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisin çeşitli sistemik hastalıklar üzerinde etkileri olabileceği gösterilmiştir. Periodontal hastalıkların da gastrointestinal bozukluklarla yakından ilişkili olduğu öne sürülmesine rağmen bugüne kadar hiçbir kesin mekanizma bu ilişkiyi tam olarak gösterememiştir ve bu ilişkinin periodontopatojenler ve periodontitis inflamatuvar mediatörleri etkilediği düşünülmektedir. Oral bölgedeki disbiyoz bağırsakta da disbiyozu yol açabilir. Mikrobiyomlar keşfedilmemiş birçok konakçı bağışıklık faktörünü de içerebilir. Periodontal hastalıklar ve

gastrointestinal bozukluklar arasındaki bağlantıyı araştırmak için fareler kullanılarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Lokalize periodontitisten kaynaklanan endotoksemi periodontitis ile sistemik hastalığı birbirine bağlayan potansiyel bir nedensel mekanizmadır. Periodontitisin başlaması oral bakterilerin çoğalmasını tetikler. Sürekli tükürük yutma da bu bakterilerin bağırsağa yerleşmesini sağlar. Ayrıca fazla miktarda yutulan disbiyotik oral mikrobiyota bağırsak ortamını etkileyerek bariyer fonksiyonunun bozulmasına, metabolizmanın değişmesine ve bağışıklık sistemi dengesizliğine neden olarak çeşitli sistemik hastalık riskini arttırabilir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de metabolizmayı bozarak ve sistemik inflamatuvar durumları arttırarak periodontitis patogenezi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar ile bağırsak kanalındaki oral bakteri oluşumundan sorumlu bakteriyel ve konak faktörlerin belirlenmesi, oral bakterilere göre değişen bağırsak bakterileri ve patojenitelerinin belirlenmesi, oral bakteriler üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi üzerine odaklanılarak oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkinin mekanizmasının tam olarak açıklanması üzerine odaklanılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abrol, N., Compton, S. M., Graf, D., Parashar, P., Heo, G., & Gibson, M. P. (2022). Inflammatory bowel disease and periodontitis: A retrospective chart analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(5), 1028-1034.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(4), 205-217.
- Arimatsu, K., Yamada, H., Miyazawa, H., Minagawa, T., Nakajima, M., Ryder, M. I., ... & Yamazaki, K. (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific reports*, 4(1), 4828.
- Avila, M., Ojcius, D. M., & Yilmaz, Ö. (2009). The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA and cell biology*, 28(8), 405-411
- Basson, A. R., Lam, M., & Cominelli, F. (2017). Complementary and alternative medicine strategies for therapeutic gut microbiota modulation in inflammatory bowel disease and their next-generation approaches. *Gastroenterology Clinics*, 46(4), 689-729.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., ... & Canaider, S. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*, 40(6), 463-471.
- Boutaga, K., Savelkoul, P. H., Winkel, E. G., & van Winkelhoff, A. J. (2007). Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *Journal of periodontology*, 78(1), 79-86.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.

- Cephas, K. D., Kim, J., Mathai, R. A., Barry, K. A., Dowd, S. E., Meline, B. S., & Swanson, K. S. (2011). Comparative analysis of salivary bacterial microbiome diversity in edentulous infants and their mothers or primary care givers using pyrosequencing. *PloS one*, 6(8), e23503
- Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2013). Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?. *Periodontology 2000*, 62(1), 271-286.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., ... & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., ... & Ecco. (2017). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(2), 135-149.
- Grigg, J. B., & Sonnenberg, G. F. (2017). Host-microbiota interactions shape local and systemic inflammatory diseases. *The Journal of Immunology*, 198(2), 564-571.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35(1), 3-11.
- HF, J. (2005). Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*, 13, 589-595
- Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610), 75-84.
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(2), 162-169.
- Kitamoto, S., & Kamada, N. (2023). The oral-gut axis: a missing piece in the IBD puzzle. *Inflammation and Regeneration*, 43(1), 54.
- Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T. M., & Kamada, N. (2020). The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases. *Journal of dental research*, 99(9), 1021-1029.

- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, *19*(5), 576-585.
- Koliarakis, I., Messaritakis, I., Nikolouzakis, T. K., Hamilos, G., Souglakos, J., & Tsiaoussis, J. (2019). Oral bacteria and intestinal dysbiosis in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, *20*(17), 4146.
- Komazaki, R., Katagiri, S., Takahashi, H., Maekawa, S., Shiba, T., Takeuchi, Y., ... & Izumi, Y. (2017). Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Scientific reports*, *7*(1), 13950.
- Lauritano, D., Boccalari, E., Di Stasio, D., Della Vella, F., Carinci, F., Lucchese, A., & Petruzzi, M. (2019). Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics*, *9*(3), 77.
- Lira-Junior, R., & Figueredo, C. M. (2016). Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(35), 7963.
- Lira-Junior, R., & Figueredo, C. M. (2016). Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(35), 7963.
- Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., ... & Baddour, L. M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *125*(20), 2520-2544.
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis.

- Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649-670.
- Martin, F. P. J., Montoliu, I., & Kussmann, M. (2017). Metabonomics of ageing—towards understanding metabolism of a long and healthy life. *Mechanisms of ageing and development*, 165, 171-179.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262-1267.
- Özmen, P., & Altındış, M. (2022). Sağlıklı yaşam, uzun ömür, hastalık ve oral mikrobiyom.
- Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 141-153.
- Quirke, A. M., Lugli, E. B., Wegner, N., Hamilton, B. C., Charles, P., Chowdhury, M., ... & Venables, P. J. (2014). Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1), 263-269.
- Said, H. S., Suda, W., Nakagome, S., Chinen, H., Oshima, K., Kim, S., ... & Hattori, M. (2014). Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA research*, 21(1), 15-25.
- Sartor, R. B. (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*, 3(7), 390-407.
- Sato, K., Takahashi, N., Kato, T., Matsuda, Y., Yokoji, M., Yamada, M., ... & Yamazaki, K. (2017). Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Scientific reports*, 7(1), 6955.
- Sato, K., Yamazaki, K., Kato, T., Nakanishi, Y., Tsuzuno, T., Yokoji-Takeuchi, M., ... & Yamazaki, K. (2021). Obesity-related gut

- microbiota aggravates alveolar bone destruction in experimental periodontitis through elevation of uric acid. *MBio*, 12(3), 10-1128.
- Silva, B. C., & Bilezikian, J. P. (2015). Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current opinion in pharmacology*, 22, 41-50.
- Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U. H., Tremaroli, V., Lagerquist, M. K., ... & Ohlsson, C. (2012). The gut microbiota regulates bone mass in mice. *Journal of bone and mineral research*, 27(6), 1357-1367.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. K. J. R., & Kent Jr, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.
- Van Dyke, T. E., Dowell Jr, V. R., Offenbacher, S., Snyder, W., & Hersh, T. (1986). Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infection and immunity*, 53(3), 671-677.
- von Martels, J. Z., Sadabad, M. S., Bourgonje, A. R., Blokzijl, T., Dijkstra, G., Faber, K. N., & Harmsen, H. J. (2017). The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobic interphase of the human gut. *Anaerobe*, 44, 3-12.
- von Troil-Lindén, B., Torkko, H., Alaluusua, S., Jousimies-Somer, H., & Asikainen, S. (1995). Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *Journal of dental research*, 74(11), 1789-1795.
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., ... & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63.
- Watanabe, K., Katagiri, S., Takahashi, H., Sasaki, N., Maekawa, S., Komazaki, R., ... & Iwata, T. (2021). Porphyromonas gingivalis impairs glucose uptake in skeletal muscle associated with altering gut microbiota. *The FASEB Journal*, 35(2), e21171.

- Wu, H. J., Ivanov, I. I., Darce, J., Hattori, K., Shima, T., Umesaki, Y., ... & Mathis, D. (2010). Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*, 32(6), 815-827.
- Yamazaki, K. (2016). New paradigm in the relationship between periodontal disease and systemic diseases: effects of oral bacteria on the gut microbiota and metabolism. *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 243-261.
- Yamazaki, K. (2023). Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Japanese Dental Science Review*, 59, 273-280.
- Yang, N. J., & Chiu, I. M. (2017). Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites. *Journal of molecular biology*, 429(5), 587-605.
- YILDIRIM, B. G., AÇAR, D. N., & KASIMOĞLU, Y. Bağırsak Florasının Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 13(2), 268-275.

BÖLÜM 3

PROBİYOTİKLERİN ZOONUZ GASTROİNTESTİNAL PARAZİTLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Rahmi YILDIZ¹

Doç. Dr. Ahmet Hakan ÜNLÜ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892593>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Van, Türkiye. ORCID:0000-0003-2089-0664. rahmiyildiz@yyu.edu.tr

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Van, Türkiye. ORCID:0000-0003-3441-8504. ahakanunlu@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında, konakçıya sağlık açısından fayda veren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Probiyotiklerin başta gastrointestinal sistem bozuklukları olmak üzere, solunum yolu enfeksiyonları ve alerjik semptomların tedavisinde de etkinliklerinin mevcut olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bağırsak mikrobiyal dengenin sağlanması ve bağışıklık sisteminin dengede tutulması probiyotiklerin başlıca yararlı etkilerindedir. Kullanım alanları genellikle bakteriyel ve viral hastalıklarla sınırlıdır. Ancak son yıllarda, parazit enfeksiyonlarının kontrolü için de probiyotiklerin kullanımı giderek artmaktadır. Probiyotikler paraziter enfeksiyonlarda genellikle gastrointestinal parazitlere karşı kullanılsa da bazen de bağırsak dışı parazit enfeksiyonların kontrolünde de kullanıldığı yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu kitap bölümü probiyotiklerin zoonoz gastrointestinal parazitler üzerindeki etkisine dikkat çekmek için hazırlanmıştır.

2. Probiyotiklerin Zoonoz Gastrointestinal Parazitler Üzerindeki Etkisi

Zoonoz, hayvanlardan doğrudan veya dolaylı yollarla insanlara aynı zamanda insandan da hayvana bulaşabilen hastalıklardır. Bu enfeksiyonlara bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler ve prionlar neden olabilir. Bu zararlı ajanları direkt olarak dışkı ile temas edildiğinde alındığı gibi dolaylı olarak bir vektör aracılığıyla veya az pişmiş gıdaların tüketilmesiyle bulaşabilir. Dünya da 200'den fazla zoonoz hastalığın olduğu tahmin edilmektedir. Zoonoz hastalıkların ortaya çıkmasında en önemli faktörler arasında küresel seyahat, uluslararası ticaret ve iklim değişikliği gibi faktörler rol oynamaktadır. (CDC, 2023; WHO, 2023; Reda, 2018)

Günümüzde en yaygın zoonotik hastalıklardan biri de helmint parazitleriyle oluşan enfeksiyonlardır. Helmintlerin neden olduğu enfeksiyonlar genellikle kronik eğilimdedirler. Sağlıklı konakçılarda mortalite oranı düşüktür. Fakat immün sistemi düşük olan konaklarda yaşamı tehdit eder. Aynı zamanda gelişme çağında olan çocuklarda

gelişim bozukluklarına sebep olur. Bu nedenle helmintler sağlık açısından oldukça önemlidir. (Hotez ve ark., 2014; Reda 2018).

Zoonoz helmint parazitlerin önlenmesi ve kontrolü basit bir hijyen ve sanitasyon uygulamasıyla birlikte düzenli antelmintik ilaçların alınmasıyla mümkündür. Fakat etkili aşuların olmaması, antelmintik ilaç direnci oluşmasına zemin hazırlamıştır. Bunun için farklı alternatiflerin araştırılması kaçınılmaz olmuştur (Hotez ve ark., 2014). Böylece son zamanlarda probiyotiklerin bir alternatif olabileceği ileri sürülmüş ve bununla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Probiyotikler, konak tarafından yeteri miktarda alındığında konağa fayda veren canlı mikroorganizmalardır. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü tarafından da “canlı organizmalar” olarak tanımlanmıştır. (Braesco ve ark., 2010; Travers ve ark., 2011).

İyi bir probiyotiğin; yeteri düzeyde bağışıklığı uyarması, patojen mikroorganizmalara karşı koruyuculuk sağlaması, düşük pH ve asitlere dayanıklı olması ve bağırsak epiteline yapışabilir olması istenilen özelliklerdendir. Probiyotiklerin 26 türe karşılık gelen yaklaşık 50 suşu bulunmaktadır. Çoğu probiyotik organizma, insan bağırsak mikroflorasından veya çeşitli süt ürünlerinden izole edilen gram pozitif bakterilerdir (Gupta ve Gang, 2009).

En sık kullanılan probiyotikler laktik asit bakterileri olup özellikle lactobacillus ve bifidobacterium türleridir. Bunu yanı sıra enterococcus ve streptococcus türleride bulunur. Bu mikroorganizmaların çoğu kefir, yoğurt ve kurut gibi fermente süt ürünlerinde mevcuttur (Martin ve ark., 2009).

Cryptosporidium spp.

Cryptosporidium insanlarda gastrointestinal enfeksiyona neden olabilen ve bilhassa bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde önemli sağlık sorunları oluşturan patojen paraziter bir hastalıktır. Çevrede enfektif form olan ookistler yiyecek ve içeceklerle alındığında enfeksiyon başlar. Alınan ookistler bağırsak lümeninden ince bağırsağa geçerek burada epitelyal gastrointestinal hücrelere yapışır ve bağırsak lümenini

istila eden hareketli sporozoitlere dönüşürler. Serbest hale geçen sporozoitler mikrovilluslarda emilim bozukluğu oluşturur. Parazit replikasyonundan sonra ookistler tekrar üretilir ve dışkıyla dışarıya atılır. Cryptosporidiosis salgınlarında tamamen etkili bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Paromomisin ve azitromisin gibi en sık kullanılan ilaçlar yalnızca bağışıklık onarıcı ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olabilirler. (Clark, 1999; Gargala, 2008).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir araştırmada probiyotiklerin *Cryptosporidium* üzerinde faydalı etkileri kanıtlanmıştır. İlgili çalışmada; *Lactobacillus acidophilus* bakterisinin verilmesi sonucunda konak bağırsakları sitokin salgılayarak alınan ookistlerin bağırsak ortamında açılmasını engelledikleri veya ookistin erken eksistasyonunu indükleyerek ookislerin kalıcılığını azalttığı görülmüştür (Alak ve ark., 1997-1999).

Giardia spp.

Giardia spp. yaklaşık olarak her yıl dünyada 280 milyon insanın enfeksiyonuna neden olan gastrointestinal patojenik bir protozoondur. Gıda kaynaklı bu parazit, çok çeşitli konakçıları enfekte etme kapasitesine sahiptir. İnsanlar tarafından alınan kistler bağırsak ortamında açılarak trofozoitler ortaya çıkar. Trofozoitler bağırsak lümeninde çoğalarak epitelyuma yapışırlar. Klinik olarak, sulu ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve kilo kaybı oluşur. Klinik belirtiler genellikle kist alımından 6-15 gün sonra ortaya çıkar, ancak enfeksiyonların yarısı asemptomatiktir. Klinik tablo çocuklar ve immun yetmezliği olan bireylerde daha ağır seyredebilir (Deng ve ark., 2001; Ankarklev ve ark., 2010).

Giardia spp. kistleri ile enfekte olan gerbillerde yapılan çalışmada, kistler alınmadan yedi gün önce her gün içme suyuna canlı bakteriler (*Lactobacillus johnson*) eklenmiş ve sonuç olarak dışkıda kist üretiminde azalma, patent öncesi aşamada azalma ve genel olarak daha iyi sağlık durumu da gözlemlenmiştir. Sonuç itibariyle probiyotikler alınan kistlerin bağırsak ortamında açıldığında ortaya çıkan trofozoitlerin bağırsak epitel hücrelerine yapışmasını engellediği,

dışkıda kist sayısında azalmalar olduğu ve hastalığın patogeneğinde önemli bir rolü olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Perez ve ark., 2001; Humen ve ark., 2005).

Toxocara canis

Toxocara canis, esas olarak köpekleri enfekte eden bir bağırsak askaritidir. İnsanlar doğrudan veya dolaylı olarak yumurtaları yediğinde enfekte olurlar. Yutulan yumurtalar bağırsaklarda açılır ve portal dolaşım ile tüm vücuda yayılır. Bu da insan toksokariazisine (visseral veya oküler larva migrans veya gizli toksokariazis) bağlı semptomlara yol açar. *Enterococcus faecalis* probiyotik bakterisi verilen farelerde *T. canis* larva gelişimi üzerindeki etkisini bildirilen bir çalışmada, embriyonlu yumurtalarla enfeksiyondan 48 saat sonra karaciğer ve akciğerlerdeki larva sayısında %90'a yakın ciddi bir azalma olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Basualdo ve ark., 2007).

Schistosoma spp.

Schistosoma mansoni, kanda yaşayan bir trematod olup, insanlarda enfeksiyon tablosu durgun sulara serbest yüzen çatal kuyruklu serkaryalara maruz kalma sırasında başlatılır. Son konak derisinden içeri giden serkaryalar kuyruklarını kaybederek şistosomül formuna dönüşür ve bu genç parazit portal dolaşım ile akciğerlerden ve karaciğerden geçerek mezenterik venöz pleksusa ulaşır. Erkek ve dişi parazit çiftleştikten sonra dişi erkeği terk ederek yumurtlamak için terminal venlere göç eder. Yumurtaların bir kısmı venül duvarlarından geçerek bağırsak mukozasına geçer ve dışkı ile dışarı atılır. Yumurtadan çıkan mirasidyumlar uygun ara konak olan salyangozlar tarafından alınır ve serker halinde ara konakları terk eder, suda yüzerek tekrardan son konakları enfekte ederler ve yaşam siklusları bu şekilde devam eder. *S. mansoni* ile enfekte olan farelere *Zymomonas mobilis* probiyotik bakterisi 7 gün boyunca verildiğinde enfeksiyona karşı %60'ın üzerinde koruma sağladığı rapor edilmiştir (Vasconcelos ve ark., 2004)

Probiyotiklerin; *Schistosoma mansoni* üzerindeki antelmintik ve immünomodülatör etkilerini araştırmak için *Streptococcus salivarius*

subsp., *Lactobacillus delbrueckii* subsp. ve farklı *Lactobacillus bulgaricus* türleri değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda bu probiyotik bakterilerin parazitlerin yumurta ve larva aşamalarında önemli bir antişistozom etkisi göstererek büyük ölçüde parazit sayısında azalma olduğu görülmüştür (Zowail ve ark., 2012; Mohamed ve ark., 2016).

Zimbabve’de yapılan bir çalışmada çocuklarda *Schistosoma haematobium* enfeksiyonu pozitif olanların dışkı muayenelerinde bol miktarda gram negatif provotella bakterilerinde olduğu tespit edilmiştir (Kay ve ark. 2015).

Trichinella spiralis

Trichinella spiralis, dünyadaki en yaygın ve klinik açıdan önemli hastalıklardan biri olan trişinelozdan sorumludur. Domuzlar *Trichinella spiralis* için ara konak konumunda olup bu parazit domuz bağırsağında olgunlaşır. Kan ve lenfatik dolaşım ile çizgili kaslara gelerek kistleşir. İnsanlar enfekte domuz etlerini çiğ ya da az pişmiş olarak yediklerinde enfekte olurlar. Hastalığın tedavisinde mebendazol veya albendazol kullanılmaktadır.

Trichinella spiralis ile enfekte olan farelere *Lactobacillus casei* probiyotik bakterisi verildiğinde hem yetişkin parazitlerde (%58 ve %44), hem de kaslardaki larvalarda (%70'e kadar) önemli bir azalma olduğu ve koruyucu bir etki sağlandığı tespit edilmiştir (Bautista ve ark., 2001).

Hymenolepis diminuta paraziti üzerinde yapılan bir çalışmada; *Hymenolepis diminuta* paraziti ile enfekte olmuş sıçanlar ile enfekte olmamış sıçanlar karşılaştırıldığında, bu helmint ile enfekte olan sıçanların bağırsaklarında bacillus bakterisi miktarında artış olduğu ve konak immün sisteminin güçlendiği tespit edilmiştir (McKenney ve ark., 2015).

Deney hayvanları üzerinde yapılan başka bir çalışmada, helmint parazitleriyle enfekte olmuş farelerin duodenumunda kronik *Helikobacter polygyrus*, ince bağırsakta Lactobacillaceae ve Enterobacteriaceae ailesine ait bazı türlerde artış olduğu görülmüş ve

bu da bağırsak mikrobiyota türlerinin bileşiminde önemli değişikliklere neden olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Walk ve ark., 2010; Reynolds ve ark., 2014; Kato ve ark.,1999).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda, probiyotiklerin paraziter enfeksiyonları kontrol etmede yararlı etkilerine değinilmektedir. Bu etkileri sürdüren hücresel veya moleküler mekanizmalar hakkında henüz çok fazla bilgiye rastlanılmamaktadır. Şimdiye kadar *Cryptosporidium spp.*, *Giardia spp.*, *Schistosoma spp.*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara spp.*, ve *Hymenolepis dimunita* ile ilgili deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda probiyotiklerin bağırsak mikroflorasını dengede tuttukları ve bağışıklık tepkisinin gelişimini artırdığı öne sürülmüştür.

Probiyotiklerin etki mekanizmalarından bazıları; bağışıklık sistemi hücrelerinin uyarılması sonucu sitokinler üretilmesi ve bu sitokinlerin bağırsaklarda mukoz üretimini artırarak parazitin bağırsak lümenine yapışmasını engellemesidir. Bir başka etki mekanizması ise immün yanıtta önemli faktörlerden olan IL-10 ve IgA salgısı bazı probiyotik suşları tarafından uyarıldığı gözlemlenmiştir (Gill ve ark., 2003; Borchers ve ark., 2009; Lam ve ark., 2007).

3. SONUÇ

Probiyotiklerin parazitler üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların henüz çok kısıtlı olduğu ve bu yönde daha fazla bilgiye sahip olabilmek için çok sayıda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu araştırmalar yapılırken kullanılan probiyotiklerin suş tespitlerinin de tam olarak yapılması ve karakterize edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Probiyotiklerin, belirli parazitlerin istilasını riskini azaltmaya yardımcı olabileceği ve klasik anti-parazit tedavilerinde destekleyici olarak takviye edebileceği yapılmış olan çalışmalarda öne çıkmaktadır. Sonuç itibarıyla bu konuda yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, probiyotiklerin patojen mikroorganizmaları ya öldürerek ya da inhibe ederek etki ettiği görülmektedir. Bağırsak sistemini dengede tutmak, bağışıklık sistemini desteklemek ve sağlıklı bir yaşam için doğal olarak

kefir, yoĐurt gibi fermente sŰt ŰrŰnlerinin dŰzenli olarak tŰketilmesi ve probiyotik alınması tavsiye edilmektedir.

KAYNAKÇA

- Alak, J. I., Wolf, B. W., Mdurvwa, E. G., Pimentel-Smith, G. E., & Adeyemo, O. (1997). Effect of *Lactobacillus reuteri* on intestinal resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Infectious Diseases*, 175(1), 218-221.
- Alak, J. I., Wolf, B. W., Mdurvwa, E. G., Pimentel-Smith, G. E., Kolavala, S., Abdelrahman, H., & Suppiramaniam, V. (1999). Supplementation with *Lactobacillus reuteri* or *L. acidophilus* reduced intestinal shedding of *cryptosporidium parvum* oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*, 45(6), 855-863.
- Ankarklev, J., Jerlström-Hultqvist, J., Ringqvist, E., Troell, K., & Svärd, S. G. (2010). Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nature reviews microbiology*, 8(6), 413-422.
- Azaïs-Braesco, V., Bresson, J. L., Guarner, F., & Corthier, G. (2010). Not all lactic acid bacteria are probiotics,... but some are. *British Journal of Nutrition*, 103(7), 1079-1081.s
- Basualdo, J., Sparo, M., Chiodo, P., Ciarmela, M., & Minvielle, M. (2007). Oral treatment with a potential probiotic (*Enterococcus faecalis* CECT 7121) appears to reduce the parasite burden of mice infected with *Toxocara canis*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 101(6), 559-562.
- Bautista-Garfias, C. R., Ixta-Rodríguez, O., Martínez-Gómez, F., López, M. G., & Aguilar-Figueroa, B. R. (2001). Effect of viable or dead *Lactobacillus casei* organisms administered orally to mice on resistance against *Trichinella spiralis* infection. *Parasite*, 8, S226-S228.
- Borchers, A. T., Selmi, C., Meyers, F. J., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (2009). Probiotics and immunity. *Journal of gastroenterology*, 44, 26-46.
- CDC, “Animals (Zoonotic),”URL [http,http://www.cdc.gov/parasites/animals.html](http://www.cdc.gov/parasites/animals.html) retrieved on Dec.27, 2023.

- Clark, D. P. (1999). New insights into human cryptosporidiosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 554-563.
- Deng, M., Nuanualsuwan, S., & Cliver, D. O. (2001). Inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocysts by bacterial strains. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 48, 37s-39s.
- Gargala, G. (2008). Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite*, 15(3), 275-281.
- Gill, H. S. (2003). Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 755-773.
- Gupta, V., & Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian journal of medical microbiology*, 27(3), 202-209.
- Hotez, P. J., Alvarado, M., Basáñez, M. G., Bolliger, I., Bourne, R., Boussinesq, M., ... & Naghavi, M. (2014). The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(7), e2865.
- Humen, M. A., De Antoni, G. L., Benyacoub, J., Costas, M. E., Cardozo, M. I., Kozubsky, L., ... & Pérez, P. F. (2005). *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infection and immunity*, 73(2), 1265-1269.
- Kay, G. L., Millard, A., Sergeant, M. J., Midzi, N., Gwisai, R., Mduluza, T., ... & Pallen, M. (2015). Differences in the faecal microbiome in *Schistosoma haematobium* infected children vs. uninfected children. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(6), e0003861.
- Kato, I., Tanaka, K., & Yokokura, T. (1999). Lactic acid bacterium potently induces the production of interleukin-12 and interferon- γ by mouse splenocytes. *International journal of immunopharmacology*, 21(2), 121-131.
- Lam, E. K., Tai, E. K., Koo, M. W., Wong, H. P., Wu, W. K., Yu, L., ... & Cho, C. H. (2007). Enhancement of gastric mucosal integrity by *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Life sciences*, 80(23), 2128-2136.

- Martín, R., Jiménez, E., Heilig, H., Fernández, L., Marín, M. L., Zoetendal, E. G., & Rodríguez, J. M. (2009). Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Applied and environmental microbiology*, 75(4), 965-969.
- McKenney, E. A., Williamson, L., Yoder, A. D., Rawls, J. F., Bilbo, S. D., & Parker, W. (2015). Alteration of the rat cecal microbiome during colonization with the helminth *Hymenolepis diminuta*. *Gut Microbes*, 6(3), 182-193.
- Mohamed, A. H., Osman, G. Y., Zowail, M. E., & El-Esawy, H. M. (2016). Effect of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on certain parasitological and molecular aspects in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Journal of Parasitic Diseases*, 40, 823-832.
- Pérez, P. F., Minnaard, J., Rouvet, M., Knabenhans, C., Brassart, D., De Antoni, G. L., & Schiffrin, E. J. (2001). Inhibition of *Giardia intestinalis* by extracellular factors from *Lactobacilli*: an in vitro study. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(11), 5037-5042.
- Reda, A. A. (2018). Probiotics for the control of helminth zoonosis. *Journal of veterinary medicine*, 2018.
- Reynolds L. A., Smith K. A., Filbey K. J., Harcus Y., Hewitson J. P., Redpath S. A., Valdez Y., Yebra M. J., Finlay B. B., Maizels R. M.. 2014. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut Microbes* 5: 522–532.
- Travers, M. A., Florent, I., Kohl, L., & Grellier, P. (2011). Probiotics for the control of parasites: an overview. *Journal of parasitology research*, 2011.
- Walk S. T., Blum A. M., Ewing S. A., Weinstock J. V., Young V. B.. 2010. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflamm. Bowel Dis.* 16: 1841–1849.
- WHO, “Zoonosis,” <http://www.who.int/zoonoses/en/>, Dec.27, 2023

- Vasconcelos, J., de Souza, J. R., Montenegro, S. M., & Azevedo-Ximenes, E. (2004). The effect of *Zymomonas mobilis* culture on experimental *Schistosoma mansoni* infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(6), 502-504.
- Zowail, M. E., Osman, G. Y., Mohamed, A. H., & El-Esawy, H. M. (2012). Protective role of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on chromosomal aberrations and DNA fragmentation in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Egypt J Exp Biol (Zoo)*, 8(1), 121-130.

BÖLÜM 4
SELENYUM, SELENOPROTEİNLER VE
TİROİD KANSERİ

Doç. Dr. Suat ÇAKINA¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892599>

¹ Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey.
suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

GİRİŞ

Selenyum, tüm vücut için önemli biyolojik işlevlere sahip temel bir mineral elementtir ve selenoproteinlere yapısında bulunur. Bu element tiroid bezinde yüksek oranda bulunmaktadır. Selenoproteinler serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı bu doku için antioksidan koruma sağlar ve katkıda bulunur. Ayrıca iyodotironin deiyodinazlar aracılığıyla tiroid hormonlarının metabolizmasına katkıda bulunur. Oksidatif stresin karsinogeneizde önemli bir rol oynadığı ve son yıllarda tiroid kanseri insidansında bir artış olduğu bilinmektedir. Selenyumun anti-kanserojen etkisi, tam olarak anlaşılmamış olsa da, esas olarak selenoproteinlerin antioksidan özelliklerine ve tümörigenez sırasında önemli ölçüde değişen hücre proliferasyonunu (hücre döngüsü ve apoptoz), enerji metabolizmasını ve hücrel immün yanıtı modüle etme yeteneğine sahiptir. Araştırmacılar, selenyum takviyesinin farklı formlarının tiroid kanserinin önlenmesi ve tedavisinde faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir; ancak çalışmaların çeşitli metodolojik sınırlamaları vardır. Bu bölümün amacı selenyum ve selenoproteinlerin tiroid kanseri arasındaki ilişki hakkındaki mevcut bilgileri özetlemeyi amaçlamaktadır.

1. SELENYUM, SELENOPROTEİNLER VE TİROİD HOMOEOSTAZI

Selenyum (Se), ilk kez 1817 yılında İsveçli kimyager J'ons Jacob Berzelius tarafından keşfedilen ve izole edilen bir mikro elementtir. Bitkiler için temel bir besin maddesi olmasa da, insanlar ve diğer birçok yaşam formu için temel bir besin maddesidir. Dokularda Se, selenometiyonin ve selenosistein amino asitlerinin bir parçasını oluşturur ve selenoproteinlerin bilinen ana biyolojik aktivitesinden sorumludur (Rua, Nogales, Carreras, & Ojeda, 2023).

Tiroid bezi insan vücudunda birim doku başına Se içeriği en yüksek olan organdır. Selenoproteinler, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve diğer reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı hücrel savunma sisteminde çok önemli bir rol oynar. Oksidatif stresi (OS) tetikleyen serbest radikallerin aşırı üretimi, çeşitli hastalıklarla ve özellikle kanserle

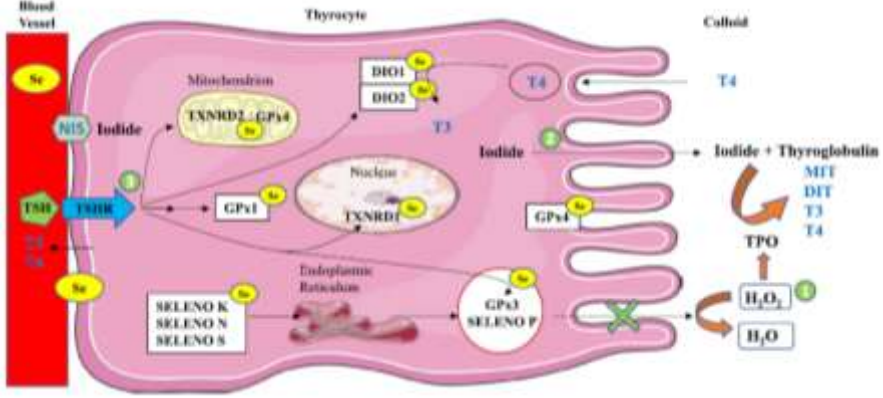
ilişkilendirilmiştir (Dickson & Tomlinson, 1967; Rua et al., 2023; Zachara, Gromadzińska, Wasowicz, & Zbróg, 2006).

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen malign neoplazmadır ve görülme sıklığı son kırk yılda dünya çapında artmıştır. Histolojik olarak üç ana tiroid kanseri tipi vardır: diferansiye tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu ve medüller tiroid karsinomu. Diferansiye tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur ve hormon üretiminden sorumlu olan foliküler tiroid hücrelerinden kaynaklanır. Bu kanser papiller, foliküler ve Hurthle hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılabilir. Bunlardan ilki en yaygın olanıdır ve en iyi prognoza sahiptir (Cabanillas, McFadden, & Durante, 2016; Prete et al., 2020). Papiller tiroid kanseri lenf düğümlerini istila ederek servikal lenf düğümlerine ve daha az sıklıkla akciğerler gibi diğer uzak bölgelere yayılır. Bu yayılım şekli önemlidir ve bazı vakalarda primer tümör çok küçük olduğu için papiller karsinomun prezentasyon semptomu olabilir. Bunlar 1 cm'den küçük olduklarında genellikle mikrokarsinom olarak adlandırılırlar. Tersine, foliküler formda, hematojen metastazlar daha sıktır ve esas olarak akciğerleri ve kemikleri etkiler. Hurthle hücreli karsinom foliküler kökenlidir, hücrelerin en az %75'i Hurthle hücresidir ve kapsüller ve/veya vasküler invazyona sahiptir. Hurthle hücresi sitolojik olarak bol miktarda eozinofilik, granüler sitoplazmaya ve belirgin bir nükleolusa sahip büyük bir hiperkromatik nükleusa sahip büyük bir hücre olarak karakterize edilir. Sitoplazmik granülarite çok sayıda mitokondrinin varlığına bağlıdır. Hurthle hücreli karsinom radyoyodine karşı zayıf dirençlidir; kemoterapi ve radyasyona zayıf yanıt verir. Hurthle hücreli karsinomun yaygın foliküler karsinomdan daha agresif olduğuna inanılmaktadır. Tiroidde özellikle yüksek oranda Se bulunduğundan ve bu bezde önemli bir rol oynadığından, Se'nin tiroid kanseri insidansı ile ilişkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Cabanillas et al., 2016; Ernaga Lorea et al., 2018; Prete et al., 2020).

Yeterli Se beslenmesi tiroid hormonlarının (THs) sentezini ve metabolizmasını destekler ve tiroid bezini OS'yi artıran iyodüre aşırı

maruz kalmaktan kaynaklanan hasardan korur. Bu nedenle Se, tiroid metabolizmasında iyottan sonra en önemli ikinci element olarak kabul edilir ve farklı antioksidan selenoproteinlerin bir parçasını oluşturarak faydalı bir rol oynar (Rua et al., 2023; Zimmermann & Köhrle, 2002).

İnsan vücudunda, yapılarında en az bir selenosistein (Sec) amino asidi bulunan 25 farklı selenoprotein vardır. Sec birleştirme verimliliğindeki farklılıklar, selenyum eksikliği altında bir "selenoprotein hiyerarşisine" yol açar: Sec birleştirme verimliliği daha yüksek olan proteinler, daha yüklü Sec-spesifik (Sec-tRNASec) kullanır ve daha hızlı sentezlenir (Hariharan & Dharmaraj, 2020; Ojeda, Carreras, Sobrino, Murillo, & Nogales, 2017; Rua et al., 2023). Üzerinde çalışılmış selenoproteinler antioksidan özelliklere sahiptir (glutatyon peroksidaz (GPx) ailesi gibi), redoks düzenlemesinde rol oynar (tiyoredoksin redüktaz (TXNRD) ailesi gibi) veya serum Se'yi selenoprotein P (SELENOP) olarak dokulara taşır. Ancak büyüme, gelişme ve hücre farklılaşmasının düzenleyicileri, protein biyosentezinin kalite kontrolü, spesifik olmayan bağışıklık tepkilerinin inhibitörleri, enflamatuar tepkilerin nötrleştiricileri veya antiapoptotik işlev gibi başka biyolojik işlevleri de vardır. Bu selenoproteinlerin çoğu tiroid bezinde ifade edilir ve TH'lerin oluşumu ve düzenlenmesi (iyodotironin deiyodinazlar (DIO) ailesi) ve bezin korunmasıyla bağlantılı redoks süreçleri (GPx ve TXNRD) (GPx ve TXNRD) gibi farklı süreçlerde yer alır (Köhrle, Jakob, Contempré, & Dumont, 2005; Ojeda et al., 2017; Rua et al., 2023). Bu selenoproteinler tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tiroid uyarıcı hormonun (TSH) doğru çalışması için gereklidir. TSH, TH'lerin biyosentezinin ana düzenleyicisidir, çünkü tiroisitlerdeki TSH-reseptörü boyunca karmaşık bir sinyal ağını aktive eder ve sonunda T3 ve T4 hormonlarını oluşturur (Şekil 1) (Rua et al., 2023). Ayrıca TSH, reseptörü aracılığıyla GPx1, GPx3 ve TXNRD1'in ifadesini açıkça artırdığı için selenoproteinlerin düzenlenmesinde rol oynar. Bu sinyal yolu aynı zamanda tiroisitler içinde DIO1 (ve insanda DIO2) ifadesini ve H₂O₂ üretimini de uyarır (Köhrle et al., 2005; Mullur, Liu, & Brent, 2014; Santos, Neves, Melo, & Soares, 2018).



Şekil 1: Tirositler tarafından tiroid hormonlarının sentezinin şematik mekanizması ve bu süreçte yer alan ana selenoproteinler (Rua et al., 2023)

TH'ler gelişim, büyüme, termojenez ve enerji metabolizması gibi önemli fizyolojik süreçlere aracılık etmenin yanı sıra yağ asidi, kolesterol ve karbonhidrat homeostazını düzenler. TH'lerin sentezi, oksidatif bir ajan olarak H₂O₂'ye ihtiyaç duyan birkaç redoks reaksiyonunu kapsayan karmaşık, çok adımlı bir süreçtir. THs sentezi, tiroglobulinin spesifik tirozin kalıntılarının oksidatif iyodinasyonunu gerektirir. Bu süreç, kolloid içinde oksidasyon için uygun miktarda H₂O₂ gerektiren tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 1). Bu nedenle THs sentezi H₂O₂ üretimine ihtiyaç duyar. Ancak bu durum tirosit için bir dezavantajdır, çünkü kolloiddeki bu büyük miktarda H₂O₂ tirositin apikal membranını geçebilir ve hücre içinde birikerek OS hasarına yol açabilir (Arrojo, Fonseca, Werneck-de-Castro, & Bianco, 2013; Mullur et al., 2014).

Belirtildiği gibi GPx'ler, tiroid foliküllerini TH'lerin sentezi sırasında üretilen aşırı H₂O₂'den korur. Sitotoksik ROS esas olarak H₂O₂, iyodür ve hem demiri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak TPO'nun aktivasyonunu takiben tiroid foliküllerinde üretilir. Bu selenoproteinlerin H₂O₂ ile ilişkili rolünün tiroid için temel olduğu gösterilmiştir, çünkü şiddetli Se eksikliğinde GPx aktivitesinin eksikliği tiroid bezinde oksidatif hasara neden olarak tiroid hasarına ve fibrozise yol açar. İnsan tiroid foliküllerinin düşük dozlarda (10 nM) bile Se

(sodyum selenit) ile ön inkübasyonunun GPx aktivitesini artırdığı ve yüksek dozlarda H₂O₂, iyodür veya TGF- β ile indüklenen hücre ölümünü azalttığı da gösterilmiştir (Drutel, Archambeaud, & Caron, 2013; Liu, Huang, Zeng, & Sun, 2013; Rua et al., 2023).

TXNRD'ler ayrıca tiroid metabolizmasında önemli bir rol oynar ve tiyoredoksin (Trx) ve NADPH ile birlikte neredeyse tüm canlı hücrelerde ortak olan tiyoredoksin sistemini oluşturur. Bu sistem, indirgenmiş hücre içi redoks ortamını, hücre çoğalmasını ve büyümesini, oksidatif strese karşı savunmayı veya apoptozun kontrolünü kontrol etmek için çok önemli olan tiyol bağımlı tiyol-disülfür değişim reaksiyonlarında işlev görür. Ayrıca, bu sistem DNA sentezi için deoksiribonükleotidlerin sentezine katılır ve kanserden korunmada rol oynar. İki ana tiyoredoksin redüktaz, sitozolik ve nükleer bir form olan tiyoredoksin redüktaz 1 (TXNRD1) ve sadece mitokondriyal bir form olarak bulunan tiyoredoksin redüktaz 2'dir (TXNRD2). TXNRD'ler tiroid hücrelerinde yüksek oranda ifade edilir (Arnér & Holmgren, 2006; Lincoln et al., 2010).

Spesifik olarak, tip 1 ve 2 deiyodinazlar (DIO1 ve DIO2) TH'leri aktive ederken, tip 3 deiyodinazlar (DIO3) hem tetraiyodotironini (T₄) hem de 3,5,3' -triiyodotironini (T₃) inaktive eder. DIO1 esas olarak karaciğer, böbrek ve tiroide bulunur. İnsanlarda dolaşımdaki T₃'ün çoğu, DIO1'in etkisiyle T₄'ün T₃'e dönüştürülmesinden elde edilir. DIO1'in aksine, DIO2'nin birincil işlevinin hücre içi ihtiyaçları karşılamak için çekirdeğe T₃ sağlamak olduğuna inanılmaktadır, çünkü kas, beyin, kalp, kemik ve kahverengi yağ dokusunda görülen hücre altı yerleşimli bir selenoproteindir (Bianco & da Conceição, 2018). DIO2, gelişmekte olan dokularda ve yetişkin beyninde T₃ içeriğinin belirlenmesinde ve kahverengi yağ dokusunda adaptif termojenez sürecinin desteklenmesinde önemlidir. Özellikle DIO2, hipofiz bezi ve hipotalamusta T₄ aracılı negatif geri beslemede birincil rol oynar; burada T₄ sırasıyla tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) ekspresyonunu inhibe eder. DIO3, T₄'ün ters triiyodotironine (rT₃) deiyodinasyonunu katalize ederek ve T₃'ü 3,3'diiyodotironine (T₂) dönüştürerek hareket eden

TH'lerin fizyolojik inaktivatörüdür. Bu enzim TH'lerin lokal homoeostazını kontrol eder ve dokuları bunların fazlalığından korur (Williams & Bassett, 2011). Deiodinazlar, tiroid bezinde selenyum biriktirme ve/veya yeniden dağıtma sisteminin varlığı sayesinde selenyum eksikliği durumlarında hiyerarşide özel bir yer işgal ediyor gibi görünmektedir. İlk hücre kültürü ve hayvan deneysel çalışmaları, yeterli besinsel selenyum tedarikinin gelişim sırasında ve yetişkin organizmada fonksiyonel deiyodinazların ekspresyonunu sınırladığını göstermiştir. Bununla birlikte, tiroid hormonlarının deiyodinatif dönüşümü, bol miktarda metabolik ara ürün (örneğin karbonhidrat, yağ asidi, aminoasit veya proteinler) üzerinde etkili olan enzimatik yolların aksine, yalnızca minimum miktarda aktif enzim gerektirir. Bu, temel eser element selenyumun yetersiz alımının başlangıçta bozulmuş deiyodinaz aktivitesi olarak ortaya çıkmamasının, daha ziyade daha yüksek substrat konsantrasyonlarında hareket eden daha bol selenoenzimler tarafından katalize edilen metabolik yolları etkilemesinin nedenlerinden biri olabilir. Bunlar arasında hücrel redoks kontrolünde yer alan GPx'ler ve TXNRD, birkaç endoplazmatik retikulumla ilişkili selenoprotein ve selenoprotein N (SELENON) bulunur ve bunların tümü protein biyosentezine katkıda bulunur veya hücrelerin ve dokuların yapısal bileşenlerini temsil eder (AIRasheed, AlAnzi, AlShalhoub, Abanmy, & Bakheet, 2019; Williams & Bassett, 2011). DIO'ların aktivitesi için az miktarda Se gerekli olmasına rağmen, bu besinin eksikliği THs sentezini azaltır ve tiroid fonksiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. THs üretiminin azalması, negatif geri beslemenin kontrol edilememesi nedeniyle TRH-TSH-THs ekseninin uyarılmasına yol açarak TSH üretimini artırır (Knezevic, Starchl, Tmava Berisha, & Amrein, 2020; Rua et al., 2023).

Son olarak, SELENON'un yanı sıra selenoprotein P, K, S (sırasıyla SELENOP, SELENOK ve SELENOS) dahil olmak üzere diğer selenoproteinler tiroisitlerde aktif olarak salgılanır. SELENOP, TSH yokluğunda tiroisitleri kolloiddeki H₂O₂'den korumak için GPx3 ile birlikte aktif olarak salgılanırken, selenoproteinlerin geri kalanı endoplazmatik retikulum içinde kalite kontrol yollarında yer alır. Bu

koruyucu selenoproteinlerin biyosentezi temel olarak genotip, Se mevcudiyeti ve inflamatuvar sitokinlerden etkilenir (Minnetti et al., 2022; Winther, Rayman, Bonnema, & Hegedüs, 2020).

2. SELENYUM VE TİROİD KANSERİ

Genel olarak, bulgular düşük Se konsantrasyonları ile tiroid kanseri gelişimi arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Kucharzewski ve arkadaşları tiroid kanserli bir grup hastada (n = 21) tam kan Se konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre (0,71 µg/g, p < 0,01) önemli ölçüde daha düşük (0,57 µg/g) olduğunu bulmuştur. Araştırmada yer alan kanserin histolojik türlerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır (Kucharzewski, Braziewicz, Majewska, & Gózd, 2003).

Moncayo ve ark. tiroid ilacı kullanan benign ve malign tiroid patolojileri olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, serum Se düzeylerinin papiller (n = 73) (0.080 ± 0.020 µg/ml) ve foliküler (n = 42) (0.077 ± 0.021 µg/ml) karsinomlu hastalarda kontrol grubuna (0.091 ± 0.021 µg/ml) göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla p = 0.015 ve p = 0.031) (Moncayo et al., 2008).

Öte yandan Przybylik-Mazurek ve ark. papiller karsinomlu hastaların (n = 25) ve foliküler karsinomlu hastaların (n = 13) serumunda Se düzeylerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik bulamadılar. Aynı bulgu glutatyon peroksidaz 3 (GPx3) aktivitesi için de rapor edilmiştir. Tümörlere ameliyattan sonra rutin olarak histolojik olarak teşhis edilmiştir. Ameliyat ile bu çalışma incelemesi arasındaki gecikme süresi 8 ila 120 ay arasında değişmekte olup ortalama ± SD: 42,9 ± 25,3 ay olarak belirtilmiştir. Kanserli hastalar tiroid ilacı almışlardır (Przybylik-Mazurek, Zagrodzki, Kuźniarz-Rymarz, & Hubalewska-Dydejczyk, 2011).

Daha sonra 2013 yılında Jonklaas ve ark. tiroid kanseri veya nodüler hastalık şüphesi nedeniyle tiroidektomi endikasyonu olan bir grup ötiroid hastayı içeren bir çalışma yürütmüştür. Kohorttan 48 hastada diferansiye tiroid karsinomu ve 17'sinde benign tiroid

patolojisine sahip olduğu belirtilmiştir. Diferansiye tiroid karsinomlu hastaların 33'ünde papiller karsinom olduğu rapor edilmiştir. Kan örnekleri tiroidektomiden iki ila dört hafta önce alınmıştır. Son analizde, Se konsantrasyonları tiroid kanseri hastalarında anlamlı derecede düşük olmasa da hastalığın evresi ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir ($p = 0,011$) (Jonklaas, Danielsen, & Wang, 2013).

2017 yılında Baltacı ve ark. tiroid kanseri (papiller karsinom) olan hastalarda ($n = 30$) tiroidektomi öncesi, hemen sonrası ve on beş gün sonra serum Se seviyelerindeki değişiklikleri incelemek için bir çalışma yürüttüler. Ayrıca postoperatif dönemde tüm deneklerden tiroid dokusu örnekleri alınmıştır. Serum Se seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında ameliyattan önce ve hemen sonra anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p < 0.05$). On beş gün sonra Se seviyeleri kontrol grubundakilere benzer olduğu belirtilmiştir. Ameliyat sonrası tiroid Se seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Yazarlara göre aynı hastaların serumlarında daha az Se bulunması, Se'nin tiroide aşırı tutulduğunu ve bu mineral seviyelerindeki değişikliklerin tiroid kanseri patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Baltacı, Dundar, Aksoy, & Mogulkoc, 2017).

SONUÇ

Se ve selenoproteinler tiroid kanserinin gelişiminde önemli rol oynar. Oksidatif stresin kanser oluşumunda ve tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı genel olarak kabul edilmektedir. Çoğu çalışma, Se eksikliği ile tiroid kanseri gelişimi arasında bir ilişkinin yanı sıra, farklı tiroid kanseri türlerinde çeşitli selenoproteinlerin ekspresyonunda ve aktivitesinde önemli değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Her ne kadar Se takviyesi teorik olarak kansere karşı faydalı olsa da, pratikte çalışmalar esas olarak metodolojik sınırlamalar nedeniyle kesin değildir. Bu konuda ve özellikle tiroid kanserine yönelik literatür de oldukça azdır. Bununla birlikte, Se bileşenleri halihazırda tiroid kanseriyle mücadelede terapötik stratejinin bir parçası haline gelmiştir. Yakın gelecekte bu bileşenlerin etki mekanizmaları

hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması ve bunların tiroid kanserinin önlenmesi ve tedavisinde kullanımının geliştirilmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- AlRasheed, M. M., AlAnzi, A., AlShalhoub, R., Abanmy, N., & Bakheet, D. (2019). A study of the role of DIO1 and DIO2 polymorphism in thyroid cancer and drug response to therapy in the Saudi population. *Saudi Pharm J*, 27(6), 841-845. doi:10.1016/j.jsps.2019.05.005
- Arnér, E. S., & Holmgren, A. (2006). The thioredoxin system in cancer. *Semin Cancer Biol*, 16(6), 420-426. doi:10.1016/j.semcancer.2006.10.009
- Arrojo, E. D. R., Fonseca, T. L., Werneck-de-Castro, J. P., & Bianco, A. C. (2013). Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*, 1830(7), 3956-3964. doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.019
- Baltacı, A. K., Dundar, T. K., Aksoy, F., & Mogulkoc, R. (2017). Changes in the Serum Levels of Trace Elements Before and After the Operation in Thyroid Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res*, 175(1), 57-64. doi:10.1007/s12011-016-0768-2
- Bianco, A. C., & da Conceição, R. R. (2018). The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Methods Mol Biol*, 1801, 67-83. doi:10.1007/978-1-4939-7902-8_8
- Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. *Lancet*, 388(10061), 2783-2795. doi:10.1016/s0140-6736(16)30172-6
- Dickson, R. C., & Tomlinson, R. H. (1967). Selenium in blood and human tissues. *Clin Chim Acta*, 16(2), 311-321. doi:10.1016/0009-8981(67)90197-0
- Drutel, A., Archambeaud, F., & Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78(2), 155-164. doi:10.1111/cen.12066
- Ernaga Lorea, A., Migueliz Bermejo, I., Anda Apiñániz, E., Pineda Arribas, J., Toni García, M., Martínez de Esteban, J. P., & Insausti Serrano, A. M. (2018). Comparison of clinical characteristics of patients with follicular thyroid carcinoma and

- Hürthle cell carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 65(3), 136-142. doi:10.1016/j.endinu. 2017. 12.006
- Hariharan, S., & Dharmaraj, S. (2020). Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*, 28(3), 667-695. doi:10.1007/s10787-020-00690-x
- Jonklaas, J., Danielsen, M., & Wang, H. (2013). A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid*, 23(9), 1079-1086. doi:10.1089/thy.2012. 0548
- Knezevic, J., Starchl, C., Tmava Berisha, A., & Amrein, K. (2020). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*, 12(6). doi:10.3390/nu12061769
- Köhrle, J., Jakob, F., Contempré, B., & Dumont, J. E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*, 26(7), 944-984. doi:10.1210/er.2001-0034
- Kucharzewski, M., Braziewicz, J., Majewska, U., & Gózdź, S. (2003). Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res*, 93(1-3), 9-18. doi:10.1385/bter:93:1-3:9
- Lincoln, D. T., Al-Yatama, F., Mohammed, F. M. A., Al-Banaw, A. G., Al-Bader, M., Burge, M., Singal, P. K. (2010). Thioredoxin and thioredoxin reductase expression in thyroid cancer depends on tumour aggressiveness. *Anticancer Research*, 30(3), 767-776.
- Liu, Y., Huang, H., Zeng, J., & Sun, C. (2013). Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 13, 1153. doi:10.1186/1471-2458-13-1153
- Minnetti, M., Sada, V., Feola, T., Giannetta, E., Pozza, C., Gianfrilli, D., . . . Cozzolino, A. (2022). Selenium Supplementation in Pregnant Women with Autoimmune Thyroiditis: A Practical Approach. *Nutrients*, 14(11). doi:10.3390/nu14112234
- Moncayo, R., Kroiss, A., Oberwinkler, M., Karakolcu, F., Starzinger, M., Kapelari, K., Moncayo, H. (2008). The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in

- subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord*, 8, 2. doi:10.1186/1472-6823-8-2
- Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*, 94(2), 355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
- Ojeda, M. L., Carreras, O., Sobrino, P., Murillo, M. L., & Nogales, F. (2017). Biological implications of selenium in adolescent rats exposed to binge drinking: Oxidative, immunologic and apoptotic balance. *Toxicol Appl Pharmacol*, 329, 165-172. doi:10.1016/j.taap.2017.05.037
- Prete, A., Borges de Souza, P., Censi, S., Muzza, M., Nucci, N., & Sponziello, M. (2020). Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 102. doi:10.3389/fendo.2020.00102
- Przybylik-Mazurek, E., Zagrodzki, P., Kuźniarz-Rymarz, S., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2011). Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res*, 141(1-3), 65-75. doi:10.1007/s12011-010-8719-9
- Rua, R. M., Nogales, F., Carreras, O., & Ojeda, M. L. (2023). Selenium, selenoproteins and cancer of the thyroid. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 76, 127115. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127115
- Santos, L. R., Neves, C., Melo, M., & Soares, P. (2018). Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel)*, 8(4). doi:10.3390/diagnostics8040070
- Williams, G. R., & Bassett, J. H. (2011). Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J Endocrinol*, 209(3), 261-272. doi:10.1530/joe-10-0448
- Winther, K. H., Rayman, M. P., Bonnema, S. J., & Hegedüs, L. (2020). Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*, 16(3), 165-176. doi:10.1038/s41574-019-0311-6

- Zachara, B. A., Gromadzińska, J., Wasowicz, W., & Zbróg, Z. (2006). Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review. *Acta Biochim Pol*, 53(4), 663-677.
- Zimmermann, M. B., & Köhrle, J. (2002). The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*, 12(10), 867-878. doi:10.1089/105072502761016494

BÖLÜM 5

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKÖĞLU¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892603>

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye, a.turkoglu@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0928-8269

1. GİRİŞ VE TANIM

Renal hücreli karsinom (RCC) tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü temsil eder ve en yüksek oranda Batı ülkelerinde görülür (Capitanio et al., 2019; Ferlay et al., 2018). Renal hücreli karsinom böbrek içindeki en yaygın solid lezyondur ve tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. RCC'in %90'ı böbreğin parankiminden (primer böbrek tümörü), %5-10'u ise kalıs ve pelvis renalisten kaynaklanır. Parankimden gelişen primer böbrek tümörleri benign ve malign olarak ikiye ayrılır.

1.1 BENİGN RENAL TÜMÖRLER

- Basit kistler
- Onkositom
- Anjiomyolipoma
- Renal adenoma
- Leimyolipom
- Metanefrik adenom

Renal Kistler

En sık rastlanan benign renal lezyonlardır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, HT, böbrek yetmezliği ile görülme sıklığı artar. Asemptomatik kitlelerin %70'ini oluştururlar. Malignite riski, edinsel kistik hastalıklar (von Hippel-Lindau ve tubero skleroz) birlikteliğinde fazladır.

Tanı: Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MRI) inceleme yapılabilir.

Renal Kistlerin Bosniak Sınıflandırması

Bosniak sınıflaması	Özellikler	Takip ve tedavi
I	Septa, kalsifikasyon veya solid komponentler içermeyen ince duvarlı basit benign kistler, kontrast tutulumu göstermezler.	İyi huyludur takip edilebilirler
II	Birkaç saç çizgisi inceliğinde septa içerebilen iyi huylu kist. Duvarda veya septada ince kalsifikasyon bulunabilir. Boyutu < 3 cm olan, kontrast tutmayan, büyümeyen, keskin kenarlı lezyonlar.	İyi huyludur takip edilebilirler
IIF	Bunlar daha çok ince septa içerebilir. İnce bir septum veya duvarında minimal kontrast tutulum olabilir. Septa veya duvarda minimal kalınlaşma gözlenebilir. Kist, kontrast tutulumu olmaksızın nodüler ve kalın olabilen kalsifikasyon içerebilir. Kontrast tutan yumuşak doku elemanları yok. Bu kategori ayrıca tamamen intrarenal, kontrast tutmayan > 3 cm renal lezyonları içerir. Genel olarak sınırları iyidir.	5 yıla kadar takip. Bazıları maligndir.
III	Kalınlaşmış düzensiz duvarları veya kontrastlanma ile septaları olan belirsiz kistik kitlelerdir.	Cerrahi veya aktif izlem yapılabilir. %50'den fazlası maligndir.
IV	Kontrast tutan yumuşak doku bileşenleri içeren, açıkçası solid görümlü malign kitlelerdir.	Cerrahi öncelikli tedavidir. Çoğu maligndir.

Onkositoma

Solid böbrek tümörlerinin %3-7'sini, ayrıca < 4 cm altı böbrek tümörlerinin ise % 18'ini oluşturur. İnce, granüle, üniform eozinofilik sitoplazmalı iyi diferansiye hücrelerden (onkositler) oluşur.

Böbrek dışında tükürük bezi, tiroid, paratiroid ve adrenal glandlarda yerleşebilirler. Genelde unilateral ve tektir. Erkeklerde 2 kat daha fazladır. Görüntüleme ile (BT, MRG) tanısal doğruluğu sınırlıdır ve histopatoloji tek güvenilir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir (Bhatt et al., 2015; Moch et al., 2016).

Makroskopi; Bronz veya açık kahverengi, homojen, psödokapsülle düzgün sınırlı ve ortasında tipik uydu skar mevcuttur. Anjiyografi belirtileri-düşük prediktivite değerindedir. Tümör arteriollerinin “bisiklet tekeri” görüntüsü, kapsülün “parlak kenar” belirtisi, tanıya yardımcıdır. RCC'den klinik ve radyolojik olarak ayıramaz. Şüphelenilen olgularda preoperatif perkütan biyopsisi alınabilir.

Renal onkositom için standart tedavi, diğer renal tümörlerinkine benzerdir. Parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) ile cerrahi eksizyon ve ardından histopatolojik doğrulama gerekir.

Angiomyolipom (AML)

Sporadik olarak veya tüberoskleroz kompleksinin bir parçası olarak ortaya çıkabilen benign bir mezenkimal tümördür (Bhatt et al., 2016). Klasik AML'lar tamamen benigndir (Nese et al., 2011).

Histolojik bileşenleri: Kalın duvarlı anevrizmal kan damarları, düz kas, olgun yağ hücreleri içerebilir. K/E: 4/1, AML %20-30 tüberoskleroz (TS) ile birlikte

Tüberoskleroz (TS): Ailevi, sebace adenom, zeka geriliği ve epilepsi sıklığıdır. TS hastaların yaklaşık %50'sinde; genç yaşta, çift taraflı ve semptomatik AML + TS ile birlikte olmayanlarda tek taraflı ve büyüktürler.

En sık spontan perirenal hemorojiye neden olan renal kitle AML'dir (%25).

Radyoloji ile tanı konulabilen bir benign tümör

USG: Tipik hiperekojen lezyon (yüksek yağ içeriği)

BT: < -20 HU patognomoniktir.

USG - Hiperekojen ise BT'de yağ => AML

MRI: Yüksek yağ içeriği tanı koydurur

Ancak yağdan fakir AML'da tanısal görüntüleme bu lezyonları güvenilir bir şekilde tanımlayabilir.

AML Tedavisi:

Aktif izleme çoğu AML için en uygun seçenektir (%48). AML'ların ana komplikasyonu, yaşamı tehdit edebilen retroperitona veya toplayıcı sisteme spontan kanamadır. Kanama için majör risk faktörleri tümör boyutu, anjiyojenik bileşenin derecesi ve tüberoskleroz varlığıdır (Nelson & Sanda, 2002; Ramon et al., 2009). Tümör boyutu, semptom varlığı ve hasta faktörlerine göre (gebelik çağı, acile ulaşım) tedavi gerekir.

<4 cm lezyonlar da yıllık BT veya USG takip

>4 cm asemptomatik/hafif ise 6 ayda bir USG

>4 cm şiddetli semptomatik kanama, ağrı varsa böbrek koruyucu cerrahi/arter embolizasyonu

Akut hemoroji de ilk tercih arteriyel embolizasyon

Metanefrik adenom

Renal kortikal adenom

Multiloküler kistik Nefroma

1.2. MALİGN RENAL TÜMÖRLER

- Renal hücreli kanser (RCC)
- Toplayıcı sistem tümörleri (Uretelyal)

- Sarkomlar
- Wilms tümörü
- Lenfoma
- Lösemi
- Metastazlar

Renal Hücreli Karsinom (RCC)

Renal hücreli karsinom en sık rastlanan solid malign lezyondur. Böbrek malignitelerinin %90'ı RCC'lerden oluşur. Ortalama tanı: 60-70 yaş, E/K: 3/2. Çocukluk çağında nadir, gençlerde cerrahi tedaviye daha iyi yanıt verirler. Son iki dekatta dünya çapında yıllık %2 insidans artışı görülür.

Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'ünü temsil eder ve en yüksek oranda Batı ülkelerinde görülür (Capitanio et al., 2019; Ferlay et al., 2018). Renal hücreli karsinom böbrek içindeki en yaygın solid lezyondur ve tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Spesifik histopatolojik ve genetik özelliklere sahip farklı RCC alt tiplerini içerir (Moch et al., 2016). Erkeklerde kadınlara göre 1.5 fazla görülür ve yaşlı popülasyonda bu oran daha yüksektir (Capitanio et al., 2019; Tahbaz et al., 2018).

Etyoloji

- Sigara (hastaların % 50 si sigara içicileridir)
- Obezite
- Hipertansiyon
- Sedanter yaşam ?
- Mesleksel maruziyet (metal, kimyasal, lastik, kurşun, asbest ve kadmiyum, aromatik hidrokarbonlar)
- Radyasyon
- Diyet (yüksek yağ/protein ve az meyve/sebze) ?
- Alkol ?

Patoloji ve Histolojik Tanı

Renal hücreli karsinom 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında tanımlanan geniş bir histopatolojik yelpaze içerir. Üç ana RCC tipi vardır: Berrak Hücreli-clear cell (ccRCC), papiller (pRCC tip I ve II) ve kromofob (chRCC). RCC tip sınıflandırması sitogenetik ve genetik analizlerle doğrulanmıştır. Histolojik tanı RCC tipinin yanı sıra; nükleer derece, sarkomatoid özellikler, vasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu ve peri-renal yağ, pT ve hatta pN kategorilerinin değerlendirilmesidir. Dört kademeli WHO/ ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) derecelendirme sistemi Fuhrman derecelendirme sisteminin yerini almıştır (Moch et al., 2016).

Renal hücreli karsinom, proksimal kıvrımlı tubullerdende kaynaklanır. Kromofob ve toplayıcı kanal alt tipleri nefronun daha distalinden köken alır. RCC genelde unilateral ve unifokaldır (Bilateral %2-4). Papiller ve ailesel RCC multisentrik (%10-20).

Fuhrman Gradeleme: Nükleer boyut, şekil ve nükleol özelliklerine göre prognozda önemlidir ve sadece ccRCC tipi için kullanılan bir sınıflamadır.

Patolojik Tipler

- Renal hücreli kanser (RCC)
 - ✓ Berrak hücreli-Clear Cell Ca (ccRCC) %80-90
 - ✓ Papiller RCC-%10-15 (Papiller tip I, Papiller tip II)
 - ✓ Kromofob RCC-%3-5
- Toplayıcı kanal karsinom (Bellini kanal)-<%1
- Renal medüller karsinom nadir
- Sınıflandırılmayan RCC-%1-3
- Xp11.2 translokasyon/TFE3 gen füzyon RCC-nadir
- Post nöroblastoma RCC, nadir
- Müsinöz hücreli karsinom, nadir

Şeffaf hücreli RCC

Genel olarak, berrak hücreli RCC(ccRCC) iyi sınırlıdır ve genellikle bir kapsül yoktur. Kesilen yüzey altın sarısı, hemoroji ve nekrozla birlikte. Kromozom 3p kaybı ve VHL gen (3p25) mutasyonları sıklıkla bulunur. En kötü prognoz sahip (papiller&kromofob göre) RCC tipidir. Fuhrman derecelendirme sistemi sadece cc RCC'in patolojik derecelendirme sisteminde kullanılır.

Papiller RCC

Klinik ve biyolojik olarak farklı 2 alt tipi mevcuttur. Son dönem böbrek yetmezliği ve edinsel kistik hastalığa birliktelik sıktır. Tip 1 papiller RCC (pRCC Tip I) en sık izlenir. Psödokapsül ve psödonekrotik değişiklikler izlenebilir. Koyu sarı renk, daha sıklıkla ekzofitik, ekstrarenal büyüme, düşük dereceli ve düşük malignite potansiyeli. Tip I pRCC'in prognozu tip II pRCC'e göre daha iyi kabul edilir.

Tip 2 papiller RCC (pRCC Tip II) daha agresiftir. Ailesel leiomyomatozis ile birlikte sık görülür. Onkositik tip, Kromozom 7 ve 17 trizomisi, Y kromozom kaybı sıktır. Şeffaf hücreden daha iyi prognoza sahiptir.

Kromofob RCC (chRCC)

Uçuk ten rengi, nispeten homojen ve sert, iyi sınırlı, kapsülsüz bir kitledir. Multiple kromozom kaybı 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21. sıktır. Patolojik tanıda onkositoma ile ayrımı önemlidir. RCC'in nadir görülen tipleridir.

Toplayıcı sistem karsinom(Bellini kanal)

Tanıda %40 metastatiktir. Hedef tedavilere yanıt kötüdür.

Renal Medüller karsinom (RMK)

Renal medüller karsinom en agresif RCC tiplerinden biridir. Genç-erişkinler, orak hücreli anemili hastalarda sıktır. Tanıda anında metastaz %67'dir.

2. KLİNİK

Çoğu böbrek kitlesi metastatik olana kadar asemptomatiktir. RCC'lerin %50 insidental rastlanır. Klinik; lokal tümör büyümesi, hemoroji, metastazlar ve paraneoplastik sendromlar bağlı klasik triad (%6-10) görülür. Gros hematüri, flank ağrısı, palpabl kitle klasik tiradıdır. Paraneoplastik sendrom %30 oranında görülür.

Paraneoplastik Sendromlar

- Hipertansiyon
- Kaşeksi, kilo kaybı
- Ateş
- Nöropati
- Amiloidoz
- Sedimentasyon yüksekliği
- Anemi
- Anormal hepatik fonksiyon (Stauffer sendromu)
- Hiperkalsemi
- Polistemi

3. TANI

Fizik muayenenin tanı değeri düşüktür. Palpe edilebilen abdominal kitle, palpe edilebilen servikal lenfadenopati, venöz tutulumu düşündüren azalmayan varikozel ve bilateral alt ekstremitte ödemi. Yan ağrısı, görünür hematüri ve palpabl abdominal kitleden oluşan klasik triadı nadirdir (%6-10)

RCC'lerin çoğu, çeşitli nonspesifik semptomlar ve diğer abdominal hastalıkları araştıran noninvaziv görüntülemeler ile tesadüfen saptanır. Paraneoplastik sendromlar, semptomatik RCC'li hastaların yaklaşık %30'unda bulunur (Sacco et al., 2009). Bazı semptomatik hastalar, kemik ağrısı veya inatçı öksürük gibi metastatik hastalığın neden olduğu semptomlarla başvurabilir.

3.1. Laboratuvar

Kreatinin, GFR, Hemogram, Eritrosit sedimentasyon hızı, Karaciğer fonksiyon, ALP, LDH, Serum düzeltilmiş Ca, Koagülasyon testi, TİT, İdrar sitolojisi (üretelilyal tm ayrımı)

1.2.Görüntüleme Yöntemleri (Radyoloji)

- USG
- BT
- MRI
- Anjiyografi
- Renal sintigrafi
- Kontrastlı USG
- IVP

Kontrast varlığı: Solid renal kitlelerde malign lezyonları ayırt etmek için en önemli kriter kontrast varlığıdır. Geleneksel olarak USG, BT ve MRI, renal kitleleri tespit etmek ve karakterize etmek için kullanılır. Çoğu renal kitle, yalnızca görüntüleme ile doğru bir şekilde teşhis edilir. Sensitivite (tm <3 cm) böbrek tümörlerinde tanı koymada; IVP: %67, USG: %79, BT: %94

3.2.1. Ultrasonografi (USG)

- Non-invaziv bir yöntem
- Renal hücreli kanser için spesifik bir USG bulgusu yok
- Sensitivitesi %80 civarında
- Ana kısıtlama ufak tümörlerde (<1,5 cm)
- Özellikle evrelemede yetersiz
- Böbrek kistlerini tanımlamada %98 doğruluk oranı vardır

3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

- Böbrek tümörlerin tanısında ve evrelemede altın standart
- Doğruluk oranı diğer yöntemlere göre çok yüksek
- Sensitivite ve spesifitesi %95'ler civarında

- Ufak tümörlerin tanısında da aynı derecede doğruluk oranlarına sahip.

- BT görüntülemeye, kontrast uygulamadan önce ve sonra Hounsfield birimlerinin (HU) karşılaştırılmasıyla renal kitlelerdeki artış belirlenir. Solid tümörlerde on beş HU veya daha fazla bir değişiklik, kontrastlanmayı ve dolayısıyla canlı tümör varlığını gösterir (Israel & Bosniak, 2008).

Abdominal BT aşağıdaki konularda bilgi sağlar (Yamashita et al., 1989)

- Kontralateral böbreğin işlevi ve morfolojisi
- Primer tümör uzantısı
- Venöz tutulum
- Bölgesel lenf nodlarının büyümesi
- Adrenal bezlerin ve diğer solid organların durumu

Toraks BT'si toraks evrelemesi için doğru sonuç verir (Heidenreich & Ravery, 2004; Sheth et al., 2001)

3.2.3. Magnetik rezonans inceleme (MRI)

- Böbrek tümörlerinde vasküler yayılımın belirlenmesinde en etkili radyolojik görüntüleme yöntemi.

- MRI, BT'de yeterince tanımlanamayan vena cava inferior (VCI) tümör trombusünün venöz tutulumu hakkında ek bilgi sağlayabilir

- MRI, intravenöz BT kontrast maddesine alerjisi olan hastalarda ve böbrek yetmezliğine sahip olmayan gebeliklerde endikedir

- Kompleks böbrek kistlerinin (Bosniak IIF-III) teşhisi için MRG tercih edilebilir (Hallscheidt et al., 2005)

3.2.3. İntravenöz pyelografi (İVP)

Artık eskisi kadar sık başvurulmuş görüntüleme yöntemi değil, tanıyı kanıtlamak için ilave radyolojik tetkiklere ihtiyaç vardır. İVP'de normal bulgular olması renal kitle varlığını ekarte etmez.

Metastaz bulguları varlığında;

- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer tomografisi (Akciğer grafisine ek olarak)
- Beyin tomografisi
- Kemik sintigrafisi
- İdeal BT Özellikleri (Spiral ince kesit BT, 3-5 mm'lik kesitler, pre ve post kontrast görüntü, nefrogram fazı önemli, IV kontrast enjeksiyonu sonrası >15 HU: RCC , <-20 HU alanları olan (yağ): AML)
- MRI (BT kontrast madde allerjisi & gebeler tercih edilir, V. Cava İnfüz tükör trombusu daha iyi bilgi)
- Evreleme açısından Toraks BT ideal (En azından iyi bir AC grafisi gerekli)
- Asemptomatik hastalarda kemik sintigrafisi ve kranial BT önerilmez.

3.2.4. Renal Biyopsi

Perkütan renal tükör biyopsi kullanımı giderek artmakta;

- Radyolojik olarak belirsiz renal kitlelerde histolojik tanı için (renal apse, metastatik hastalıklar, renal lenfoma)
- Küçük kitlelerin aktif izlem adayları olan hastalarda
- Ablatif tedavi planlanan küçük renal kitlelerin tedavi öncesi histoloji elde etmek için
- Metastatik hastalıkta en uygun hedefe yönelik tedavi seçiminde

Sadece konservatif tedavi (takipli bekleme) düşünölebilecek komorbid ve zayıf hastalar, abdominal göröntülemenin tanısal doğruluğunun yüksek olması nedeniyle cerrahi planlanan renal kitleli hastalar ve kistik renal kitlelerin kalın iğne biyopsilerinin tanısal verimi ve doğruluğu daha düşüktür olduğu için solid kitle paterni (Bosniak IV kistleri) olmadıkça böbrek biyopsisi önerilmemektedir (Marconi et al., 2016; Richard et al., 2015).

Metastaz

- Tanı anında %30 metastatik
- Akciğer %50
- Lenf nodu %35
- Karaciğer %30
- Kemik %30
- Adrenal %5
- Karşı böbrek %1-2

TNM Evrelemesi

T-Primer Tümör

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör kanıtı yok

T1 Tümör en büyük boyutu < 7 cm veya daha az, böbrekle sınırlı

T1a Tümör < 4 cm yada daha az

T1b Tümör > 4 cm ama < 7 cm

T2 Tümör > 7 cm en büyük boyutu, böbrekle sınırlı

T2a Tümör > 7 cm ama < 10 cm

T2b Tümörler > 10 cm, böbrekle sınırlı

T3 Tümör majör venlere veya perinefrik dokulara uzanıyor ancak ipsilateral adrenele beze ve Gerota fasyasının ötesine değil

T3a Tümör renal vene veya onun segmental dallarına yayılıyor veya pelvikalisijel sistemi invaze ediyor veya perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze ediyor, ancak Gerota fasyasının ötesine geçmiyor

T3b Tümör, diyaframın altındaki vena kavaya büyük ölçüde uzanıyor.

T3c Tümör diyaframın üzerinde vena cava'ya büyük ölçüde uzanır veya vena cava duvarını invaze eder

T4 Tümörün, Gerota fasyasının ötesine yayılması (ipsilateral adrenal beze

komşu uzanım dahil)			
N - Bölgesel Lenf Nodları			
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez			
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1 Bölgesel lenf nodlarında metastaz			
M- Uzak Metastaz			
M0 Uzak metastaz yok			
M1 Uzak metastaz			
pTNM evre gruplaması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

Böbrek tümörleri insidansı artmakla birlikte, insidantal ve erken yakalanma oranları artmıştır.

Sıklıkla sporadik görülse de ailesel RCC formları önemlidir (VHLgibi). Tanı ve evrelemede kontrastlı BT veya MRI kullanılır. Radyolojik tetkikler basit kist ve AML dışında kesin tanıda yetersiz kalmaktadır. Cerrahi tedavi ön plandadır. Perkütan biyopsi kullanımı giderek artmaktadır. Genel anlamda RCC, radyoterapi ve kemoterapiye dirençli ürogenital tümörlerdendir.

KISALTMALAR:

Renal hücreli karsinom (RCC)

Hipertansiyon (HT)

Ultrasonografi (USG),

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Manyetik Rezonans (MRI)

İntravenöz piyelografi (IVP)

Radikal Nefrektomi (RN)

Angiomyolipom (AML)

Tuberoskleroz (TS)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

Berrak hücreli-Clear cell RCC (ccRCC)

Papiller RCC (Papiller tip I, Papiller tip II) (pRCC)

Kromofob RCC (chRCC)

Renal Medüller karsinom (RMK)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Tam İdrar Tetkiki (TİT)

Hounsfield Ünitesi (HU)

KAYNAKLAR

- Bhatt, J. R., Richard, P. O., Kim, N. S., Finelli, A., Manickavachagam, K., Legere, L., Evans, A., Pei, Y., Sykes, J., & Jhaveri, K. (2016). Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs > 4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *European urology*, 70(1), 85-90.
- Bhatt, N. R., Davis, N. F., Flynn, R., McDermott, T., Thornhill, J., & Manecksha, R. P. (2015). Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Canadian Urological Association Journal*, 9(9-10), E709.
- Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., Gore, J. L., Sun, M., Wood, C., & Russo, P. (2019). Epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*, 75(1), 74-84.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer*, 103, 356-387.
- Hallscheidt, P. J., Fink, C., Haferkamp, A., Bock, M., Luburic, A., Zuna, I., Noeldge, G., & Kauffmann, G. (2005). Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *Journal of computer assisted tomography*, 29(1), 64-68.
- Heidenreich, A., & Ravery, V. (2004). Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*, 22, 307-315.
- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2008). Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 28(5), 1325-1338.
- Marconi, L., Dabestani, S., Lam, T. B., Hofmann, F., Stewart, F., Norrie, J., Bex, A., Bensalah, K., Canfield, S. E., & Hora, M. (2016). Systematic review and meta-analysis of diagnostic

- accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *European urology*, 69(4), 660-673.
- Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*, 70(1), 93-105.
- Nelson, C. P., & Sanda, M. G. (2002). Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*, 168(4 Part 1), 1315-1325.
- Nese, N., Martignoni, G., Fletcher, C. D., Gupta, R., Pan, C.-C., Kim, H., Ro, J. Y., Hwang, I. S., Sato, K., & Bonetti, F. (2011). Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *The American journal of surgical pathology*, 35(2), 161-176.
- Ramon, J., Rimon, U., Garniek, A., Golan, G., Bensaid, P., Kitrey, N. D., Nadu, A., & Dotan, Z. A. (2009). Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *European urology*, 55(5), 1155-1162.
- Richard, P. O., Jewett, M. A., Bhatt, J. R., Kachura, J. R., Evans, A. J., Zlotta, A. R., Hermanns, T., Juvet, T., & Finelli, A. (2015). Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *European urology*, 68(6), 1007-1013.
- Sacco, E., Pinto, F., Sasso, F., Racioppi, M., Gulino, G., Volpe, A., & Bassi, P. (2009). Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urologia internationalis*, 83(1), 1-11.
- Sheth, S., Scatarige, J. C., Horton, K. M., Corl, F. M., & Fishman, E. K. (2001). Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics*, 21(suppl_1), S237-S254.
- Tahbaz, R., Schmid, M., & Merseburger, A. S. (2018). Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Current opinion in urology*, 28(1), 62-79.

Yamashita, Y., Ariyoshi, A., & Sakamoto, K. (1989). The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. Nishinohon J Urol, 51, 777-781.

BÖLÜM 6

DOĞAL AFETLERDE HİPOTERMİ VE YÖNETİMİ

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN¹

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892611>

¹ Öğr.Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, Gümüşhane, emre.akan.29@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9810-1242

² Öğr.Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, Gümüşhane, htn_erkan@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0860-5747

GİRİŞ

Yaşam düzenini olumsuz yönde bozarak, mal ve can kayıplarına sebep olan çığ, sel, deprem ve tsunami gibi doğal afetlerin tüm canlı türleri üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Tüm dünyada afetlerin hem sıklığının hem de şiddetinin arttığı görülmekte bunun yanında gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmiş ülkelerin içinde ki daha yoksul kesimlerde doğal afetlerin daha yıkıcı etkileri olmaktadır (Çakmak et al., 2018). İnsanların soğuktan korunmak için barınak, kıyafet, ateş gibi önlemlere ihtiyacı vardır, doğal afetler sonrası barınak olarak kullandığımız evlerin yıkılması veya hasar görmesi, kıyafetlerimiz ve diğer tüm kişisel eşyalarımızın yok olması, tüm alt yapı sistemlerinin bozulması bütün korunma sistemimizi ortadan kaldırarak hipotermiye bunun sonucunda ölüme neden olabilmektedir (Oshiro et al., 2022).

Vücut sıcaklığımız 36°C-37,5°C arasında olması normal kabul edilmektedir. Cildimizde 32°C, sublingual bölgede 37°C, rektal bölgede 38°C ve karaciğerimizin iç kısımlarında 38,5°C'dir (Petrone et al., 2003). Hipotermi, 35°C'den düşük vücut iç sıcaklığının olması durumudur. Hipotermi açısından; yaşlılar, bebekler, madde bağımlıları, psikolojik hastalıklara sahip kimseler ve doğa sporları yapan kişiler daha fazla riske sahip olan gruptadırlar (Hekimoglu et al., 2021). Sanılanın aksine hipotermi sadece soğuk iklimlerde karşımıza çıkmıyor, tüm iklim koşullarında hipotermi ile karşılaşmamız olasıdır (Elbaz et al., 2008). Hipotermide ölüm, tipik olarak kalp yetmezliği gelişmesiyle beraber asistoli veya ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül kalp ritim bozukluklarının ortaya çıkmasıyla gelişir. Bu duruma yüksek ketakolamin seviyeleri, elektrolit bozuklukları ve kardiyak oksijen ihtiyacının karşılanamaması gibi faktörler neden olur (Tipton et al., 1999).

Doğal afetler sonrası felaketlerden kaçan kazazedeler genellikle ısıtıcı ve yakıt olmadan çadır gibi barınaklarda barınmak zorunda kalırlar. Bunun sonucu olarak birçok insanın soğuğa maruz kalarak hipotermi geçirmesi söz konusudur (Molnar, 1946). Deprem, çığ, sel ve tsunami felaketleri sonrasında hipoterminin önlenmesi ve tedavisi kritik

öneme sahiptir bu bölümde hipoterminin önlenmesi ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

1.VÜCUT ISI KAYBI YOLLARI

Isı kaybı vücudumuzda dört yolla gerçekleşmektedir:

- **Radyasyon:** Vücudun normal şartlarda ısı kaybına en çok neden olan yoldur. %55-65 oranda ısı kaybı bu yolla gerçekleşir. Kaybedilen enerji miktarı hareket halinde 2-5 kat yükselmektedir. Radyasyonla kaybedilen ısıнын artmasına neden olan diğer durumda çevre ısısının azalmasıdır (Eren et al.).
- **Konveksiyon:** Doğa koşullarında hipoterminin en çok karşılaşılan nedeni olan konveksiyon hava akış hızının artmasına bağlı olarak vücut ısısının kaybolmasına neden olmaktadır. Cildimizin üzerini kaplayan 4-8 mm kalınlığa sahip bir hava katmanı vardır ve bu hareketsizdir. Hareketsiz olması bu tabakanın vücudumuza bir izolasyon oluşturmasını sağlar. Rüzgarın bu tabakayı hareket ettirmesi ısı kaybını arttır (Eren et al.).
- **Kondüksiyon:** Vücudun kendinden daha soğuk bir iletkenle temas halinde olması sonucu ısıнын transfer edilmesidir. Suyun iletkenliğinin fazla olması ıslanma veya suya batma sonucu ısı kaybının 20-30 kat daha fazla olmasına neden olur. Beton veya taşa temas edilmesi durumunda ısı kaybı havaya göre 100 kat kadar artabilmektedir. %3-4 oranla ısı kayıpları bu şekilde gerçekleşir (Eren et al.).
- **Evaporasyon:** Buharlaşıma sonucu gerçekleşen ısı kaybıdır. Havaların sıcak olduğu dönemlerde terleme sonucu bu yolla ısı kaybı oranları %25'lere ulaşmaktadır. Soluk alma sırasında akciğerlerimize giden havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması içinde ısı kaybı olur (Eren et al.).

2.HİPOTERMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hava sıcaklığının düşük olması, rüzgâr ve nemli koşullar temel risk koşullarını oluşturur. Vücudumuz havada 24°C-28°C arasında,

suda ise 33°C-35°C arasında ısını koruyabilmektedir, daha düşük sıcaklıklarda ve rüzgârlı havalarda vücut ısını korumak için iç termoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi ve/veya fiziksel aktivitenin olması gerekmektedir. Islak elbiseler ve rüzgâr vücut soğumasını hızlandırır. Fiziksel olarak zayıf olmak, kas kütesinin az olması; ısı üretiminin azalmasına neden olarak hipotermi riskini arttırmaktadır (Turk, 2010).

Yaşlılar ve bebekler daha az fizyolojik rezerve sahip olduklarından ihtiyaç olması halinde ısı üretiminde yetersiz kalarak soğuğa karşı daha savunmasızdırlar. Yaşlı insanların diğer insanlara göre soğuk olmayan bir evde hareketsiz oturmaları onları hipotermik hale getirebilmektedir. Hareketsizlik durumunda kondüksiyon yoluyla ısı kaybı açısından dikkatli olmak gerekir. Yere düşen ve kalkamayan bir kazazede, yere temas eden yüzey alanının fazla olmasından ötürü havaya oranla daha fazla ısı kaybı yaşayacaktır. Yeni doğanlarda yüksek vücut yüzey alanı oranına sahip olmaları, vücutlarında yalıtım için yeterli subkutan doku olmaması ve davranışsal olarak soğuk ortamdaki kaçamadıkları için risk altındadırlar. Travmalı hastalarda hipotermiye karşı risk altındadırlar. Merkezi sinir sistemi yaralanmaları, yanıklar, büyük açık yaralar, bilincin bozulması ve şok vücut ısını koruma yeteneğinin bozulmasına neden olabilir (Du Pont & Dickinson, 2017). Zayıf kişilerde vücut yağının az olması beden izolasyonunun daha kötü olmasına ve ısı kaybının daha fazla olmasına neden olmaktadır. Su sıcaklığının 15°C olduğu durumda obeziteye sahip bireylerin vücut sıcaklığında hiç azalma görülmezken, zayıf kişilerde aynı koşullarda 30 dakika içerisinde vücut sıcaklığının 2.5°C azaldığı görülmüştür (Keatinge, 1960).

Soğuk ortamlarda, uygun koruyucu giysiler ve ekipmanın olmadan dışarı çıkmak hipotermi için önemli nedenlerden bir tanesidir. Kronik hastalıklar ve kötü beslenme, normal vücut ısını koruma yeteneğini bozarak insanları daha savunmasız hale getirebilmektedir (Shenaq & Gottlieb, 2017). Doğal afetlerde insanların hipotermi için belirlenen risk faktörlerinin birçoğuna maruz kalması çok olasıdır.

3.HİPOTERMİ SINIFLANDIRMASI VE BELİRTİ BULGULARI

Birçok kılavuz, vücut iç sıcaklığına bağlı bir hipotermi sınıflama yöntemi kullanmaktadır. Hipotermi sınıflaması hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 türe ayrılmıştır. 35-32°C arası hafif hipotermi, 32-28°C arası orta dereceli hipotermi ve 28°C altı ise şiddetli hipotermi olarak sınıflandırılmaktadır. Bazı görüşlerde 24°C veya 20 °C altını derin hipotermi olarak sınıflandırmaktadır (Duong & Patel, 2019).

3.1.Hafif Hipotermi

Hafif hipotermi durumunda belirti bulgu olarak; mide bulantısı, halsizlik, titreme ve kuru soluk cilt gibi değişken belirtiler görülebilir. Vücut kendi ısısının korunmasına yönelik girişimlerde bulunur ve bunların sonucunda kas tonusu artar, taşikardi, taşipne ve tansiyonun artması gibi belirtiler görülebilir. Titreme hafif Hipotermide görülen bulgular arasında olmasına rağmen vücudun enerji depolarının bitmesi durumunda titreme ortadan kalkabilir, bu yüzden belirtilere körü körüne bağlı kalmamak gerekir. Kazazedelerin bilişsel yeteneklerinde bozulma, hafıza problemleri, muhakeme yeteneğinin bozulması gibi durumlar ortaya çıkabilir. Periferik damarlarda soğüğün etkisiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyona sekonder soğuk diürez ve buna bağlı olarakta dehidratasyon, hipotansiyon gibi bulgular görülebilir (Kempainen & Brunette, 2004).

3.2.Orta Dereceli Hipotermi

Orta dereceli hipotermi safhasında, kazazedenin bilişsel kötüleşme durumu artacak ve uyuşuklaşacaktır. Artan merkezi sinir sistemi depresyonu ile pupil refleksleri azalacak, pupil dilatasyonu ve ışığa yanıtızsızlık durumları ortaya çıkacaktır. Hipotansiyon, bradikardi, bradipne meydana gelebilmektedir. Kalp ritm bozuklukları özellikle atrial fibrilasyon açısından hassas olunan bir dönemdir. Vücut sıcaklığının 32-30°C derecelere düşmesi neticesinde titreme sonlanabilir ve soğuma daha hızlı hale gelebilir (Danzl & Pozos, 1994).

3.3.Şiddetli Hipotermi

Şiddetli hipotermi aşamasında, solunum ve dolaşım sisteminin yetmezliklerinin baş göstermesi olasıdır. Beyin kanlanması ciddi derece azalmıştır ve bunun sonucunda bilinç kaybı, reflekslerin ortadan tamamen kalkması söz konusudur. Nabız, tansiyon, kardiyak debi giderek azalacaktır. Kazazedeler bu aşamada kalp ritim bozuklukları açısından daha hassas hale gelmiştir. EKG’de hipotermi bulgularıyla karşılaşılır ve yaşamı tehdit eden ritim bozuklukları meydana gelebilir. Pulmoner ödem, aşırı idrar çıkarma ve reflekslerin ortadan kalmasıyla karşılaşılabilir (Eren et al.; Lloyd, 1996).

Hipotermi şüphesi olan tüm kazazedeleri, travma ve/veya başka hastalık belirtileri açısından dikkatle muayene etmek ve mümkünse tam bir tıbbi geçmiş sorgulamak gerekir. Kişide hipotermi derecesiyle tutarsız belirti bulguların olması sepsis, hipoglisemi, hipotiroidi, karbon monoksit toksitesi, alkol toksitesi, kazara veya niyetli aşırı doz alımı, adrenal yetmezlik ve malnütrisyon gibi farklı alternatif bir tanı için tek ipucu olabilir (Petroni et al., 2014). Travma sonrası yaralanmanın ciddiyeti, anestezi veya entübasyon gerekliliği, çevre sıcaklığının düşük olması, giysilerin ıslak olması ve soğuk sıvıların uygulanması hipotermiye neden olabilmektedir. Travma sonucu oluşan kanamalar ve bunun sonucunda gelişen hipovolemik şok, çevresel soğuğa maruz kalma veya yapılan müdahaleler hipotermiye neden olabilir, çoğunlukla bunların birleşmesi durumunda hipotermi ortaya çıkmaktadır. Hipotermi derecesi şiddetlendikçe ölüm riski de artacaktır (Martin et al., 2005)

3.4.Hipoterminin Elektrokardiyografi Bulguları

Vücut iç sıcaklığının 34°C altına düşmesi, kalbin pacemaker hücrelerinde depolarizasyonda azalma meydana gelir. Bu durum sinüs bradikardisi olarak adlandırılan bir ritmin oluşmasına neden olur. Hipotermi, kalp dokularında impuls iletimini yavaşlatır ve sonuç olarak PR, ARS ve Qt intervallerinin ilerleyici biçimde uzamasına neden olur. Şiddetli hipotermide ise, ritim bozuklukları daha ciddi bir hal alarak ölümcül ritimler olan ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve

asistoli ortaya çıkabilir. Hipotermik hastalarda kalp kası ritim bozuklukları açısından aşırı duyarlı hale geldiği bilinmektedir. Bu yüzden, kazazedelerin muayenesi sırasında kaba hareketlerin kullanılması bile bu ritim bozukluklarını tetikleyebilme riski taşımaktadır (Pishdad & Shaulov, 2020).

Hipoterminin klasik elektrokardiyografi bulgusu olarak J dalgası olarak da bilinen Osborn dalgasıdır. Hipotermik hörgüç diye de isimlendirilebilir. En fazla V2 ve V5 göğüs derivasyonlarında belirgin hale gelmektedirler. Vücut sıcaklığının ciddi derecede düşmesi sonucu karşımıza çıkmakla birlikte sepsis ve kafa travması gibi diğer durumlarda da karşılaşılabılır. Vücut sıcaklığının düşmesi bu dalgaların boyutlarının artmasına ve daha yaygın görülmesine sebep olabilir (Ambesh et al., 2017). Şiddetle titreyen kazazedelerde elektrokardiyografi almak ve yorumlamak çok zor olabilir. Cildin aşırı soğuk olması, hatta donmuş olması gibi durumlar elektrotların yerleştirilmesini bile zorlaştırabilir (Mattu et al., 2002).

4.ÇIĞ SONUCU OLUŞAN HİPOTERMİLER

Çığ felaketi sonrası çığ altında kalan kazazedeler için ilk 15 dakika hayatta kalma oranı açısından umut vericidir ve %92 gibi bir orana sahiptir. Sürenin uzamasıyla birlikte hayatta kalma oranında ciddi şekilde düşmeler meydana gelmektedir. Kazazedelerin solunum yollarının kapanması nedeniyle hayatta kalma oranı 35 dakikada %30'lara düşmektedir. Kurtarma çalışmalarının uzun sürmesi ve çığ altında kalma süresinin 90 dakikayı aşması durumunda eğer kazazedenin solunumunu devam ettireceği bir hava boşluğu yoksa hayatta kalma şansı ciddi derecede azalmakta ve kazazedeler hipotermi ve hipoksi nedeniyle hayatlarını kaybederler. 130 dakikada yaşam oranı %3 gibi küçük bir yüzdeye sahiptir.

Kazazedelerin hava ceplerine erişimi olması hayatta kalma olasılığını ciddi derecede arttırmaktadır. Kazazedenin karla kaplı olması hipoterminin hızlı gelişmesini önler ve kazazedenin bilincinin kaybolması gibi durumlar oksijen tüketimini azaltarak hastanın yaşam şansını önemli derecede arttırabilmektedir (Falk et al., 1994). Çığdan

etkilenen ve erken dönemde kurtarılan hastaların yarısından daha fazlasında ölüm nedeni travma olarak tespit edilmiştir (Haegeli et al., 2011).

5. DEPREM VE TSUNAMİ SONUCU OLUŞAN HİPOTERMİLER

Depremlerin hipotermi ile ilişkisi genellikle, doğrudan depremin etkisi olarak değil, depremin oluşturduğu koşullara maruz kalma hipotermi riskini yükseltmektedir. Her yıl milyonlarca deprem meydana geliyor ve bunların çoğu küçük şiddete sahip olup hasara ve zarara yol açmamaktadır. Depremlerin yol açtığı ölümlerin %80'i Japonya, Çin, Türkiye, Pakistan, İtalya, Peru, Şili ve eski Sovyet ülkeleri gibi ülkelerde meydana gelmiştir. 1994-2013 yılları arasında tahmini olarak depremler, 1,35 milyon ölüme ve 218 milyon kişinin de yerinden olmasına neden olmuştur. Depremler ve tsunamiler, ani ve hızlı başlayan felaketlerdir (Oshiro et al., 2022).

Deprem sonrası meydana gelebilecek olan ani su yükselmeleriyle karakterize tsunamiler, kazazedeleri su ile ıslanmaya ve su içinde kalma gibi durumlara maruz bırakabilmektedir. Bu da hipotermi riskini arttıracaktır. Depremzedelerin kurtarma operasyonları sırasında soğuk ve nemli koşullara maruz kalması riski daha da arttırmaktadır. Deprem sonrası oluşacak alt yapı hasarı, elektrik kesintisi ve ısıtma ekipmanlarının çalışmamasına neden olarak hipotermi riskini arttıracaktır. Bunlara ek olarak deprem sonrasında tıbbi cihaz, ekipman ve insan gücünün yetersiz kalması hipotermiye yönelik alınacak sağlık hizmetlerinin sekteye uğratıp hipotermi tedavisinde aksaklıklara yol açacaktır (Brown et al., 2012; Furukawa et al., 2014).

Depremlerin diğer yıkıcı afetlere de neden olabilmektedir, bunlar kar veya buz çığları, buzul gölü taşkınları, baraj göllerinin yıkılması gibi durumlar olabilmektedir. (Oshiro et al., 2022; Wagle, 2010) Deprem bölgesinde özellikle pediatri grubunda sık görülen hayati sorunlardan bir tanesi de hipotermidir. Günler süren küçük

altında kalma durumunda hipotermi sonucu ölümler meydana gelmektedir.(Uysalol et al., 2023).

6.SEL VE SU BASKINI SONUCU OLUŞAN HİPOTERMİLER

Seller, 1995-2015 arası dünyanın tümünde oluşan doğal afetlerin %43'ünü kapsamaktadır ve bu süreçte 2,3 milyar insanı etkisi altına alarak 157.000 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Ortalama küresel yüzey sıcaklığının 2055 yılına kadar 2°C artacağı tahmin edilmektedir, bu artışın yağış miktarını %10-15 oranında arttıracığı düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak ilerleyen yıllarda sel afetleriyle daha fazla karşılaşma olasılığımız yüksektir (Ramesh et al., 2021). Yoğun yağış, ani sel ve su baskınlarına veya akarsu taşmalarına sebep olabilir. Kar yağışları sonucu hipotermi, buz oluşumu ve buna bağlı yaralanmalar bunun dışında alt yapı veya yaşanan binalarda meydana gelen sorunları ortaya çıkararak anlık etkiler oluşturabilir (Du et al., 2010).

Sel baskını açısından riskli bölgeler, nehir yatakları, deniz seviyesinin altında kalan bölgeler, sıra dağların arasında veya altında su birikebilecek bölgelerdir (Oshiro et al., 2022). Sellerde hipotermi genellikle suya daldırma sonucu meydana gelmekle beraber suya daldırma olmadan da gerçekleşebilir ve mevsimsel olarak kış dışı mevsimlerde de hipotermi oluşabilir, hipotermi için suyun aşırı soğuk olmasına gerek yoktur. Sele neden olan suyun sıcaklığı vücut sıcaklığımızdan çok daha düşüktür (Du et al., 2010). Suyu daldırma sonucu vücut ısısı hızla iletilir, suyun termal iletkenliği havaya kıyasla 20-30 kat daha fazladır. 5-10°C aralığında su sıcaklığında 1-2 saat kalma sonucunda ölüm oranı %50 gibi ciddi bir değere ulaşır (Furukawa et al., 2014).

7.HİPOTERMİ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Afetler sırasında, tıbbi kaynakların yetersiz kalmasından dolayı, bireysel hastalar yeterince tedavi edilemeyebilir. Afetin zirve noktasında, afet müdahale sistemlerinin kurulması ve tıbbi tedavi için gelen insanların artmasıyla hayati öneme sahip kaynaklar, lojistik ve

insan kaynakları neredeyse tamamen kesintiye uğrayabilir. Böyle bir durumda hipotermiyi tedavi etmek için kullanılan aktif harici ısıtma yöntemlerinin uygulaması çok zor olabilir. Altyapının çöktüğü bir afette elektrik kaynakları ve sıcaklık kontrol cihazlarının sınırlı olması muhtemel olduğundan tedavide aksaklıklar yaşanması muhtemeldir (Furukawa et al., 2014).

7.1.Hastane Öncesi Yönetim ve Tedavi

Hastane öncesini dönemde yapılan müdahale sırasında kazazedenin vücut sıcaklığının düşme riski, verilen intavenöz sıvılar, ağrı kesici ve anestezi ilaçlar, muayene sırasında soğuğa maruz kalmak gibi durumlardan dolayı devam etmektedir. Bu yüzden önlemler almak ve mümkün olan en kısa süre içerisinde kazazedeyi ısıtmaya başlamak gerekir. Ancak hastane öncesi alanda ekipmanların kısıtlı olması ve transport süresinin kısa olması gibi nedenlerden ötürü ısıtma işleminde gecikmeler yaşanmaktadır. Vücut ısısının kaybını önlemeye yönelik girişimler daha çok tercih edilmektedir. Kazazedenin soğuk ortamdaki biran önce çıkartılması, daha fazla ısı kaybının önlenmesi için önlemler alınması ve hızlıca transportu hastane öncesinde temel uygulamalar arasında yer almaktadır (Dow et al., 2019).

Hipotermide, kazazedenin su, buz, enkaz veya kar altında olduğu tespit edilirse, kurtarma eğitimi almış özel personellerin görevlendirilmesi uygun olacaktır. Su veya buz altından kurtarma kurtarıcılar açısından ciddi riskler barındırmaktadır. Bu yüzden kurtarma girişimleri planlamalar yapılarak, dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Suda boğulma durumları üzerinden örnek verilecek olursak, ekibin güvenli bir alanda beklemesi ve can simidi veya halatlar atılarak kazazedenin kurtarılması sağlanabilir. Gerekli durumlarda özel eğitim ve donanıma sahip kurtarma ekiplerinin kaynaklarından faydalanılması gerekmektedir (Du Pont & Dickinson, 2017). Kazazedeye ulaşıldığı zaman ısı kaybını önlemeye yönelik girişimler yavaş ve dikkatli bir şekilde mümkün olduğunca hareket ettirmeden tamamlanır. Isıtıcıları aktif çalışan ambulansın içine hastanın transferi sağlanmalıdır. Islak veya soğuk kıyafetler çıkarılmalı ve termal bir

battaniye ile kazazede örtülmelidir. Bu girişimler sırasında ani ve kaba hareketlerin yapılması kalp ritim bozukluklarına neden olabilmektedir. İleri hava yolu sağlama yöntemlerine ihtiyaç varsa ileri hava yolu sağlanmalıdır. Hipotermik kişilerin yaşamsal bulguların değerlendirilmesi güç olacaktır ve nabız ve solunum tespit edilmesinde zorluklar yaşanacaktır. Bu yüzden bir dakika boyunca dikkatli bir kontrol sağlanmalıdır (Du Pont & Dickinson, 2017). Düşük sıcaklıkları okuyabilen bir termometre ile çekirdek vücut sıcaklığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Spontan soluyan kazazedelerde düşük sıcaklıklar okuyabilen timpanik termometrelerle ölçüm sağlanabilir eğer kazazede spontan solumuyorsa özofageal kanal içeren bir supraglottik araç ya da trakeal tüp ile ileri hava yolu sağlanmışsa ve varsa özofageal ısı probu kullanarak vücut ısısı ölçümü yapılmalıdır (Lott et al., 2021). Hafif hipotermi sınıfındaki kazazedeler için daha önce bahsedilen ıslak kıyafetlerin çıkarılması ve termal battaniye ile örtme girişimleri, vücut sıcaklığının titreyerek artmana olanak sağlayacaktır. Mümkünse bu sınıfa soğuk veya oda sıcaklığındaki intravenöz serumları uygulamaktan kaçınmak gerekir. Ek olarak bu kazazedelerde kardiyak monitörizasyon yaparak transferi gerçekleştirmek genellikle hafif hipotermi hastane öncesi tedavisi için yeterli olacaktır (Du Pont & Dickinson, 2017; Duong et al., 2021).

Orta ve şiddetli hipotermi sınıfına giren hastalara hafif hipotermide ki girişimlerin hepsi uygulanmalıdır. Bununla birlikte, aktif eksternal ısıtma olanakları varsa, özellikle ısıtma yastıkları veya sıcak basınçlı hava gibi yöntemler tercih edilmelidir. Aktif eksternal ısıtmada yanık oluşumu açısından dikkatli olunmalı düzenli aralıklarla bu açıdan değerlendirme yapılmalıdır. Aktif eksternal ısıtma uygulanırken, ısıtma işlemi gövdeden başlanmalıdır. Ekstremitelerin önce ısıtılması distal vazodilatasyona ve afterdrop diye bilenen soğuk kanın hızla kalbe geri dönmesiyle vücut iç sıcaklığının düşmesine neden olabilmektedir. Yerel tedavi protokollerinde mevcutsa, komuta kontrol merkezi izin veriyorsa ve uygun ekipmana sahip olan ekipler 40-42°C ısıtılmış intravenöz sıvılar uygulayabilir. Hipotermide çeşitli aritmilerle karşı karşıya kalınabilir, ancak çoğunlukla ısıtılma sonrası

kendiliğinden ortadan kalkarlar ve tedaviye ihtiyaç duymazlar. Hipotermi bradikardilere neden olabilmektedir ama bu bradikardiler atropine direnç gösterir bu yüzden uygulaması önerilmemektedir (Du Pont & Dickinson, 2017; Duong et al., 2021).

Kazazedelerde eğer karotis nabız alınamıyorsa kardiyopulmoner resüsitasyon başlanmalıdır. Hatalı değerlendirme sonucu yapılacak göğüs kompresyonları aşırı hipotermik kişide kardiyak arrest ritimleriyle karşılaşmayla sonuçlanabilir. Hastada ventriküler fibrilasyon ritmi görülmesi durumunda defibrilasyon işlemi vücut sıcaklığı 30°C üzerine çıkana kadar 3 kez ile sınırlandırılmalıdır. Adrenalin uygulaması için de aynı şekilde vücut sıcaklığının 30°C'den aşağıda uygulanmaması, 30°C'den sonra da 6-10 dakika yani uygulama süresini iki kat arttırarak yapılması gerekmektedir. Bu süreçte komuta kontrol merkeziyle iletişim halinde olunması faydalı olacaktır. Vücut ısısı 28°C'den düşük olanlarda olay yerinin uygun veya güvenli olmaması durumunda kardiyopulmoner resüsitasyon geciktirilebilir. Yine bu koşullarda sürekli kardiyopulmoner resüsitasyon yerine aralıklı kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanabilir. Hipotermi sırasında oluşan nöroprotektif etkiler, beynin oksijen ve enerji eksikliğine karşı daha dayanıklı hale gelmesini sağlamaktadır. Bu yüzden hipotermili kardiyak arrest vakalarında uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyon başarı şansını arttırmaktadır. Transportun uzun süreceği durumlarda mekanik CPR cihazları kullanılarak belki de saatler sürecektir resüsitasyonun başarısı arttırılabilir (Du Pont & Dickinson, 2017; Lott et al., 2021).

7.2.Hastanede Yönetim ve Tedavi

Hastanede hipotermi tedavi yöntemleri, kazazedenin dolaşım durumuna, hipoterminin evresine ve hastanenin mevcut kaynaklarına göre değişebilmektedir. Dolaşım açısından stabil olan hastalarda pasif ve aktif eksternal ısıtma teknikleri kullanılarak ısıtılma işleme yapılabilir. Kardiyak arrest riski taşıyan veya dolaşım açısından stabil olmayan kazazedelerde ise, ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) düşünülmektedir. Hipotermik kardiyak arrest olgularda veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, aktif internal ısıtmaya

ek olarak kalp dolaşım desteği ihtiyacı da olabilir, bu durumda ECLS en etkili teknik olacaktır. Olguların çoğunda pasif ve aktif eksternal ısıtma gereklidir. Miyokard infarktüsü geçiren ve aktif eksternal ısıtma ile ısıtılamayan olgularda aktif internal ısıtma düşünülmelidir (Paal et al., 2022).

Hafif hipotermi sınıfına giren kazazedelerde, pasif ve aktif eksternal ısıtma olarak, ağızdan ılık sıvıların verilmesi ve minimal invazif internal ısıtma yöntemleri kullanılabilir. Aktif hareket ve titremenin olması süreci hızlandırabilir. Ancak miyokardiyal hasar riski söz konusu ise, yaralanma veya kanama gibi bir durum varsa oksijen ve enerji ihtiyacı yeterince karşılanamıyorsa titreme durumunun daha kötüye gitmesine neden olabilmektedir. Bu durumlar yoksa kazazedenin titremesi faydasına olacaktır (Duong et al., 2021).

Orta dereceli veya şiddetli hipotermi durumlarında, aktif ısıtma yöntemlerini kullanmak gerekmektedir. Genelde eksternal yöntemler tercih edilmektedir, eğer yeterince ısınma işlemi sağlanamazsa internal yöntemleri kullanmak gerekir. Isıtma işleminin yetersiz olduğunun göstergesi olarak, vücut sıcaklığının artmaması veya azalması, bilinç düzeyinin azalması, tansiyon düşmesi, laktat düzeylerinin artması ve/veya ventriküler aritmilerin oluşması kullanılabilir. Aktif internal ısıtmada ısıtılmış oksijen, ısıtılmış salin solüsyonları tercih edilebilmekte ve beraberinde sürekli renal replasman tedavileri uygulanabilir. Enfeksiyon, derin ven trombozu, kanama gibi komplikasyonlar açısından eksternal yöntemlere göre daha risklidir (Eren et al.; Paal et al., 2022).

Kardiyak arrest gelişmiş veya gelişen kazazedelerde, ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) ile yeniden ısıtma işlemi gerçekleştirilmelidir. Bu yöntemle ısıtma hızının saate 5°C altında olması mümkünse 2°C olacak şekilde ayarlanması daha iyi sağ kalım ve daha iyi nörolojik sonuçlara ulaşılmasına yardım etmektedir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), Kardiyopulmoner bypass (CPB)'a göre daha avantajlı olup hipotermimin yangın komplikasyonu olan akut respiratuvar distres sendromu durumunda, yaşam desteğini devam ettirmek için daha etkin bir seçenektir. Etkisi en

iyi olan ısıtma yöntemi Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu(ECMO)'dur. Vücut sıcaklığını saatte 7-10°C arttırabilmektedir. Sistemik antikoagülasyon gerektirmesi, oldukça invaziv bir teknik olması ve her sağlık kuruluşunda bulunmaması gibi dezavantajları söz konusudur (Duong et al., 2021).

Hipotermik kazazedelerde yalıtım, hipotermi sınıflaması ve uygun sağlık kuruluşuna nakil son derece önemlidir. Kardiyak arrest açısından risk taşıyan (vücut sıcaklığı 28°C'den düşük olanlar, sistolik kan basıncı 90mmHg altında olan, ventriküler aritmileri olanlar) veya arrest olmuş kazazedeler doğrudan ECLS merkezine nakledilmelidir. Kardiyak arrest kazazedelere nakil sırasında sürekli kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanmalıdır. Kesintisiz CPR uygulanamıyorsa, gecikmeli veya aralıklı CPR uygulanabilir. ECLS uygulanmaya başlayana kadar yüksek kalitede sürekli CPR uygulanması başarı oranını arttıracaktır (Swol et al., 2022). Sonuç olarak doğal afetlerde hayatta kalma ve korunma, önceden planlama, bilgi sahibi olma ve uygun eğitimle mümkün kılınabilir. Kurtarma ekiplerinin uygun tekniklerle eğitilmesi, etkili tahliye protokollerinin oluşturulması ve hepsinden daha da önemli olarak doğal afetler açısından riskli bölgelerde yaşayan insanların bu konu hakkında eğitilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Ambesh, P., Hollander, G., & Shani, J. (2017). Osborn waves of hypothermia. *Cleveland clinic journal of medicine*, 84(10).
- Brown, D. J., Brugger, H., Boyd, J., & Paal, P. (2012). Accidental hypothermia. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1930-1938.
- Çakmak, H., Ocaktan, M., & Akdur, R. (2018). Doğal afetler, eşitsizlikler ve sağlık sonuçları. *Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları* (Akın A, Editör), Türkiye Klinikleri, Ankara, 88, 94.
- Danzl, D. F., & Pozos, R. S. (1994). Accidental Hypothermia. *New England Journal of Medicine*, 331(26), 1756-1760. <https://doi.org/10.1056/nejm199412293312607>
- Dow, J., Giesbrecht, G. G., Danzl, D. F., Brugger, H., Sagalyn, E. B., Walpoth, B., Auerbach, P. S., McIntosh, S. E., Némethy, M., & McDevitt, M. (2019). Wilderness medical society clinical practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2019 update. *Wilderness & environmental medicine*, 30(4_suppl), S47-S69.
- Du Pont, B., & Dickinson, E. (2017). Identifying and managing accidental hypothermia. *J Emerg Med Serv*, 42(11).
- Du, W., FitzGerald, G. J., Clark, M., & Hou, X.-Y. (2010). Health impacts of floods. *Prehospital and disaster medicine*, 25(3), 265-272.
- Duong, H., & Patel, G. (2019). Hypothermia.
- Duong, H., Patel, G., & Holt, C. A. (2021). Hypothermia (nursing).
- Elbaz, G., Etzion, O., Delgado, J., Porath, A., Talmor, D., & Novack, V. (2008). Hypothermia in a desert climate: severity score and mortality prediction. *The American journal of emergency medicine*, 26(6), 683-688.

- Eren, Ş. H., Korkmaz, İ., Doğan, K., & Kukul Güven, F. M. Hypothermia Evaluation, Sign and Treatment.
- Falk, M., Brugger, H., & Adler-Kastner, L. (1994). Avalanche survival chances. *Nature*, 368(6466), 21-21.
- Furukawa, H., Kudo, D., Nakagawa, A., Matsumura, T., Abe, Y., Konishi, R., Yamanouchi, S., Ishibashi, S., Kobayashi, M., & Narita, N. (2014). Hypothermia in victims of the Great East Japan Earthquake: a survey in Miyagi prefecture. *Disaster medicine and public health preparedness*, 8(5), 379-389.
- Haegeli, P., Falk, M., Brugger, H., Etter, H.-J., & Boyd, J. (2011). Comparison of avalanche survival patterns in Canada and Switzerland. *Cmaj*, 183(7), 789-795.
- Hekimoglu, Y., Etili, Y., Gumus, O., Kartal, E., Demir, U., & Asirdizer, M. (2021). Hypothermia Deaths in Van Province, Turkey. *West Indian Medical Journal*, 69(2).
- Keatinge, W. (1960). The effects of subcutaneous fat and of previous exposure to cold on the body temperature, peripheral blood flow and metabolic rate of men in cold water. *The Journal of physiology*, 153(1), 166.
- Kempainen, R. R., & Brunette, D. D. (2004). The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respiratory care*, 49(2), 192-205.
- Lloyd, E. L. (1996). Accidental hypothermia. *Resuscitation*, 32(2), 111-124.
- Lott, C., Truhlář, A., Alfonzo, A., Barelli, A., González-Salvado, V., Hinkelbein, J., Nolan, J. P., Paal, P., Perkins, G. D., & Thies, K.-C. (2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 161, 152-219.
- Martin, R. S., Kilgo, P. D., Miller, P. R., Hoth, J. J., Meredith, J. W., & Chang, M. C. (2005). Injury-associated hypothermia: an

- analysis of the 2004 National Trauma Data Bank. *Shock*, 24(2), 114-118.
- Mattu, A., Brady, W. J., & Perron, A. D. (2002). Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *The American journal of emergency medicine*, 20(4), 314-326.
- Molnar, G. (1946). Survival of hypothermia by men immersed in the ocean. *Journal of the American Medical Association*, 131(13), 1046-1050.
- Oshiro, K., Tanioka, Y., Schweizer, J., Zafren, K., Brugger, H., & Paal, P. (2022). Prevention of hypothermia in the aftermath of natural disasters in areas at risk of avalanches, earthquakes, tsunamis and floods. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1098.
- Paal, P., Pasquier, M., Darocha, T., Lechner, R., Kosinski, S., Wallner, B., Zafren, K., & Brugger, H. (2022). Accidental hypothermia: 2021 update. *International journal of environmental research and public health*, 19(1), 501.
- Petrone, P., Asensio, J. A., & Marini, C. P. (2014). Management of accidental hypothermia and cold injury. *Current problems in surgery*, 51(10), 417-431.
- Petrone, P., Kuncir, E., & Asensio, J. A. (2003). Surgical management and strategies in the treatment of hypothermia and cold injury. *Emergency Medicine Clinics*, 21(4), 1165-1178.
- Pishdad, R., & Shaulov, S. (2020). ECG Findings of Hypothermia. *The American Journal of Medicine*, 133(11), e619-e621.
- Ramesh, B., Jagger, M. A., Zaitchik, B., Kolivras, K. N., Swarup, S., Deanes, L., & Gohlke, J. M. (2021). Emergency department visits associated with satellite observed flooding during and following Hurricane Harvey. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 31(5), 832-841.

- Shenaq, D. S., & Gottlieb, L. J. (2017). Cold injuries. *Hand clinics*, 33(2), 257-267.
- Swol, J., Darocha, T., Paal, P., Brugger, H., Podsiadło, P., Kosiński, S., Puślecki, M., Ligowski, M., & Pasquier, M. (2022). Extracorporeal life support in accidental hypothermia with cardiac arrest—a narrative review. *Asaio Journal*, 68(2), 153.
- Tipton, M., Eglin, C., Gennser, M., & Golden, F. (1999). Immersion deaths and deterioration in swimming performance in cold water. *The Lancet*, 354(9179), 626-629.
- Turk, E. E. (2010). Hypothermia. *Forensic science, medicine, and pathology*, 6(2), 106-115.
- Uysalol, M., Çağlar, A., Gültekingil, A., Türe, E., Tekşam, Ö., & Yıldızdaş, D. (2023). DEPREMDE ÇOCUK HASTAYA YAKLAŞIM.
- Wagle, D. (2010). Earthquake response of concrete gravity dams. ME Thesis.

BÖLÜM 7
SEREBRAL VEN TROMBOZUNUN TANI
VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Meral EKİM¹

Prof. Dr. Hasan EKİM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10892617>

¹ <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com

² <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

GİRİŞ

Serebral ven trombozu enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar, gebelik, lohusalık, intrakraniyal tümörler veya neoplastik hastalıklar, travma, dehidrasyon, koagülasyon anormallikleri ve başta oral kontraseptifler olmak üzere bazı ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli etiyolojik faktörlerle ilişkili olabilen nadir görülen bir serebrovasküler hastalıktır (Gazioglu ve diğerleri, 2013). Serebral venöz sistem venler ve sinuslar olmak üzere birbiriyle bağlantılı iki ağ sisteminden ibarettir. Serebral venöz sistem beyin dokusundaki küçük venöz pleksuslardan başlar. Subaraknoid aralıkta seyreden ve arterlere eşlik etmeyen serebral venlerde, kas dokusu ve kapak bulunmaz, kraniyal venöz sinüslere boşalırlar (Kaya, 2020). Venöz sinüsler dura yaprakları tarafından oluşturulan anatomik boşluklardır ve vasküler duvar içermezler. Sinüsler yüzeysel ve derin yerleşimli olmak üzere iki grup altında sınıflanır ve en sonunda birleşirler ve internal juguler veni oluştururlar (Kaya, 2017). Dural sinüslerin ve serebral venlerin kısmen veya tamamen tıkanması nedeniyle meydana gelen serebral venöz trombozun, sıklıkla dural sinüslerden kaynaklandığı ve daha sonra daha küçük damarlara yayılarak venöz enfarktüse, kafa içi basıncın artmasına veya her ikisine neden olduğu düşünülmektedir (Lieberman, 2023). Trombozlar ayrıca bağımsız olarak derin venöz yapılarda da (düz sinüs, Galen veni, alt sagittal sinüs, talamiyi boşaltan iç serebral venler ve Rosenthal'in bazal venleri) meydana gelebilir ve tutulan venlerde lokal sendromlara yol açarlar (Ropper ve Klein, 2021).

Etyoloji

İntrakraniyal venöz tromboz hakkındaki literatüre bakıldığında, son yıllarda enfeksiyonla ilgili rapor edilen vakalardan protrombotik durumların neden olduğu vakalara doğru artan bir eğilim olduğu görülmektedir (Kimber, 2002). Genellikle Serebral ven trombozu gelişmeden önce hastalarda trombofilik bir durum ortaya çıkmaktadır. Adenokarsinom, polisitemia vera, trombositemi, lösemi, orak hücre hastalığı, hamilelik ve loğusalık, doğrudan kafa travmaları, venöz sinüs bölgesindeki beyin cerrahisi prosedürleri ve bakteriyel menenjit serebral venöz tromboz gelişmesiyle ilişkili durumlardır. Serebral

venöz trombozun nedeni araştırılarak ortaya çıkarılabilecek bozukluklar arasında antifosfolipid antikor sendromu ve Faktör V Leiden (FVL), protein S ve protein C eksikliği, protrombin mutasyonu ve hiperhomosisteinemi gibi genetik hiperkoagülabilitate formları da yer alır. Geniş coğrafi dağılıma sahip bir araştırmada serebral venöz trombozlu hastaların %22'sinde genetik trombofilik bozukluklar ve %6'sında antifosfolipid antikorları tespit edilmiştir (Ferro ve diğerleri, 2004). Sinüs trombozu olan hastaların yaklaşık %85'inde protrombotik bir risk faktörü veya doğrudan bir neden tanımlanmaktadır. Genellikle kafa travması veya doğum gibi tetikleyici bir faktör, genetik olarak yüksek risk taşıyan bir kişide sinüs trombozuna neden olabilir. Gebeliğin son trimesterinde ve doğumdan sonra sinüs trombozu riski artar (Cantu ve Barinagarrementeria, 1993). Serebral ven trombozu olan hastalarda alt ekstremitelerde derin ven trombozu olan hastalara kıyasla FVL mutasyonunun iki kat daha sık olduğu gözlenmiştir (Kocaturk ve diğerleri, 2012). Ülkemizde yapılan serebral ven trombozu olan 17 olguyu kapsayan bir çalışmada da oral kontraseptif kullanan iki olguda FVL mutasyonu tespit edilmiştir (Akgün ve diğerleri, 2014).

Serebral ven trombozunun Behçet Hastalığında da sık olduğu bildirilmiştir (Afşar ve Aktan, 2002). Genellikle santral ve periferik sinir sistemi anormallliği ile ilişkili, kompleks, birçok sistemi tutan bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusda da nadiren serebral ven trombozu görülebilir (Bilen ve diğerleri, 2011). Nefrotik sendromun bir komplikasyonu olarak da serebral ven trombozu geliştiği bildirilmiştir (Torres ve diğerleri, 2014). Lomber ponksiyon aynı zamanda sinüs trombozuna da yol açabilir (Wilder-Smith ve diğerleri, 1997). Lomber ponksiyonun beyin omurilik sıvısı basıncının azalmasına ve intrakranyal damar yapılarının aşağı doğru yer değiştirmesine ve bunun sonucunda dural sinüs duvarında hasara, venöz vazodilatasyona, staza ve tromboza yol açtığı ileri sürülmüştür (Gunal ve diğerleri, 2002).

Genellikle bebeklerde ve çocuklarda ishale yol açan hastalıklardan kaynaklanan şiddetli dehidrasyon, özellikle gelişmekte olan ülkelerde serebral venöz tromboza yol açmaktadır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında mastoidit, transvers sinüs trombozunun (otitik

hidrosefali) yaygın bir nedeydi ve gelişmekte olan bazı yörelerde hala yaygın bir nedendir. Bebeklerde ve çocuklarda serebral venöz trombozun bildirildiği bir vaka serisinde, akut sistemik hastalıklar ve baş-boyun enfeksiyonları başlıca nedenler olmuştur (deVeber ve diğerleri, 2001). Ayrıca, nadir fakat patofizyolojik olarak ilişkili üç hiperkoagülabilité durumundan da serebral venöz tromboz kaynaklanabilir. Bunlar heparine bağı trombositopeni (HIT); spontan HIT sendromu (otoimmüniteyle ilişkili heparin tarafından indüklenmeyen) ve aşının neden olduğu immün trombotik trombositopeniyi (VITT) kapsar (Ropper ve Klein, 2021). Bu üç durumda tromboz, düşük trombosit sayısı ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkilidir ve trombosit faktör 4'e (PF4) karşı trombosit aktive edici antikorlar aracılık eder. HIT, aHIT ve VITT sıkıntılıdır çünkü tromboz, primer kanamalar ve serebral venöz enfarktüs alanlarındaki sekonder kanamalarla ilişkili olabilirler (Ropper ve Klein, 2021). COVID-19 olan hastaların %1'inden azında serebral venöz tromboz bildirilmiştir (Ropper ve Klein, 2021). Ayrıca, COVID-19 aşılardan ikisinde serebral venöz trombozu geliştiği bildirilmiştir (Ropper ve Klein, 2021).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada merkezi sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığı olan multipl sklerozda, yüksek doz steroid tedavisinin serebral ven trombozu için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (1). Yüksek doz intravenöz metilprednizolon ve anabolik androjen alımı sonrasında serebral ven trombozu geliştiği bildirilmiştir (Gazioglu ve diğerleri, 2013; Mishra ve diğerleri, 2023). Kronik oral steroid alımının serebral ven trombozu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (Mishra ve diğerleri, 2023). Bu gibi nadir hastalıklarda olası bir etiyoolojiye ulaşmak için dikkatli bir anamnez almak önemlidir. Steroid tedavisinin prokoagülan etkisi serebral ven trombozu gelişimine bağlanabilir; ancak rolü kesin olarak bilinmemektedir (Saadatnia ve diğerleri, 2009). Cushing sendromunda görülen yüksek glukokortikoid düzeylerinin hiperkoagülabilité ile ilişkili olduğu, dolayısıyla venöz tromboembolik olay riskini arttırdığı bildirilmiştir (Manetti ve diğerleri, 2010). Koagülasiyona yatkınlığın

patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, Cushing sendromu hastalarında von Willebrand faktörünün arttığı, aPTT'nin kısaldığı, trombin gelişiminin ve fibrinolitik aktivitenin bozulduğu gösterilmiştir (Manetti ve diğerleri, 2010).

Oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavisinin serebral venöz trombozla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir; ancak, düşük östrojenli formülasyonların kullanımıyla bariz azalmıştır. Yine de özellikle FVL mutasyonu olanlar oral kontraseptif kullanmaktan kaçınmalıdırlar. Serebral venöz trombozun, tamoksifen, sisplatin ve l-asparaginaz gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yanı sıra eritropoetik hormon epoetin alfa gibi kanser ilaçlarının nadir bir komplikasyonu olduğu bildirilmiştir. Vakaların %20-30'unda ise altta yatan neden belirlenmemektedir (Saadatnia ve diğerleri, 2009).

Semptomlar ve bulgular

Serebral venöz tromboz iki farklı patofizyolojik duruma (fokal nörolojik sendromlarla birlikte kortikal venöz enfarktüs ve kafa içi basınç artışına) neden olur. Bu klinik sendromlar, tek tek veya birlikte, genellikle birkaç saat veya gün içinde gelişir, ancak haftalarca ilerleyebilir (Ropper ve Klein, 2021). Serebral ven trombozun'da semptomlar ve klinik seyir değişkendir ve etiyolojisinde çeşitli faktörlerin rolü vardır. Zonklayıcı tarzda da olabilen baş ağrısı en sık görülen semptomdur. Dural sinüs trombozunun başlangıç özelliği hastaların %70 ila 90'ında akut veya subakut baş ağrısıdır ve sıklıkla nörolojik muayene normaldir. Baş ağrısı genellikle saatler veya günler süren bir süre boyunca tüm kafatası üzerinde, bifrontal olarak veya tepe noktasında şiddetli ağrı veya zonklama şeklinde ilerler (Botta ve diğerleri, 2017). Ülkemizde yapılan bir çalışmada serebral ven trombozunda en sık semptomun baş ağrısı (%65.6) olduğu bildirilmiştir (Kocatürk ve diğerleri, 2012).

Serebral ven trombozunda baş ağrısı ağrıya duyarlı yapıların yani venlerin ve sinüslerin distansiyonu veya artmış intrakranial basınç nedeni ile oluşur. Baş ağrısı şiddetli olup genellikle subakut başlar ve progresif seyreder. Baş ağrısına papilödem, bulantı ve kusma gibi diğer

intrakraniyal hipertansiyon bulguları da eşlik edebilir. Ayrıca nöbet, uyuşma, kuvvetsizlik, diplopi ve bilinç bozukluğu gibi semptomlar da olabilir (Kimber, 2002; Akgün ve diğerleri, 2014). Fizik muayene bulguları ise fokal nörolojik defisit, epileptik nöbet ve komaya kadar değişebilen bir spektrum gösterebilir (Akgün ve diğerleri, 2014). Papilödem ve baş ağrısı olan hastalarda göz dibi muayenesi yapılmalıdır (Lewis ve Hasegawa, 2024). Şiddetli papilödem, tedavi edilmezse geçici görme bozukluklarına ve hatta kalıcı körlüğe yol açabilir (Stam, 2005). Papilödem dural sinüs trombozundan günler veya haftalar sonra gelişebilir. Bilateral altıncı kraniyal sinir felci gibi kafa içi basıncının artmasının diğer belirtileri de ortaya çıkabilir, ancak nadirdir (Ropper ve Klein, 2021). Akut olarak artan kafa içi basıncı ile büyük venöz enfarktüslerin birleşimi tehlikelidir ve hastalar serebral herniasyon nedeniyle saatler içinde kaybedilebilir (Stam, 2005).

Kortikal ven trombozu olan hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısından saatler veya günler sonra fokal nörolojik defisitler ortaya çıkar. Yaygın sendromlar, bir veya her iki bacağın parezi veya Trolard venini çevreleyen frontoparietal bölgelerdeki enfarktüs nedeniyle hemiparezi ve Labbé venini çevreleyen temporal lobdaki enfarktüs nedeniyle afazi ve konfüzyondur. Defisitler dalgalanır ve büyük ölçüde tersine çevrilebilir; bir konvülsiyonun habercisi olabilir veya daha da kötüleşebilir (Ropper ve Klein, 2021). Serebral ven trombozuna bağlı inme, arteriyel inmeden farklı olarak çoğunlukla genç yetişkinleri ve çocukları etkilemektedir. Yetişkin hastaların yaklaşık dörtte üçünü kadınlar oluşturur (Kimber, 2002).

Tanı

Serebral venöz sinus trombozunun tanısında dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) altın standarttır. Ancak invaziv olduğundan pek tercih edilmez (Kaya, 2020). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı venografili manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kombinasyonu, dural venöz sinüs trombozunu ve kortikal ven trombozunu saptamak için tercih edilen yöntemlerdir ve büyük ölçüde kateter bazlı anjiyografinin yerini almıştır. Kan akışının olmadığı bir ven veya sinüs segmentinin tespitiyle tanı kesinleşir. Kontrastsız BT

taramalarında akut trombüs aşırı yoğun görünür ve kontrastsız T1 ve T2 ağırlıklı MRI taramalarında trombüsün bulunduğu yerde normal bir akış boşluğu yoktur. Transvers sinüslerdeki atreziler ve fonksiyonel darlıklar da dahil olmak üzere serebral venöz sistemdeki yapısal değişiklikler, artifisiyel olarak dural sinüs tıkanıklığını andırır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), serebral ven trombozunda hem sitotoksik hem de vazojenik ödemin meydana geldiğini göstermiştir (Stam, 2005).

Venöz sinüs trombozunda, özellikle dissemine intravasküler koagülasyon da eşlik ederse, hemorajik venöz enfarktüstün bağımsız olarak serebral kanama meydana gelebilir ve nadir durumlarda subaraknoid kanama, serebral venöz trombozun tek görüntüleme bulgusu olabilir. Beyin venöz sisteminde veya sinüslerinde oluşacak tromboz, venöz konjesyona ve kapiller hidrostatik basınç artışı ile kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak interstisyel alana sıvı kaçışına ve vazojenik beyin ödeminde neden olur (Kaya, 2020). Beyin ödemi iki farklı formda gelişebilir. Birincisi, sitotoksik ödem, enerjiye bağımlı dokuya zarar veren iskemiden kaynaklanır. Hücre zarı pompaları hücre içi şişmeye neden olur. İkinci tip olan vazojenik ödem, kan-beyin bariyerindeki bir bozulma ve kan plazmasının interstisyel boşluğa sızmasından kaynaklanır (Stam, 2005). Trombozun olduğu sinüs lokalizasyonu kliniğin oluşmasında belirleyicidir. En sık superior sagittal sinüs trombozu görülür. Bunu sırayla sol ve sağ transver sinüs trombozu izler (Kocatürk ve diğerleri, 2012; Manolidis ve Kutz, 2005).

Tedavi

Yüzyıldır bilinen bir rahatsızlık olmasına rağmen gerek farkındalığın artmasından gerekse invazif olmayan görüntüleme tekniklerinin gelişmesinden dolayı günümüzde tüm serebral venöz tromboz olgularının %80'inden fazlasında artık tedaviyle olumlu sonuçlar elde edilmektedir (Kimber, 2002; Stam, 2005). Erken tanı ve tedavi ciddi komplikasyonları önleyebilir. Akut fazda tedavinin önceliği serebral herniasyonu önlemek ve hastanın durumunu stabilize etmek olmalıdır. Bu, intravenöz manitol uygulanmasını gerektirir. Ciddi olgularda hemorajik enfarktüstün cerrahi olarak çıkarılması veya

dekompresif hemikranyektomi bile gerekebilir (Stefini ve diğerleri, 1999). Aspirin ve diğer antiagregan ilaçlar tedavide etkili değildir. Antikoagülan tedavi şarttır. Ayrıca, epilepsi atağı, dehidratasyon veya inflamasyon varsa hemen tedavi edilmelidir (Kaya, 2017).

Hem AHA/ASA hem de ESO kılavuzları, serebral venöz tromboz tedavisi için oral antikoagülanlara geçişten önce fraksiyone olmayan veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile parenteral antikoagülasyonun başlatılmasını önermektedir (Lieberman, 2023). Mevcut AHA/ASA kılavuzları, provoke edilmiş (geçici bir risk faktörüyle ilişkili) serebral venöz trombozu olan hastalar için 3 ila 6 aylık antikoagülasyon süresinin makul olduğunu ancak provoke edilmemiş serebral venöz tromboz olgularında antikoagülan tedavinin 6 ila 12 ay boyunca sürdürülmesini önermektedir (Sapoznik ve diğerleri, 2011). Tekrarlayan venöz trombozu veya yüksek trombotik risk ile ilişkili bir protrombotik durumu olan hastaların kalıcı antikoagülasyona ihtiyacı olabilir (Kimber, 2002). Serebral venöz trombozu tedavi etmek için direkt oral antikoagülanların kullanılması, yakın zamanda güvenli ve etkili olduğu gösterilen önemli bir ilerlemedir ve kanıtlar bunların klinik uygulamada kullanımına doğru bir kaymayı desteklemektedir (Lieberman, 2023). Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran başlıca yeni direkt oral antikoagülan ilaçlardır. Bunlara ek olarak Faktör XIa inhibitörleriyle ilgili olumlu gelişmeler olmaktadır.

Total diz artroplastisi sonrasında intravenöz abelacimab ile Faktör XI inhibisyonu, venöz tromboembolizmin önlenmesinde etkili olmuş ve düşük kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (Verhamme ve diğerleri, 2021). Son yapılan konsept kanıtı niteliğindeki bir çalışma, Atriyal fibrilasyonda abelacimab profilaksisinin rivaroksabana göre daha güvenli bir antikoagülan potansiyeli olduğunu göstermiştir (Basil ve diğerleri, 2024). Bir faktör XI inhibitörü olan abelacimab'ın serebral ven trombozuda dahil venöz tromboembolizm profilaksisi ve tedavisinde umut vaat ettiğini öngörebiliriz.

Faktör XI inhibitörlerinin güvenliğini ve etkinliğini inceleyen diğer klinik araştırma programları arasında küçük moleküller ilaçlar, antisens oligonükleotidler ve diğer monoklonal antikorlar yer alır (27

Tamargo ve diğerleri, 2023). Küçük molekülü ilaçlar caziptirler çünkü oral olarak uygulanabilmektedirler ve şu anda klinik deneme alanında en yaygın olarak araştırılan faktör XIa inhibitörleridirler. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda asundexian'ın PACIFIC-AF faz 2 çalışması, ilacın iyi tolere edildiğini ve apiksaban'a göre önemli ölçüde daha düşük kanama oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. PACIFIC-AMI ve PACIFIC-inme çalışmaları, akut koroner sendromu olan ve iskemik inmeyi takip eden hastalarda güven verici veriler sağlamıştır. Ancak, yeni direkt oral antikoagülan ilaçlarında yan etkileri ortaya çıkabilir. Nitekim derin ven trombozu nedeniyle rivaroksaban tedavisi uygulanan bir hastada oküler myastenia gravis gelişmiştir (San Norberto ve diğerleri, 2018). Yeni oral antikoagülan ilaçların yararları yanında immüniteyle ilgili öngörülemeyen yan etkileri olabileceğinden yakından izlenmeleri önemlidir.

Venöz trombozu eritme ve çıkarmaya yönelik endovasküler yaklaşımlar umut vericidir ve araştırılmaktadır (Ropper ve Klein, 2021). Trombolizli veya trombolizsiz mekanik trombektomi olarak tanımlanan endovasküler tedavi, antikoagülasyona rağmen kötüleşen veya antikoagülasyon alamayan ciddi serebral venöz tromboz olan hastalarda tıkalı sinüslerin hızlı bir şekilde yeniden kanalize edilmesi için uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak retrospektif veriler serebral venöz trombozda endovasküler tedavinin rolünün sınırlı olduğunu ileri sürmektedir (Lieberman, 2023). Tedavi önerileri yapılmadan önce, endovasküler tedavinin rolüne ilişkin daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Tedavi altına alınan hastalar tam rekanalizasyon sağlanıncaya kadar izlenmesi önemlidir. Rekanalizasyon ile tromboz lokalizasyonu arasında ilişki vardır. Rekanalizasyon derin serebral venler ile kavernoöz sinüslerde daha yüksek orandayken, transvers sinüste ise daha düşük orandadır (Baumgartner ve diğerleri, 2003). Rekanalizasyonun 3 ay sonra başladığı ve ilk 12 aya kadar değişik oranlarda artarak devam ettiği bildirilmiştir (Arauz ve diğerleri, 2016).

SONUÇ

Ciddi baş ağrısı, papilödem veya epilepsi nöbetleri olan hastalarda serebral ven trombozu akla gelmelidir. FVL gibi trombofilik risk faktörleri olan kadınlarda oral kontraseptif kullanmaktan kaçınılmalıdır. Eğer bir anti-faktör XIa terapötik stratejisi gerçekten de hemostaz üzerinde daha az etkiyle etkili antikoagülasyon sağlayacak olursa, FXIa inhibitörleri, mevcut antikoagülanların pek uygun olmadığı daha yaşlı, hassas, birden fazla komorbiditeye sahip frajil hastaların tedavisinde umut verici olabilir. Ancak geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

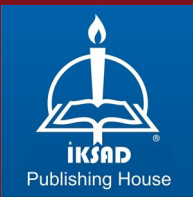
KAYNAKLAR

- Afşar N, Aktan S. (2002). Serebral venöz tromboz. In: Balkan S, editor. Serebrovasküler hastalıklar. Güneş kitapevi, Ankara, 2002:184-98.
- Akgün H, Öz O, Taşdemir S, Alay S, Yücel M, Akgün V, Gölçil Z, Odabaşı Z, Demirkaya Ş. (2014). Serebral Venöz Sinüs Trombozu; 17 Olgunun Analizi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 56: 102-106. doi: 10.5455/gulhane.42152.
- Arauz A, Vargas-González JC, Arguelles-Morales N, Barboza MA, Calleja J, Martínez-Jurado E, Ruiz-Franco A, Quiroz-Compean A, Merino JG. (2016). Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87:247-251.
- Basil S Lewis, Koji Hasegawa. (2024). Factor XIa inhibitors: collecting the clinical evidence, *European Heart Journal*, 10(1):5-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad076>.
- Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. (2003). Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74:459461.
- Bilen Ş, Şahin C, Gürkaş E, Orhan G, Ak F. (2011). A case of systemic lupus erythematosus presenting with the clinical picture of recurrent cerebral venous thrombosis and Devic-like syndrome. *Turkish Journal of Neurology*, 17:204-207.
- Botta R, Donirpathi S, Yadav R, Kulkarni GB, Kumar MV, Nagaraja D. (2017). Headache patterns in cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 8: Suppl 1: S72-S77.
- Cantu C, Barinagarrementeria F. (1993). Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium: review of 67 cases. *Stroke*, 24:1880-4.
- de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB,

- Yager J. (2001). Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New England Journal of Medicine*, 345: 417-23.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F. (2004). Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*, 35: 664-70.
- Gazioglu S, Solmaz D, Boz C. (2013). Cerebral venous thrombosis after high dose steroid in multiple sclerosis: A case report. *Hippokratia*,17:88-90.
- Gunal DI, Afsar N, Tuncer N, Aktan S. (2002). A case of multiple sclerosis with cerebral venous thrombosis: the role of lumbar puncture and high-dose steroids. *European Neurology*, 47:57–58.
- Kaya Z. Serebral venöz sinüs trombozu. (2020). Orhaner B, editör. *Çocukluk Çağında Tromboz*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.79-85.
- Kaya D. (2017). Serebral Venöz Sinüs Trombozunda tanı ve tedavi. *Turkish Journal of Neurology*, 23:94-104.
- 16.Kimber J. Cerebral venous sinus thrombosis. *QJM* 2002;95:137-42.
- Kocatürk Ö, Çoşkun Ö, Öcal R, İnan EL, Özkan S. (2012). Serebral Venöz Trombozlu Hastalarda Risk Faktörleri ve Etiyolojik Sebeplerin ve Tedavi Özelliklerinin Retrospektif İncelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(1) : 13 - 18.
- Liberman AL. (2023).Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum (Minneapolis)*, 29(2):519-539. doi: 10.1212/CON.0000000000001211. PMID: 37039408.
- Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, Ruocco L, Iannelli A, Martino E. (2010). Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing’s syndrome: Results from a prospective study before and after surgery. *European Journal of Endocrinology*, 163:783-91.
- Manolidis S, Kutz JW Jr. (2005). Diagnosis and management of lateral sinus thrombosis. *Otology & Neurotology*, 26:1045-1051.

- Mishra S, Satapathy J, Pareek D, Srija YN. (2023). Cerebral venous sinus thrombosis in a young boy after dexamethasone abuse: A rare case report. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*, 16:798-800.
- Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. (2021). *New England Journal of Medicine*, 385(1):59-64. doi: 10.1056/NEJMra2106545. PMID: 34192432.1.
- Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. (2009). Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *International Journal of Stroke*, 4:111-23.
- San Norberto EM, García-Saiz I, Gutiérrez D, Domingos L, Vaquero C. (2018). Ocular Myasthenia Induced by Rivaroxaban in Patient with Deep Vein Thrombosis. *Annals of Vascular Surgery*, 49:313.e1-313.e3. doi: 10.1016/j.avsg.2017.11.037. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29455019.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. (2011). American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(4):1158–1192.
- Stam J. (2005). Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *The New England journal of medicine*, 352(17), 1791-1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMra042354>.
- Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. (1999). Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery*, 45:626-9.
- Tamargo J, Agewall S, Borghi C, Ceconi C, Cerbai E, Dan GA, Ferdinandy P, Grove EL, Rocca B, Sulzgruber P, Semb AG, Sossalla S, Niessner A, Kaski JC, Dobrev D. (2023). New pharmacological agents and novel cardiovascular

- pharmacotherapy strategies in 2022 *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 9 :353–370.
- Torres RA, Torres BR, de Castilho AS, Honorato R. (2014). Venous sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome: A case report and literature review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26:430-4.
- Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, Raskob GE, Weitz JI; ANT-005 TKA Investigators. (2021). Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34297496.
- Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lammle B, Sturzenegger M, Ozdoba C, Hauser SP. (1997). Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 63:351-6.



ISBN: 978-625-367-690-2