

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİNDE MODERN ÇALIŞMALAR-I

EDİTÖR  
Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR



# DAHİLİ TIP BİLİMLERİNDE MODERN ÇALIŞMALAR-I

## EDİTÖR

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR

## YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

Prof. Dr. Cemil SERT

Doç. Dr. Bülent GÜNEŞ

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR

Doç. Dr. Ferit DOĞAN

Doç. Dr. Osman DERE

Doç. Dr. Uğur DEMİR

Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK

Dr. Öğr. Üyesi Ali KOÇ

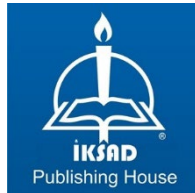
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN

Arş. Gör. Dr. Muhiddin AKİZ

Arş. Gör. Dr. Neslihan ERİN

Uzm. Dr. Edip ARPA

Uzm. Dr. Zülfer OBUZ KOÇ



Copyright © 2026 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)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: [iksadyayinevi@gmail.com](mailto:iksadyayinevi@gmail.com)

[www.iksadyayinevi.com](http://www.iksadyayinevi.com)

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

Iksad Publications – 2026©

**ISBN: 978-625-378-627-4**

Cover Design: İbrahim KAYA

March / 2026

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖN SÖZ**.....1

### **CHAPTER 1**

#### **COMPARISON OF POLYSOMNOGRAPHY PARAMETERS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME**

Uzm. Dr. Edip ARPA

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK.....3

### **CHAPTER 2**

#### **GASTRIC TUMORS**

Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN.....21

### **BÖLÜM 3**

#### **KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN PERKÜTAN ABLASYON TEDAVİSİ**

Doç. Dr. Osman DERE.....31

### **BÖLÜM 4**

#### **MANYETİK NANOPARTİKÜLLER VE TIBBİ UYGULAMALARI**

Prof. Dr. Cemil SERT.....47

### **BÖLÜM 5**

#### **PEDİATRİK HASTALARDA ARTMIŞ İNTRAKRANİYAL BASINÇ YÖNETİMİ**

Doç. Dr. Bülent GÜNEŞ.....85

### **BÖLÜM 6**

#### **PEDİATRİK HASTALARDA SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ**

Doç. Dr. Bülent GÜNEŞ.....99

### **BÖLÜM 7**

#### **SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY İLE LATERAL EPİKONDİLİTTE TENDON SERTLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Ferit DOĞAN.....109

### **CHAPTER 8**

#### **SHORT- AND LONG-TERM RESPIRATORY DISEASES ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO RESPIRABLE AIRBORNE PARTICULATE MATTER DURING POST-EARTHQUAKE AND URBAN RENEWAL DEMOLITION AND DEBRIS REMOVAL ACTIVITIES: A SYSTEMATIC REVIEW**

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK.....123

## **BÖLÜM 9**

### **SİGARAYA BAĞLI İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI: DESQUAMATİF İNTERSTİSYEL PNÖMONİYE BAKIŞ**

Uzman. Dr. Zülfer OBUZ KOÇ.....137

## **BÖLÜM 10**

### **KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNİN ADLİ TIBBİ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÜNİVERSİTE HASTANESİ VERİLERİNİN ANALİZİ**

Arş. Gör. Dr. Neslihan ERİN

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR

Doç. Dr. Uğur DEMİR

Arş. Gör. Dr. Muhiddin AKİZ.....151

## **BÖLÜM 11**

### **OSTEOİD OSTEOMA VE GÜNCEL TANI YÖNTEMLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ali KOÇ.....163

## **CHAPTER 12**

### **EFFECTIVENESS OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY AND EXERCISE-BASED INTERVENTIONS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW**

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK.....177

## ÖN SÖZ

Tıp bilimi, teknolojinin ve araştırma yöntemlerinin hızla gelişmesiyle birlikte her geçen gün daha dinamik bir yapıya bürünmektedir. Dahili tıp bilimleri ise bu değişimin merkezinde yer alan hem tanı hem de tedavi süreçlerinde multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılan en geniş alanlardan biridir. Elinizdeki bu eser, "**Dahili Tıp Bilimlerinde Modern Çalışmalar-I**", tıbbın farklı disiplinlerinden gelen değerli akademisyenlerin ve uzmanların güncel veriler ışığında hazırladıkları çalışmaları bir araya getirmektedir.

Kitabımızda; tıbbın geleneksel sınırlarını modern teknolojiyle birleştiren birçok önemli başlık ele alınmıştır. Karaciğer tümörlerinde kullanılan perkütan ablasyon yöntemlerinden, manyetik nanopartiküllerin tıbbi uygulamalarındaki son gelişmelere; obstrüktif uyku apnesi sendromunun (OUAS) fizyopatolojik analizlerinden, pediatrik hastalarda septik şok yönetimine kadar geniş bir yelpaze sunulmaktadır. Ayrıca, adli tıp perspektifiyle karbonmonoksit zehirlenmelerinin değerlendirilmesi ve radyolojik görüntüleme de çığır açan "**Shear Wave Elastography**" gibi modern tanı yöntemleri ayrıntılı bölümler halinde sunulmuştur.

Bu eserin temel amacı, sağlık profesyonellerine ve araştırmacılara klinik uygulamalarında rehberlik edecek, kanıta dayalı ve güncel bir kaynak sunmaktır. Kitapta yer alan bölümler, sadece kuramsal bilgi aktarmakla kalmayıp, aynı zamanda sistematik derlemeler ve retrospektif analizlerle literatürdeki eksikliklere ışık tutmayı hedeflemektedir.

Büyük bir özveriyle hazırlanan bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen tüm yazarlarımıza değerli katkıları için teşekkür ederim. Kitabın, tıp camiasına ve özellikle dahili bilimler alanında çalışan tüm meslektaşlarıma faydalı olmasını temenni ederim.

Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR

*Editör*

*Mart 2026*



## CHAPTER 1

### COMPARISON OF POLYSOMNOGRAPHY PARAMETERS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

*Systematic Narrative Review and Practical Interpretation Guide for Book Chapters*

Uzm. Dr. Edip ARPA<sup>1</sup>

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK<sup>2</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19358648>

---

<sup>1</sup> Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup> Harran University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Şanlıurfa, Türkiye  
Correspondence: arpa0063@icloud.com | drsak19@gmail.com



## KEY POINTS

- 1) AHI is indispensable for diagnosis but does not fully quantify physiologic burden.
- 2) ODI often tracks AHI, but agreement depends on desaturation thresholds, scoring rules, and sleep vs recording time.
- 3) Duration-based indices (e.g., AHSI, ODSI) and composite measures (e.g., hypoxic burden) add clinically actionable information.
- 4) When AHI and ODI disagree, evaluate baseline SpO<sub>2</sub>, desaturation depth/duration, event duration, and comorbid lung disease.

## ABBREVIATIONS

AHI: Apnea–hypopnea index (events/hour of sleep)

AHSI: Apnea–hypopnea duration index (minutes of apnea+hypopnea per hour)

ODI: Oxygen desaturation index (desaturations/hour)

ODSI: Oxygen desaturation duration index (minutes of desaturation per hour)

TST: Total sleep time

SpO<sub>2</sub>: Peripheral oxygen saturation

T90: Percent (or minutes) of sleep time with SpO<sub>2</sub> < 90%

HB: Hypoxic burden (event-related area under the desaturation curve per hour of sleep)

PSG: Polysomnography

OSA/OSAS: Obstructive sleep apnea (syndrome)

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder characterized by repetitive upper-airway obstruction during sleep, producing intermittent hypoxemia, intrathoracic pressure swings, and sleep fragmentation. Population studies indicate that sleep-disordered breathing is highly prevalent, with marked variation by age, sex, and body habitus (Heinzer et al., 2015; Peppard et al., 2013). Global estimates suggest that hundreds of millions of adults may meet diagnostic criteria for OSA, underscoring its public health relevance (Benjafield et al., 2019).

Overnight PSG is the reference standard for diagnosis and allows quantification of respiratory events, oxygenation, arousals, and sleep architecture. The apnea–hypopnea index (AHI) is conventionally used to classify OSA severity (mild 5–14.9, moderate 15–29.9, severe  $\geq 30$  events/hour). Yet clinicians often encounter patients with similar AHI values but substantially different symptom burden, desaturation profiles, or cardiometabolic risk. This heterogeneity reflects that OSA is not a single-phenotype condition and that physiologic stress depends on more than event counts (Veasey & Rosen, 2019).

The MeetCon-Medicine congress full-text oral presentation by Arpa and Sak (2026) provides an illustrative example: among 57 adults with OSA, AHI correlated strongly with AHSI and ODI, but not with ODSI. This finding highlights a clinically important concept—frequency-based indices can align well, while duration-based oxygenation measures may behave differently, potentially due to baseline oxygenation, event depth, post-event recovery, comorbidities, and signal-processing definitions.

## **POLYSOMNOGRAPHY PARAMETERS IN OSA**

### **Event frequency metrics**

AHI counts the number of apneas and hypopneas per hour of sleep. It is the cornerstone of diagnosis and remains the most widely used severity metric in clinical practice. Related event-frequency metrics include the apnea index (AI) and hypopnea index (HI), which separate apneas and hypopneas. Because hypopnea definitions vary (e.g., different desaturation thresholds and arousal requirements), AHI can change substantially depending on scoring rules and guideline versions (Duce et al., 2015).

### **Event duration metrics**

Event duration is a distinct physiologic dimension: longer apneas and hypopneas can produce deeper and more prolonged hypoxemia and greater sympathetic activation, even when event frequency is modest. Duration-focused indices aim to summarize this information across the night. AHSI (minutes/hour) is calculated as total apnea+hypopnea time divided by total sleep time, thereby integrating frequency and duration into a single measure (Arpa & Sak, 2026). Reviews on respiratory event duration in OSA emphasize that event duration varies across individuals and may relate to

traits such as loop gain, arousal threshold, and upper-airway collapsibility (Oksenberg & Leppänen, 2023a, 2023b).

### **Oximetry-based metrics**

ODI counts the number of oxygen desaturations per hour (commonly defined using  $\geq 3\%$  or  $\geq 4\%$  drops in  $\text{SpO}_2$ ). ODI is frequently used in home sleep apnea testing and nocturnal oximetry screening. Other oximetry metrics include mean  $\text{SpO}_2$ , minimum  $\text{SpO}_2$ , and time spent below a saturation threshold (e.g., T90). ODSI, as used by Arpa and Sak (2026), expresses cumulative desaturation duration per hour and can be interpreted as an approximate measure of how “long” the patient remains in desaturation states.

### **Composite burden metrics**

Hypoxic burden (HB) is an event-specific metric that integrates desaturation depth and duration by measuring the area under the desaturation curve associated with each respiratory event and normalizing by sleep time. In large cohorts, HB has been shown to predict cardiovascular outcomes more strongly than AHI, supporting the idea that integrated physiologic burden may be more prognostically relevant than event frequency alone (Azarbarzin et al., 2019; Azarbarzin et al., 2020; Labarca et al., 2023).

**Table 1** Operational definitions of key PSG parameters discussed in this chapter (units and clinical interpretation)

Parameter	Definition (typical)	Unit	Interpretation / caveats
AHI	Number of apneas + hypopneas divided by total sleep time	events/h	Depends on hypopnea definition; may miss burden if events are long or desaturations deep.
ODI	Number of oxygen desaturations (e.g., $\geq 3\%$ or $\geq 4\%$ ) divided by sleep or recording time	desats/h	Threshold matters; may diverge from AHI if hypopneas cause arousals without desaturation or if baseline $\text{SpO}_2$ is low.

AHSI	Total time spent in apnea+hypopnea divided by total sleep time	min/h	Captures cumulative respiratory event time; increases with longer events even if AHI unchanged.
ODSI	Total time spent in desaturation states divided by total sleep time	min/h	Reflects “duration of hypoxemia”; sensitive to baseline SpO <sub>2</sub> , recovery kinetics, and desaturation definition.
T90	Percent or minutes of sleep time with SpO <sub>2</sub> < 90%	% or min	Influenced by OSA and comorbid lung/heart disease; not event-specific.
HB	Sum of event-related area under the desaturation curve normalized by sleep time	arbitrary (e.g., %·min/h)	Event-specific burden metric; predicts cardiovascular outcomes better than AHI in several cohorts.

## METHODS

### Design and reporting framework

This chapter uses a systematic narrative synthesis approach, structured according to PRISMA 2020 reporting principles where feasible for a book chapter format (Page et al., 2021). The MeetCon-Medicine full-text oral presentation (Arpa & Sak, 2026) was treated as a priority primary source and served as a pragmatic anchor for parameter definitions, analytic contrasts, and clinically interpretable correlation patterns.

### Information sources and search strategy

A focused literature search was conducted to identify studies and reviews comparing PSG/oximetry indices in adults with suspected or confirmed OSA. Key concepts included AHI, ODI, event duration indices

(e.g., apnea/hypopnea duration measures), ODSI or analogous desaturation-duration measures, and hypoxic burden. Example search terms included combinations of: “obstructive sleep apnea”, “apnea hypopnea index”, “oxygen desaturation index”, “event duration”, “hypoxic burden”, and “polysomnography”. Reference lists of key papers were reviewed to identify additional relevant studies.

### **Eligibility criteria**

We prioritized adult studies that (1) reported at least two PSG/oximetry-derived metrics enabling comparison (e.g., AHI vs ODI, AHI vs duration/burden indices), (2) used PSG or validated home sleep apnea testing/oetry approaches, and (3) provided quantitative relationships (correlations, agreement, diagnostic accuracy, or outcome associations). Pediatric studies, purely interventional trials without baseline comparative metrics, and studies focusing exclusively on central sleep apnea were not emphasized.

### **Data items and synthesis**

Data extracted included study design, population, scoring definitions (especially hypopnea and desaturation thresholds), the PSG/oximetry parameters compared, and key quantitative findings. Given heterogeneity in definitions and outcomes, results were synthesized narratively with emphasis on clinical interpretation and sources of discordance.

**Shape 1** *PRISMA-style flow diagram (text template for book-chapter systematic narrative reviews)*

Records identified through database searching (n = \_\_\_); additional records identified through other sources (n = \_\_\_). After duplicates removed (n = \_\_\_), records screened by title/abstract (n = \_\_\_). Full-text articles assessed for eligibility (n = \_\_\_); full-text articles excluded with reasons (n = \_\_\_). Studies included in qualitative synthesis (n = \_\_\_).

Note: The above flow text is provided as a fillable template; final counts depend on the locked search strategy, deduplication method, and screening decisions used by the chapter authors and editors.

## RESULTS

### AHI and ODI: correlation, agreement, and diagnostic implications

Across multiple settings, AHI and ODI tend to correlate strongly, especially when similar desaturation thresholds are used and when sleep time (rather than recording time) is the denominator. In a study of edited in-home PSG recordings simulating home testing, Levendowski et al. (2019) reported very high correlations between AHI and ODI and small absolute differences for most individuals. Similarly, Sharma et al. (2024) observed good correlation and substantial agreement between AHI- and ODI-based severity categorization, supporting nocturnal oximetry as a practical screening tool for severe OSA in resource-limited contexts.

However, perfect agreement should not be assumed. A systematic review by Rashid et al. (2021) documented substantial heterogeneity across studies comparing ODI and AHI, driven by differences in hypopnea scoring, desaturation thresholds, and timing of measurements. This heterogeneity is clinically meaningful: a patient may have frequent hypopneas with arousals but limited desaturation (higher AHI than ODI), or fewer but longer/deeper events with prominent desaturation (ODI relatively high compared with AHI).

### CLINICAL PEARLS 1 — When AHI and ODI disagree

- Confirm denominators: AHI is usually per hour of sleep (TST), whereas some devices compute ODI per recording time.
- Check the desaturation threshold ( $\geq 3\%$  vs  $\geq 4\%$ ) and hypopnea rules (desaturation vs arousal-based).
- Review baseline SpO<sub>2</sub> and comorbid lung disease; low baseline saturation can inflate desaturation duration metrics (e.g., T90, ODSI).
- Inspect raw oximetry for motion artifact and poor pleth signal quality before interpreting discordant indices.

*Interpretation tip: Discordance is not an “error” by default—often it reflects physiology or scoring definitions.*

### **Event duration metrics (AHSI and related indices)**

Event-duration indices aim to quantify the cumulative time spent in disordered breathing. In the MeetCon-Medicine data (n=57), AHI was strongly correlated with AHSI (r=0.875) and ODI (r=0.836), suggesting that, in that cohort, higher event frequency generally coincided with higher cumulative event time and more frequent desaturations (Arpa & Sak, 2026). Yet ODSI did not correlate significantly with AHI, implying that desaturation duration captured an additional dimension not well predicted by event frequency alone.

Two complementary review articles have highlighted that respiratory event duration is influenced by multiple physiologic traits and may vary across sleep stage and body position (Oksenberg & Leppänen, 2023a, 2023b). From a clinical perspective, duration metrics can be particularly informative in patients whose AHI is near a diagnostic or treatment threshold, where longer event duration may justify more aggressive management or closer follow-up.

### **Desaturation duration and integrated hypoxic load**

Duration-focused oximetry measures (ODSI, T90) and event-specific burden measures (HB) address a key limitation of AHI: two individuals with the same AHI can have very different total time spent hypoxemic. Evidence from large cohorts supports the clinical relevance of this dimension. Hypoxic burden predicts cardiovascular disease-related mortality and incident heart failure more robustly than AHI in several analyses (Azarbarzin et al., 2019; Azarbarzin et al., 2020). In addition, multi-cohort work comparing hypoxic, ventilatory, and arousal burdens suggests that hypoxic and ventilatory burdens are associated with incident cardiovascular events and mortality, whereas arousal burden may not show the same magnitude of association (Labarca et al., 2023).

### **CLINICAL PEARLS 2 — “Duration matters” in hypoxemia**

- Consider reporting at least one duration/burden metric (e.g., AHSI, T90, HB) in addition to AHI and ODI.
- Patients with borderline AHI but high hypoxic burden may warrant

proactive cardiovascular risk management.

- Short, frequent events may drive sleepiness via arousals, while fewer, longer events may drive cardiometabolic risk via hypoxic stress.
- Interpret desaturation-duration metrics in context of baseline SpO<sub>2</sub> and comorbid pulmonary disease.

### Anthropometrics and PSG indices

Anthropometric measures such as body mass index (BMI), waist circumference, and especially neck circumference are commonly associated with OSA severity. In the MeetCon-Medicine dataset, neck circumference showed weak positive correlations with AHI, AHSI, and ODI, while body fat percentage correlated with ODSI (Arpa & Sak, 2026). These patterns are consistent with the idea that upper-airway anatomy and adiposity contribute to obstruction propensity, while oxygenation dynamics may also reflect gas-exchange reserve and baseline saturation.

Earlier local clinical work has similarly emphasized the diagnostic contribution of simple anthropometric measures in patients suspected of OSA, particularly when polysomnography access is limited (Arpa, 2017).

**Table 2** Selected studies and reviews comparing PSG/oximetry parameters or linking them to outcomes in adult OSA

Study	Design / population	Parameters	Key quantitative findings	Clinical interpretation
Arpa & Sak (2026)	Retrospective PSG review; adults with OSA (n=57)	AHI, AHSI, ODI, ODSI; anthropometrics	AHI-AHSI r=0.875; AHI-ODI r=0.836; AHI-ODSI ns; AHSI-ODSI r=0.392	AHSI tracks AHI; ODSI may capture an additional oxygenation dimension not predicted by event frequency.
Rashid et al. (2021)	Systematic review (8 studies; n=1,924)	ODI vs AHI diagnostic accuracy	Heterogeneous sensitivity/specificity; suggests ODI(4%) ≥15 for diagnosing OSA and ≥10 for further evaluation	ODI can support screening/triage, but thresholds vary with scoring rules and population context.

Levendowski et al. (2019)	Edited in-home PSG simulating HSAT (n=184)	Auto-scored AHI vs ODI; positional metrics	AHI-ODI correlation ~0.97; most AHI-ODI differences small	ODI-based oximetry can approximate AHI in many adults, especially for positional characterization.
Sharma et al. (2024)	Cross-sectional PSG (n=176)	AHI vs ODI severity classification	Correlation $r \approx 0.897$ ; kappa $\approx 0.7$ (substantial agreement)	Nocturnal oximetry may screen severe OSA; mismatches still occur in mild/moderate ranges.
Duce et al. (2015)	Sleep lab cohort; re-scoring with different criteria	AHI under different AASM event criteria	2012 criteria increased hypopnea incidence and changed AHI classification	Cross-study comparisons of AHI/ODI require careful attention to scoring definitions.
Otero et al. (2012)	Clinical trial; PSG database (n=274)	AHI, event duration indices, other vendor indices	Some vendor indices added little information; some "ignored" indices had good discriminative ability	Do not rely solely on default PSG report fields; select metrics with proven diagnostic value.
Azarbarzin et al. (2019)	Cohort analyses (MrOS & SHHS)	AHI vs hypoxic burden	Hypoxic burden predicted CVD mortality more strongly than AHI	Integrated hypoxemia (depth $\times$ duration) improves prognostic stratification beyond event counts.
Azarbarzin et al. (2020)	Cohort analyses (SHHS & MrOS)	AHI vs sleep apnea-specific hypoxic burden	SASHB predicted incident heart failure in men; AHI did not	Hypoxic burden may identify higher-risk patients even when AHI is not markedly

				elevated.
Labarca et al. (2023)	MESA & MrOS cohorts	Hypoxic, ventilatory, and arousal burdens	Hypoxic/ventilatory burdens associated with incident CVD and mortality; arousal burden not	Supports multidimensional burden models for OSA outcomes.
Oksenberg & Leppänen (2023a, 2023b)	Narrative reviews	Respiratory event duration	Event duration varies across traits, stages, and positions	Duration indices provide a physiologic lens; consider when AHI-based severity is discordant with clinical picture.

**Table 3** Key findings from the MeetCon-Medicine full-text oral presentation (Arpa & Sak, 2026)

Domain	Variable(s)	Summary	Comment
Demographics	Age; sex; BMI; neck circumference; waist circumference	Age 51.6±12.4; 63.2% male; BMI 33.0±6.5; neck 41.3±3.9 cm	Anthropometrics suggest predominantly obese adult cohort typical of sleep-lab populations.
Sleep/oximetry	TST; sleep efficiency; baseline SpO <sub>2</sub> ; minimum SpO <sub>2</sub>	TST 410±99 min; sleep efficiency 87.4±12.2%; baseline SpO <sub>2</sub> 93.6±2.0%; minimum SpO <sub>2</sub> 77.5±10.4%	Baseline SpO <sub>2</sub> relatively preserved on average, but minimum SpO <sub>2</sub> shows wide variability.
Core indices	AHI; ODI; AHSI; ODSI	AHI 41.8±28.4 events/h; ODI 44.0±28.1 desats/h; AHSI 12.3±9.0 min/h; ODSI 3.4±1.6 min/h	ODSI magnitude is modest and varies less than AHI/ODI—potentially reflecting different underlying determinants.
Correlations	AHI vs AHSI, ODI, ODSI; AHSI vs ODI, ODSI	Strong: AHI–AHSI, AHI–ODI; Weak/non-significant: AHI–ODSI; AHSI–ODSI weak but significant	Suggests event-frequency and event-duration indices can diverge from desaturation-duration behavior.

## DISCUSSION

The central message of this chapter is that PSG interpretation benefits from a multidimensional view of OSA. AHI remains a pragmatic diagnostic anchor and facilitates communication and guideline-based decision-making. Nevertheless, clinical heterogeneity persists because AHI compresses diverse physiologic processes into a single count. The evidence summarized here supports three complementary dimensions: (1) event frequency (AHI/ODI), (2) event duration (AHSI and related indices), and (3) hypoxic burden (HB and duration-based oxygenation measures).

The MeetCon-Medicine analysis (Arpa & Sak, 2026) illustrates how these dimensions can separate: AHSI aligned closely with AHI, whereas ODSI did not. A plausible interpretation is that ODSI is influenced not only by obstruction frequency and duration but also by baseline oxygenation, pulmonary reserve, circulatory delay, desaturation recovery dynamics, and the operational definition of a “desaturation duration”. Thus, clinicians should avoid assuming that a single oxygen-duration metric will scale linearly with AHI across all patients.

From an outcomes perspective, the strongest external validation to date favors integrated burden metrics. Hypoxic burden predicts cardiovascular endpoints beyond what is explained by AHI alone (Azarbarzin et al., 2019; Azarbarzin et al., 2020; Labarca et al., 2023). These findings align with mechanistic models in which oxidative stress, sympathetic activation, and endothelial dysfunction depend on the depth and duration of hypoxemia. However, symptom burden (e.g., sleepiness) may relate more strongly to arousal frequency and sleep fragmentation than to hypoxemia in some phenotypes, reinforcing the need to tailor interpretation to the clinical question.

### **CLINICAL PEARLS 3 — A practical multidimensional severity “dashboard”**

- Diagnosis/severity label: AHI (and the scoring definition used).
- Oximetry stress: ODI plus either T90 or minimum SpO<sub>2</sub> (or both).
- Duration dimension: AHSI (or mean/median event duration when available).
- Risk refinement (when available): event-specific hypoxic burden.

*Implementation suggestion: Standardize your sleep lab report template so that these metrics appear together on the first page.*

## **PRACTICAL REPORTING RECOMMENDATIONS**

For routine clinical PSG reporting, we recommend documenting (i) the exact scoring rules used (especially hypopnea and desaturation thresholds), (ii) AHI and ODI side-by-side, and (iii) at least one duration or burden metric (e.g., AHSI, T90, hypoxic burden when available). When limited-channel home testing is used, explicitly state whether indices are calculated per recording time or estimated sleep time.

When clinical symptoms or comorbid risk appear disproportionate to AHI, consider the following interpretive steps: review event duration distributions, inspect the oximetry trace for prolonged desaturation clusters, evaluate positional and REM-related worsening, and consider comorbid pulmonary disease that may elevate T90 independent of OSA.

## **LIMITATIONS AND FUTURE DIRECTIONS**

Comparisons across PSG parameters are limited by heterogeneity in scoring definitions, device algorithms, and denominators (sleep time vs recording time). Many studies provide correlation metrics but do not report calibration or clinically meaningful decision thresholds for discordant cases. Future research should focus on standardizing duration and burden metrics, evaluating their responsiveness to therapy, and establishing outcome-based thresholds that complement AHI-based classifications.

## **CONCLUSIONS**

AHI remains foundational for diagnosing and grading OSA, but it incompletely captures physiologic stress and inter-individual heterogeneity. Evidence from the MeetCon-Medicine proceedings and the broader literature indicates that ODI and duration/burden metrics provide complementary information. Incorporating AHSI and at least one oxygenation duration or burden measure into PSG reports can improve clinical interpretation and may better align severity assessment with cardiometabolic risk.

## REFERENCES

- American Academy of Sleep Medicine. (2012). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications (Version 2.0). American Academy of Sleep Medicine.
- Arpa, E. (2017). Evaluation of polysomnographic findings and apnea-hypopnea duration indices in patients with obstructive sleep apnea syndrome [Specialty thesis, Harran University].
- Arpa, E., & Sak, Z. H. A. (2026). Comparison of polysomnography parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. In MeetCon-Medicine International Congress of Medical and Health Sciences Full-Text Book (Oral presentation). Şanlıurfa, Türkiye.
- Azarbarzin, A., Sands, S. A., Stone, K. L., Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Terrill, P. I., Ancoli-Israel, S., Ensrud, K., Purcell, S., White, D. P., Redline, S., & Wellman, A. (2019). The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *European Heart Journal*, 40(14), 1149–1157. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy624>
- Azarbarzin, A., Sands, S. A., Taranto-Montemurro, L., Vena, D., Sofer, T., Kim, S.-W., Stone, K. L., White, D. P., Wellman, A., & Redline, S. (2020). The sleep apnea-specific hypoxic burden predicts incident heart failure. *Chest*, 158(2), 739–750. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.053>
- Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, 7(8), 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Duce, B., Milosavljevic, J., & Hukins, C. (2015). The 2012 AASM respiratory event criteria increase the incidence of hypopneas in an adult sleep center population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(12), 1425–1431. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5280>

- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., & Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(4), 310–318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Labarca, G., Vena, D., Hu, W.-H., Esmaili, N., Gell, L., Yang, H. C., Wang, T.-Y., Messineo, L., Taranto-Montemurro, L., Sofer, T., Barr, R. G., Stone, K. L., White, D. P., Wellman, A., Sands, S., Redline, S., Azarbarzin, A. (2023). Sleep apnea physiological burdens and cardiovascular morbidity and mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 208(7), 802–813. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1808OC>
- Levendowski, D. J., Hamilton, G. S., St Louis, E. K., Penzel, T., Dawson, D., & Westbrook, P. R. (2019). A comparison between auto-scored apnea-hypopnea index and oxygen desaturation index in the characterization of positional obstructive sleep apnea. *Nature and Science of Sleep*, 11, 69–78. <https://doi.org/10.2147/NSS.S204830>
- Oksenberg, A., & Leppänen, T. (2023a). Duration of respiratory events in obstructive sleep apnea: In search of paradoxical results. *Sleep Medicine Reviews*, 68, 101728. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101728>
- Oksenberg, A., & Leppänen, T. (2023b). Duration of respiratory events in obstructive sleep apnea: Factors influencing the duration of respiratory events. *Sleep Medicine Reviews*, 68, 101729. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101729>
- Otero, A., Félix, P., Presedo, J., & Zamarrón, C. (2012). An evaluation of indexes as support tools in the diagnosis of sleep apnea. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(8), 1825–1834. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0536-1>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated

- guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*, 177(9), 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Rashid, N. H., Zaghi, S., Scapuccin, M., Camacho, M., Certal, V., & Capasso, R. (2021). The value of oxygen desaturation index for diagnosing obstructive sleep apnea: A systematic review. *Laryngoscope*, 131(2), 440–447. <https://doi.org/10.1002/lary.28663>
- Sharma, P., Thakur, S., Rai, D. K., Karmakar, S., & Ameet, H. (2024). Connecting the dots: analysing the relationship between AHI and ODI in obstructive sleep apnea. *Sleep Science and Practice*, 8, 9. <https://doi.org/10.1186/s41606-024-00102-x>
- Veasey, S. C., & Rosen, I. M. (2019). Obstructive sleep apnea in adults. *New England Journal of Medicine*, 380(15), 1442–1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816152>



## CHAPTER 2

### GASTRIC TUMORS

Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN<sup>2</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19358814>

---

<sup>1</sup> Harran Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji, Orcid Id: 0000+0003+4881+5244

<sup>2</sup> Harran Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Orcid Id: 0000-0002-3784-8553



## **GASTRIC TUMORS**

### **Common Primary Malignant Tumors of the Stomach**

- 1.Gastric carcinoma (Adenocarcinoma)
- 2.Gastric lymphoma
- 3.Leiyomyosarcoma

### **Rare Primary Malignant Tumors of the Stomach**

- 1.carcinoid tumor of the stomach-NET
- 2.Carcinosarcomas
- 3.Hemangiopericytoma
- 4.Neurogenic sarcoma
- 5.Fibrosarcoma
- 6.Liposarcoma

### **Benign Tumors of the Somach**

- 1.Polyps
  - a.Hyperplastic polyps
  - b.Adenomatous polyps (neoplastic)
- 2.Leiomyoma
- 3.Hamartoma
- 4.Ectopic pancreas

## **GASTRIC CANCER**

It is one of the leading causes of death from malignant diseases worldwide. The average incidence, standardized by age, was 2.6-59.1/100,000 in 1980, while it was 2.5-56.8 in 2018.

It is usually diagnosed late. Therefore, despite great advances in diagnosis and surgery, less than 15% of patients live for 5 years (1, 2).

## **EPIDEMIOLOGY**

It is very common in Japan, Central and South America, some parts of Western Europe, and the Eastern Anatolia Region of Türkiye. It is seen twice as often in men as in women. It is more frequent in advanced age, after 60 years. In our studies in different regions where we performed endoscopy on patients, gastric diagnoses were made in 1.75% of patients in Istanbul during

routine gastroscopic procedures, 1.2% in patients with bleeding, and 2.4% in patients undergoing gastric resection. While the frequency was 0.6% in patients undergoing routine gastroscopy in Şanlıurfa, this rate was very high in Erzurum, at 4.2% (3-8).

## **ETIOLOGY**

Nitrate and its derivatives ingested through food, very salty foods, pickled and smoked foods, obesity, and Helicobacter Pylori (H pylori) have been found to be associated with cancer. Gastric cancer cases may require significant efforts for lifestyle changes such as smoking cessation and diet, and especially for screening and treatment of H pylori.

### **Predisposing Factors:**

- Genetic factors
- Atrophic somacah (intestinal metaplasia)
- Pernicious anemia
- Adenomatous polyps
- Benign gastric ulcers
- 10-20 yeras after partial gastrectomy surgery (3, 6, 9).

## **CLINICAL FINDINGS AND SYMPTOMS**

-In patients with benign and malignant ulcers, the history does not play a significant role in differentiating between the two diseases.

-Classic ulcer symptoms are seen in 25% of gastric cancer cases.

-The most common symptoms are upper abdominal discomfort, postprandial fullness, and pain, which begin insidiously.

-Weight loss occurs in at least 50% of cases.

-Nausea and vomiting are important findings, especially when the tumor is located in the Pyloric canal.

-Dysphagia is the main symptom of cardia tumors.

- Weakness, hematemesis, melena, and changes in bowel habits may occur.

### **Metastazis findings**

- Hepatomegaly, jaundice
- Gastric cancer spreads through the thoracic duct and metastasizes to the supraclavicular lymph nodes (Virchow's nodule).
- Anterior axillary lymphadenopathy (Irish nodule) and umbilical nodules (Sister Mary Joseph nodules) may also be detected.
- Peritoneal metastasis occurs in 20% of cases. Intraabdominal metastases may involve the ovaries (Krukenberg tumor) and the perirectal Space (Blummer's shelf).
- Hematological metastasis to the liver occurs in 30% of cases. The lungs, brain, and other Organs are less frequently involved.
- Mild fever in advanced stages (especially in liver metastases).

### **Alarm symptoms and signs**

- Age over 45
- Anemia
- Dysphagia
- Odinophagia
- Weight loss
- Hematemesis, melena
- Recurrent vomiting
- Family history of cancer
- Abdominal mass (10)

### **LABORATORY FINDINGS**

- laboratory findings in gastric cancer patients may be normal in patients with early gastric cancer.
- Iron deficiency anemia is detected in 2/3 of advanced cases due to occult bleeding.
- Carcinoembryogenic antigen (CEA) may not be elevated in early stages, but is found to be high in 30% of cases in late stages (10).

## **PATOLOGY**

### **Macroscopic classification of gastric cancer (Borrmann classification)**

1. Polypoid
2. Ulcerative
3. Combined ulcerative-infiltrative type
4. Diffuse infiltrative type (Linitis Plastica)

### **Microscopic (Lauren classification)**

Microscopically most gastric cancers are adenocarcinomas.

- 1- Intestinal type (better prognosis)
- 2- Diffuse type (cytology poorly differentiated, may contain signet ring cells, poor prognosis)
  - In early gastric cancers, the cancer is limited to the mucosa and submucosa.
  - If it has progressed to the muscularis mucosa, it is an advanced type of gastric cancer (11).

## **TREATMENT AND PROGNOZIS**

Chemoteraphy (CT) or radiotherapy (RT) are not beneficial after gastric resection. 5-fluorouracil alone or in combination with doxorubicin, cisplatin, and mitomycin can be used in 20-30% of cases. It is ineffective in terms of survival. Before treatment, the tumor is classified according to the TNM system. Curative treatment is possible with surgical removal of the tumor. In more than 80% of cases where the lesion is shown to be limited to the mucosa and submucosa, curative treatment is possible with submucosal resection and surgery.

50% of patients without lymph node metastasis who undergo curative surgical treatment live for 5 years. Detection of a mass in the epigastrium is a sign of poor prognosis.

### **The most important facors effecting prognosiz:**

- 1- Thickness of the lesion in the gastric wall
- 2- Spread to lymph nodes

3- Distant metastases (11, 12).

### **LYMPHOMA**

Primary gastric lymphomas constitute 5% of malignant diseases of the stomach. Lymphoma originates from lymphoid tissue in the lamina propria and spreads throughout the submucosal layer. Ulcers (which may be multiple) are seen in 40-80% of cases. The onset of the disease is insidious. Early-stage anorexia, nausea, vomiting, and abdominal pain are non-specific. The most effective treatment is surgery. Postoperative RT/KT is ineffective for survival. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a low-grade B-cell lymphoma. It is usually confined to the stomach. It is strongly associated with *H. pylori*. The treatment of early-stage MALT lymphoma is *H. pylori* eradication (13-15).

### **CONCLUCION**

- Gastric cancer is common worldwide, frequent in male patients over 60 years of age, endemic in some regions of Türkiye such as the Eastern Anatolia Region, and is one of the most frequent causes of cancer-related deaths. While its incidence is decreasing globally, it is increasing in Türkiye.
- Early diagnosis, when the disease is limited to the mucosa and submucosa, is life-saving; it is necessary to focus on early diagnosis.
- To prevent gastric cancer, efforts should be focused on avoiding smoking, obesity, and processed foods, healthy and natural nutrition, and *H. Pylori* screening and treatment.
- Other neoplastic diseases besides adenocarcinoma should not be neglected; treatment is more successful in these diseases.

## REFERENCES

1. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023 Mar 23. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0.
2. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, Choi P, Lao XQ, Chan SM, Teoh A, Liang P. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Netw Open.* 2021 Jul 1;4(7):e2118457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18457.
3. Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology.* 2021 Jul;161(1):116-127.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.023.
4. Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Danalıoğlu A. Peptik Ülser ve Kanser Teşhisinde Özofagogastroduodenoskopi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi [The Turkish Journal of Academic Gastroenterology]* 2011; 10(3): 108-111.
5. Uyanıkoğlu A, Danalıoğlu A, Davutoğlu C, Alimoğlu A, Baş G. Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması: Endoskopi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi [J Ist Faculty Med]* 2008; 71: 120-123.
6. Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Danalıoğlu A. Mide Rezeksiyonlu Hastaların Endoskopik Değerlendirmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi [J Ist Faculty Med]* 2006; 69: 102-104.
7. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Kibar Yİ, Tay A, Öztürk Y. Erzurum Yöresi Gastroskopi ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2011; 18(2): 70-4.
8. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H, Arslan İ, Yenice N. Şanlıurfa Yöresi Gastroskopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. 29. Ulusal Gastroenteroloji haftası, The Turkish Journal of Gastroenterology 2012; 23(suppl.1): 138. 20-25 Kasım 2012, Antalya, Türkiye, P-139.
9. Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP). *Gut.* 2022 May;71(5):854-863. doi: 10.1136/gutjnl-

- 2021-324057. Epub 2021 May 11. PMID: 33975867; PMCID: PMC8995828.
10. Uyanıkoğlu A. Peptik ülser. Pratik Gastroenteroloji, Editör: Uyanıkoğlu A, 26-37, 2021, ISBN: 978-605-70450-5-8.
  11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
  12. Buran T, Şahin M. Mide kanserinde erken tanı hayat kurtarır. Celal bayar Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020; 7(4): 567-570.
  13. Kim J, Wang TC. Helicobacter pylori and Gastric Cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021 Jul;31(3):451-465. doi: 10.1016/j.giec.2021.03.003. PMID: 34053633.
  14. Cindoğlu Ç, Uyanıkoğlu A, Sert U, Yenice N. Helicobacter pylori eradikasyonunda ardışık 5+5 (10) günlük ve ardışık 7+7 (14) günlük tedavilerin karşılaştırılması. Akademik gastroenteroloji dergisi 2017; 16(3): 91-96
  15. Uyanıkoğlu A, Sert U, Cindoğlu Ç. Peptik ülserli hastalarda ikinci basamak Helicobacter pylori eradikasyonunda bizmut bazlı 4'lü ve levofloksasin bazlı 3'lü tedavilerin karşılaştırılması: Tek merkezli pilot çalışma Endoskopi [Endoscopy] 2017; 25(1): 07-09



**BÖLÜM 3**  
**KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN PERKÜTAN ABLASYON**  
**TEDAVİSİ**

Doç. Dr. Osman DERE<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19359268>

---

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye.  
drdrectf@hotmail.com, orcid id: 0000-0001-8346-9477



## 1. GİRİŞ

Girişimsel radyolojinin hepatik maligniteli hastaların perkütan tedavisindeki rolü eskiden beri gelişim göstermektedir. İlk çalışmalar, ultrasonografi rehberliğinde uygulanan etanol kullanımına odaklanmıştır (Livraghi, T. 1986). O tarihten bu yana çok sayıda perkütan ablasyon yöntemi geliştirilmiş olup, bu yöntemler araştırmaların odağında olmaya devam etmektedir. Bu yoğun araştırma ilgisinin nedenlerinden biri basittir: primer ve sekonder hepatik maligniteler oldukça yaygındır ve önemli bir mortalite nedenidir. Primer karaciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatoselüler karsinom (HSK), erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en hızlı artış gösteren nedeni olup, daha genç yaş gruplarında görülme sıklığının arttığı yönünde bir eğilim göstermektedir (El-Serag. 2007).

Karaciğerin sekonder tutulumu, örneğin kolorektal karsinom kaynaklı metastazlar, daha da yaygındır. Kolorektal karsinomlu hastaların yaklaşık yarısında hastalık süreci boyunca hepatik metastaz gelişmektedir (Jemal. 2009). Karaciğer baskın kolorektal metastazların perkütan tedavisi, cerrahi rezeksiyon uygulanamayan hastalar için uygulanabilir bir seçenektir (Solbiati ve ark., 2001).

Bu yazı, cerrahi olarak rezeke edilemeyen hastalarda erken evre HSK ve küçük karaciğer metastazlarının lokal kontrolü amacıyla uygulanan görüntüleme rehberli tümör ablasyon yöntemlerine odaklanmaktadır.

### Hasta değerlendirme

Hepatoloji, radyoterapi, medikal onkoloji, onkolojik cerrahi, transplant cerrahisi, patoloji, radyoloji ve girişimsel onkoloji gibi disiplinleri bir araya getiren multidisipliner bir onkoloji ekibinin uzmanlığı, kanser hastaları için tedavi planlarının oluşturulmasında kritik öneme sahiptir (Avadhani, 2008). Bu kadar çok katılımcının yer aldığı durumlarda, multidisipliner toplantılar hem karmaşık ve zorlu hastaların değerlendirilmesinde hem de iki yönlü yönlendirme modellerinin belirlenmesinde faydalıdır. Ekibin ayrılmaz bir parçası olarak girişimsel onkologlar, kanser hastasının kapsamlı bir değerlendirmesini yapabilmeli ve yapmayı isteyebilmelidir. Tipik bir klinik değerlendirme; mevcut hastalık öyküsünü, sistem incelemesini, geçmiş tıbbi ve cerrahi öyküyü, performans durumu değerlendirmesini, aile ve sosyal öyküyü,

alerjileri, ilaç kullanımını, fizik muayeneyi, laboratuvar incelemesini, görüntüleme incelemesini ve prognoz ile tedavi seçeneklerinin tartışılmasını içermelidir (Avadhani, 2008).

Yukarıda bahsedilen başlangıç değerlendirmesinin birçok bileşeni standart bir anamnez ve fizik muayenenin temel adımlarını oluştursa da, bazıları ek bir tartışmayı hak etmektedir (Avadhani, 2008). Anamnez alınırken, önceki radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları ile hastalığın genel kronolojisi ve ilerleyişine dikkat edilmelidir. Performans durumu, hastaların pratik işlevsellik seviyesi ve kendi kendine bakım yeteneklerinin genel bir değerlendirmesini sağlar, hastanın genel sağlık durumuyla ilişkilidir ve genel sağkalım için en güçlü prognostik göstergelerden biridir (Sørensen, 1993). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Durumu Skalası, 0'dan 5'e kadar olan 6 basamaklı bir skala olup; 0, kısıtlamasız normal aktiviteleri, 5 ise ölümü temsil etmektedir (Sørensen, 1993). Yaşam kalitesi değerlendirmesi, performans durumuna benzer, ancak hastanın günlük yaşam aktivitelerini (yemek yeme, banyo yapma, giyinme) ve araçsal günlük yaşam aktivitelerini (araç kullanma, alışveriş, fatura ödeme) yerine getirebilme yeteneğine daha doğrudan odaklanır (Gomaa, 2009).

Laboratuvar incelemesi, tam kan sayımı, kreatinin ve protrombin zamanı ve/veya uluslararası normalize oran (INR) ile başlamalıdır. İlave testler, karaciğer fonksiyon paneli ve gerekli tümör belirteçleri (alfa-fetoprotein, karsinoembriyonik antijen, kromogranin A ve CA 19-9) ilgili maligniteye göre uygulanmalıdır (Avadhani, 2008). Kesitsel görüntülemenin kişisel olarak incelenmesi değerlendirme sürecinde kritik öneme sahiptir; yalnızca radyoloji raporunu gözden geçirmek yeterli değildir. Temel görüntülemenin, tedavi öncesi bir ay içinde yapılması, tümör yanıtının daha doğru karşılaştırılmasına olanak sağlar. Tümör sayısı, boyutu, morfolojisi, komşu yapılar ve karaciğer dışı yayılımın dikkatli değerlendirilmesi, tedavi yönteminin ve uygulanabilirliğinin belirlenmesine yardımcı olur (Avadhani, 2008).

Hasta prognozu, evreleme ile yönlendirilir. Karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru kullanılır. CTP skoru bir malignite evreleme sistemi değil, karaciğer rezervini ölçen bir sistemdir. Skor; albümin, toplam bilirubin ve protrombin zamanı serum değerleri ile asit ve ensefalopati varlığına dayanan bir puanlama sisteminden türetilir. CTP skoru arttıkça yaşam süresi kısalır ve cerrahi risk artar. HSK için evreleme sistemleri

arasında Okuda, CLIP, BCLC, UNOS TNM, Chinese University Prognostic Index, Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu ve AJCC/UICC bulunur. Hiçbir sistem diğerine üstünlük göstermemiştir; ancak BCLC ve CLIP sistemleri girişimsel onkologlar için daha tercih edilir görünmektedir. Transplant merkezleri UNOS evrelemesini kullanır (Bose, 2008).

Kapsamlı bir değerlendirmeden sonra, tedavi planı oluşturulurken tüm terapötik seçenekler göz önünde bulundurulmalıdır. Kolorektal metastazlı uygun hastalarda cerrahi altın standart olarak kalırken, ortotopik karaciğer transplantasyonu bazı HSK hastaları için küratif bir seçenektir. HSK'nin cerrahi rezeksiyonu genellikle siroz nedeniyle yetersiz fonksiyonel karaciğer rezervi (FLR) nedeniyle mümkün değildir (Gervais, 2009). Girişimsel onkologlar, cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi istemeyen hastaların tedavisinde kritik bir rol oynar. Tümörün boyutu ve sayısına bağlı olarak ablasyon tek başına tedavi seçeneği olabileceği gibi, diğer bölgesel veya sistemik tedavilerle kombine olarak da uygulanabilir. Tümörün lokalizasyonu, perkütan ablasyonun cerrahi yaklaşıma kıyasla uygulanabilirliğini ve güvenliğini etkiler. Bu hastalar, cerrahi onkoloji ile iki yönlü sevkler için zengin bir kaynak oluşturur.

### **Perkütan Ablasyon İçin Hasta Seçimi**

Görüntüleme rehberli perkütan ablasyon, cerrahi uygulanamayan erken evre HSK (BCLC sınıf A) hastaları için kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olup, çapı 3 cm'den küçük metastazlar için de bir alternatiftir (Solbiati, 2001; Lencioni, 2008). Perkütan ablasyon, laparoskopik veya açık cerrahi teknikler ile transkateter tedavilere kıyasla en az invaziv yaklaşımı ve en hızlı iyileşme süresini sunar. Çapı 3 cm'den küçük tümörler, tek tedavi seansında %80'den fazla olguda tamamen termal olarak ablate edilebilir. Tümör çapı 3 cm'nin üzerine çıktıkça lokal başarısızlık oranları hızla artar. 3 cm'den büyük tümörler transkateter tedavilerle kombine olarak düşünülmelidir. Ablasyon uygulanabilecek tümör sayısı konusunda kesin bir rehber yoktur; tedavi edilen kanserin doğal seyri hakkında bilgi sahibi olmak faydalıdır. Karaciğerde dörtten fazla tümörle başvuran hastalarda, görüntülemeye gözlemlenemeyen ek lezyonlar bulunması olasıdır ve takip taramalarında ortaya çıkabilir, bu durum ablasyonun faydasını azaltabilir. Sistemik veya bölgesel tedavi sırasında bir

gözlem süresi, hastalığın doğal seyri belirlenmesine izin verir; oligonodüler hastalık doğrulandığında ablasyon gerçekleştirilebilir (Lencioni, 2008).

Perkütan ablasyonun kontrendikasyonları arasında düzeltilemeyen koagülopati, karaciğer yetmezliği, kritik yapılara yakınlık ve karaciğer dışı metastazlar yer alır (küçük, yavaş büyüyen akciğer metastazları veya minimal adenopati hariç) (Lencioni, 2008). HSK tedavisinde mortalite oranları %0,1–0,5 aralığındadır; majör komplikasyon oranları %2,2–3,1'dir. En yaygın ölüm nedenleri sepsis, karaciğer yetmezliği, kolon perforasyonu ve portal ven trombozudur. Kardiyak veya perikardiyal yaralanmalara bağlı ölümler de bildirilmiştir. Riskli konumda olan tümörler laparoskopik veya açık ablasyona yönlendirilmelidir. En sık görülen komplikasyonlar arasında intraperitoneal kanama, hepatik apse, safra kanalı yaralanması, karaciğer dekompanasyonu ve topraklama pedi yanıkları yer alır. Kanamayı önlemek için trakt ablasyonu veya embolizasyon yardımcı olabilir. Daha önce biliyer stent veya cerrahi geçirmiş hastalarda karaciğer apsesi riski artar ve profilaktik antibiyotik verilmelidir (Elias, 2006). Ablasyon bölgeleri, büyük safra kanalı yaralanmalarını önlemek için karaciğer hilumundan 1 cm uzak tutulmalıdır. Topraklama pedleri, özellikle uzun süreli yüksek güçte ablasyon sırasında cilt yanıklarını izlemek amacıyla periyodik olarak kontrol edilmelidir. Tümör seedingi, olguların %0,2–0,6'sında görülür ve karaciğer transplantasyonu adayları için özel bir endişe kaynağıdır (Stigliano, 2007).

### **Ablasyon Yönteminin Seçimi**

Ablasyon yöntemleri, kimyasal (etanol ve asetik asit) ve termal ablasyon tekniklerini (radyo-frekans, mikrodalga, lazer ve kriyoablasyon) içerir. Gelişmiş ülkelerde, radyo-frekans ablasyonu (RFA) perkütan ablasyon yöntemleri arasında en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Perkütan kriyoablasyon ve mikrodalga cihazları son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürülmüş olup, lazer cihazları Avrupa'da mevcuttur. Termal ablasyon aplikatörleri, çeşitli geometrilerde açılabilen diziler veya düz iğneler olarak sunulmaktadır. Genel olarak, farklı üreticilerin sonuçları benzerdir ve girişimsel onkolog, hepatik tümörleri tedavi edebilmek için her iki tip (açılabilir ve düz) aplikatörle rahat çalışabilmelidir.

Kimyasal ablasyon, pahalı teknolojilere erişimin sınırlı olduğu ülkelerde hâlâ yaygın olarak kullanılmakta ve küçük HSK nodülleri için oldukça etkili

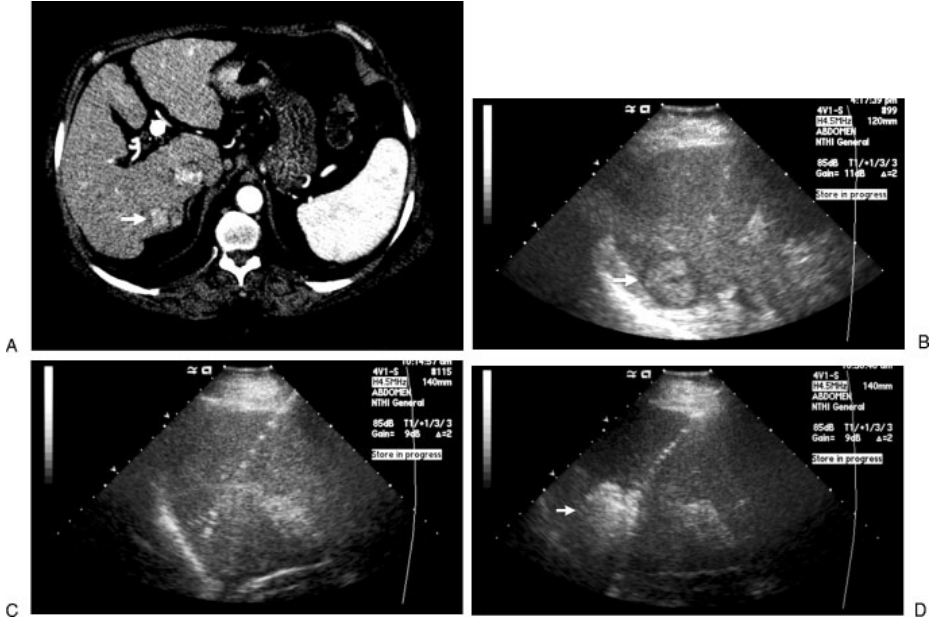
bir tedavi seçeneğidir. Gelişmiş ülkelerde RFA, verimlilik nedenleriyle kimyasal ablasyonu büyük ölçüde geride bırakmıştır; termal ablasyon ile genellikle tek seansla tam ablasyon sağlanabilirken, etanol enjeksiyonu birden fazla seans gerektirir. Kimyasal ablasyon, termal ablasyon için uygun olmayan hastalar için hâlâ yararlıdır; örneğin ısıyı dağıtan yapılara veya hedef dışı yapılara yakın tümörleri olanlar, derin sedasyonu tolere edemeyen tıbben kırılğan hastalar veya radyo-frekans akımına maruz kaldıklarında kardiyak komplikasyon geliştiren hastalar. Ancak kimyasal ablasyon metastatik hastalıkta zayıf performans gösterir. HSK hastalarında, sirotik karaciğer etanolün vasküler tümör içinde sınırlanmasını sağlayan fibrotik bir bariyer oluştururken, çoğu metastaz normal hepatik parankimden daha sert ve yüksek interstisyel basınca sahiptir; bu nedenle enjekte edilen sıvılar en az direnç gösteren yolu takip ederek çevre karaciğere yayılır.

Kriyoablasyon, karaciğerde RFA'ya kıyasla daha az kullanılmaktadır. Kriyoablasyon, birden fazla aplikatör yerleştirilmesini gerektirir, ablasyon protokolü daha uzundur, maliyeti yüksektir ve trakt ablasyonuna izin vermez, bu da kanama riskini artırır. Bununla birlikte nispeten ağrısızdır ve anesteziyi tolere edemeyen hastaların tedavisini mümkün kılar. Buz topu, bilgisayarlı tomografi (BT) ile kolayca görülebilir ve kritik yapılar yakınında güvenli ablasyon yapılmasına olanak tanır; termal tekniklerde ise termal yarananma hacmi gerçek zamanlı olarak izlenemez.

### **Görüntüleme Rehberliği Yönteminin Seçimi**

Karaciğer ablasyonu, ultrason (Şekil 1), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rehberliğinde yapılabilir; MRG uyumlu ekipmanı bulunan kurumlarda MRG rehberliği de kullanılabilir (McCarley, 2010). Ultrason, hedeflenebilen tümörler için en verimli yöntemdir; ancak termal ablasyon sırasında oluşan ekokjenik buhar bulutu hedefi gizler ve örtüşen yanıkları uygulamak için probun yeniden konumlandırılmasını zorlaştırır. Avrupa ve Asya'da kullanılan ultrason kontrast ajanları, hedeflemeyi ve ablasyonun izlenmesini oldukça kolaylaştırır. BT, hem hedefi hem de probu daha iyi gösterir, ancak gantride çalışmak daha zaman alıcıdır ve karmaşık erişim açıları için daha az uygundur. Özellikle sığ tümörlerin tedavisinde ablasyon probunu gantride yerleştirmek zor olabilir. BT ve ultrason, her iki teknolojinin avantajlarını birleştirmek için eş zamanlı

kullanılabilir. Alternatif olarak, görüntü füzyon yazılımı, tanısal BT veya MRG verilerini gerçek zamanlı ultrason taramaları üzerine bindirerek ultrason rehberliğinde, sonik olarak gizli tümörlere prob yerleştirilmesine olanak tanır. Mümkün olduğunda, MRG rehberliği ablasyon bölgesinin gerçek zamanlı termal izlemesini sağlama avantajını da sunar (Solbiati, 2005).



**Şekil 1.** 65 yaşında, karaciğer sirozu olan bir kadın. Arteriyel faz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması (A) ve ultrason (B), segment 7'de 3 cm çapında hepatoselüler karsinomu (ok) göstermektedir. Perkütan radyo-frekans ablasyonu (RFA) sırasında alınan intraprosedür ultrason görüntüsü (C), lezyon içinde yerleştirilmiş çok uçlu RF elektrodunu (ok başı) göstermektedir. Ablasyon sonrası ultrason görüntüsü (D), ablasyon sırasında oluşan mikro kabarcıklardan dolayı ablasyon yapılan lezyonun tipik hiperekojen görünümünü (ok) ortaya koymaktadır.

### Perkütan Ablasyon Prosedürü

Perkütan ablasyon genellikle intravenöz orta düzey sedasyon veya monitörlü anestezi bakımı altında ayaktan uygulanır. Kimyasal ablasyon ve krioablasyon nispeten iyi tolere edilir ve lokal anestezi altında hafif sedasyon ile gerçekleştirilebilir. Isı ile yapılan ablasyon oldukça ağrılıdır ve derin sedasyon gerektirir; hasta spontan solunum yaparken sesli uyarılara yanıt vermez. Oksijen maskesi, yeterli oksijen saturasyonunu sağlamak için sıklıkla gereklidir ve hava yolunun açık kalmasını sağlamak için boyun ve çene

pozisyonuna dikkat edilmelidir. İşlem boyunca elektrokardiyogram, nabız, kan basıncı ve pulse oksimetri izlenir.

Tanısal görüntülerin dikkatli incelenmesinin ardından, hedefe gidiş yoluna, prob uzunluğuna, kaçınılması gereken hedef dışı yapılara ve BT veya MRG gantrisinin fiziksel sınırlamalarına göre prob girişi için ön tarama yapılır. Termal ablasyon planlanırken bağırsak, vücut duvarı veya diyaframa yakın alanlarda 500–1000 mL %5 dekstroz infüzyonu ile yapay asit yaratmak, hedef dışı termal yaralanmayı önler ve işlem öncesi ile sonrası ağrıyı azaltır (Hinshaw, 2006).

Prob tipi, sayısı ve ablasyon sayısı, tümörün çapından 5–10 mm daha büyük bir ablasyon zonu elde edecek şekilde planlanır. Bu ek çevresel margin, mikroskobik uydu lezyonları tedavi eder ve lokal nüksü azaltır. Tek bir ablasyon zonu boyutuna eşit veya daha büyük tümörler için birden fazla örtüşen yanık uygulanmalıdır (Hines-Peralta, 2008). Sferik hedef ve ablasyon zonu varsayımıyla yapılan geometrik modelleme, probdan 1 cm daha büyük bir tümörü kapsamak için sekiz mükemmel örtüşen ablasyon gerektiğini gösterir; bu pratikte mümkün olmadığından, tümör çapı 3 cm'nin üzerine çıktıkça lokal başarısızlık oranı artar.

Bir diğer teknik husus, yakın damarlar tarafından sağlanan perfüzyon aracılı soğutmadır ("heat-sink" etkisi). 3 mm büyüklüğündeki damarlar bile konvektif soğutma sağlayacak kadar akım sunar ve ablasyon zonunun boyutunu sınırlar. Ablasyon sırasında hepatik ven veya inferior vena kavaya balon tıkanma kateteri yerleştirilmesi, bu etkiyi azaltmaya yardımcı olabilir (de Baere, 2002).

Termal ablasyon, jeneratördeki otomatik sistemler aracılığıyla süre, sıcaklık ve/veya empedans hakkında geri bildirim sağlayarak izlenir; tedavi protokolleri her üretici tarafından belirlenir. İşlem sonunda çoğu termal sistem, iğne yolunun ablasyonunu sağlayarak kanama ve tümör ekimi riskini azaltır. İşlem tamamlandıktan sonra, ablasyonun bütünlüğünü değerlendirmek için üç fazlı kontrastlı BT veya MRG uygulanabilir. Termal ablasyona bağlı yoğun inflamatuvar reaksiyon, çevresel karaciğerde belirgin kontrast tutulumu ve anormal perfüzyon paterni yaratabilir; ablasyon zonu kontrast tutmayan alan olmalıdır. Ablasyon bölgesine yakın düzensiz nodüller kontrast tutulumları, rezidüel tümör açısından endişe yaratır.

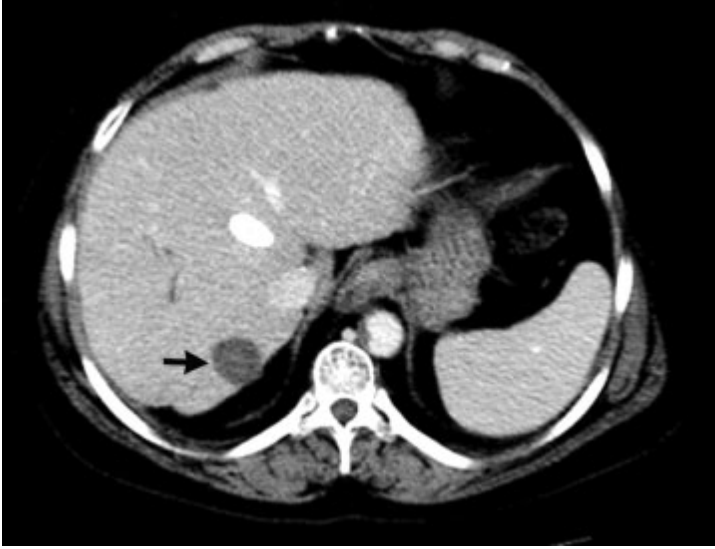
## Perkütan Ablasyonun Teknik Ayrıntıları ve Takibi

Radyo-frekans ve mikrodalga sistemlerinin aksine, kriyoprobalar küresel veya eliptik buz topları oluşturan düz, içi boş iğnelerdir. Bu probalar tümör içinde birbirinden 2 cm aralıklarla ve tümör sınırından 1,5 cm uzaklıkta yerleştirilmelidir; böylece oluşan birleşik buz topu tümörü ve 1 cm'lik güvenlik marjını tamamen kapsar. Pratik bir kural olarak, tümör çapının her santimetresi için bir prob kullanılması önerilir.

Kimyasal ablasyon, enjeksiyonun gerçek zamanlı izlenebilmesi için ultrason rehberliğinde yapılmalıdır. Kimyasal ablasyon için özel iğneler kapalı elmas uçlu ve yan delikli ya da etanolün dağılmasını sağlayan çoklu yan deliklere sahip radyal dizilimli uçlardan oluşur. Planlanan etanol hacmi, tümör yarıçapına 0,5 cm eklenerek küre hacmi formülü kullanılarak hesaplanır. Enjeksiyon sırasında yüksek derecede ekojenik olan etanolün dağılımı ultrason ile izlenir. Çevre venlere sızıntı veya iğne traktı boyunca geri kaçış gözlenirse iğne yeniden konumlandırılmalıdır. Sıvının homojen dağılmasına bağlı olarak birden fazla noktadan enjeksiyon gerekebilir. Hedef alan ekojenik etanol ile tamamen örtüldüğünde işlem sonlandırılır. Tam ablasyon sağlanmadan önce çoğu zaman başka bir seansta tekrar enjeksiyon yapılması gerekir.

İşlem sonrası bakım, ağrı ve bulantının giderilmesine ve komplikasyonların izlenmesine odaklanmalıdır. Stabil hastalar 4 saatlik gözlem sonrası taburcu edilebilir. Ablasyon sonrası ağrı ve ateş genellikle ibuprofen ile kontrol altına alınabilir; ancak özellikle karaciğer kapsülüne yakın termal yaralanmalarda bazı hastalarda narkotik analjezik gereksinimi olabilir.

Tedaviden bir ay sonra klinik, laboratuvar ve görüntüleme ile takip yapılmalı; komplikasyonlar izlenmeli ve ablasyonun tamlığı doğrulanmalıdır. Arteriyel fazda ince periferik halka şeklinde kontrast tutulumu tipik olarak görülebilir ve aylarca devam edebilir. Başlangıç kontrolünde tam ablasyon saptanırsa, seri görüntüleme 3 aylık aralıklarla yapılmalıdır (Şekil 2) (McCarley, 2010). Mikroskobik rezidüel tümör görüntülemesinde bir yıl içinde ortaya çıkabilir; nadiren lokal nüks 18 aya kadar saptanamayabilir. Bu nedenle kür beklentisi olan hastalara, tam ablasyonun ancak 1 yıllık takip görüntülemesi sonrası güvenle söylenebileceği açıklanmalıdır. 18F-florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösteren tümörlerde pozitron emisyon tomografisi (PET), takipte yararlı olup rezidüel hastalığı BT veya MRG'den daha erken saptayabilir (Anderson, 2003).



**Şekil 2.** Şekil 1’de gösterilen tümöre ait ablasyondan 8 ay sonraki bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü, radyo-frekans ablasyonuna tam yanıt göstermektedir. Nekrotik tümörde kontrast tutulumu izlenmemesi (ok), tam yanıt lehinedir.

### **Perkütan Ablasyonun Sonuçları**

Perkütan etanol enjeksiyonu, küçük HSK’lerde (<3 cm çap) oldukça etkilidir; tümörlerin %80–100’ünde tam ablasyon sağlanmakta, 1 yıllık sağkalım oranı %90–98 ve 5 yıllık sağkalım oranı %40–60 arasında bildirilmektedir (Lencioni, 2008). Önemli olarak, cerrahi rezeksiyon ve termal ablasyon ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etanol tedavisinin lokal kontrol açısından bir miktar daha düşük performans gösterdiği saptanmış olsa da, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları eşdeğer bulunmuştur (Yamamoto, 2001; Daniele, 2003).

Perkütan termal ablasyonun etkinliği, tümörün ısıyı dağıtan vasküler yapıya yakınlığına ve en önemlisi tümör boyutuna bağlıdır. Çapı 3 cm’den küçük HSK’lerde termal ablasyon ile %90’ın üzerinde tam yanıt elde edilirken, 3–5 cm çapındaki tümörlerde tam ablasyon oranı %50–70 arasındadır. 5 cm’den büyük HSK’lerde ablasyon sonuçları zayıftır (Lencioni, 2008). Çapı 5 cm’den küçük HSK’lerde termal ablasyon, cerrahi rezeksiyon ile benzer sağkalım avantajı göstermiştir; Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıf A hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %50–60’tır (Chen, 2006). Hastaliksız sağkalım büyük ölçüde sirotik karaciğerde yeni HSK odaklarının gelişme hızına bağlıdır.

Karaciğer metastazlarının termal ablasyonu da tümör boyutu ve lokal kontrol oranları açısından benzer ilkeleri izler. Manyetik rezonans görüntüleme rehberli lazer ablasyonu ile 4 cm'ye kadar olan karaciğer metastazlarında %95'in üzerinde lokal kontrol oranları bildirilmiştir (Vogl, 2004). Uzun dönem sonuçlar, primer tümörün doğal seyrine bağlıdır; yeni intrahepatik ve ekstrahepatik metastaz gelişimi sıklıkla görülür. Kolorektal metastazların perkütan RFA tedavisinde 1-, 3- ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91–93, %28–69 ve %25–46 arasında değişmektedir (Solbiati, 2008).

### **Sonuç**

Görüntüleme rehberli tümör ablasyonu, cerrahi olarak rezeke edilemeyen hastalarda perkütan tedavinin uygulanabilir ve güvenli olduğu durumlarda, erken evre hepatoselüler karsinom (HSK) ve küçük karaciğer metastazlarının lokal kontrolünde etkili bir tedavi yöntemidir. Erken evre HSK'de sağkalım sonuçları cerrahi rezeksiyon ile elde edilen sonuçlara benzerdir.

Görüntüleme rehberliği ve hedefleme tekniklerindeki ilerlemeler, ablasyon teknolojisindeki gelişmeler ve bölgesel ile sistemik tedavilerle entegrasyon, daha büyük veya multifokal hastalıkta çoklu tedavi yaklaşımları ile hastalık kontrolü için yeni olanaklar sunmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Anderson, G. S., Brinkmann, F., Soulen, M. C., Alavi, A., & Zhuang, H. (2003). FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clinical Nuclear Medicine*, 28(3), 192–197.
- Avadhani, A. (2008). Evaluation of the cancer patient. In J. H. Geschwind & M. C. Soulen (Eds.), *Interventional oncology principles and practice* (pp. 23–27). Cambridge: Cambridge University Press.
- Bose, D. (2008). Staging systems for hepatocellular carcinoma. In J. H. Geschwind & M. C. Soulen (Eds.), *Interventional oncology principles and practice* (pp. 107–114). Cambridge: Cambridge University Press.
- Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., et al. (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 243(3), 321–328.
- Daniele, B., De Sio, I., Izzo, F., et al. (2003). Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: A Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 36(1), 63–67.
- de Baere, T., Bessoud, B., Dromain, C., et al. (2002). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR American Journal of Roentgenology*, 178(1), 53–59.
- El-Serag, H. B., & Rudolph, K. L. (2007). Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132(7), 2557–2576.
- Elias, D. (2006). Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 30(6–7), 823–827.
- Gervais, D. A. (2009). Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(7, Suppl), S342–S347.

- Gomaa, A. I., Khan, S. A., Leen, E. L., Waked, I., & Taylor-Robinson, S. D. (2009). Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, *15*(11), 1301–1314.
- Hinshaw, J. L., Laeseke, P. F., Winter, T. C. III, Kliewer, M. A., Fine, J. P., & Lee, F. T. Jr. (2006). Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: Intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR American Journal of Roentgenology*, *186*(5, Suppl), S306–S310.
- Hines-Peralta, A., & Goldberg, S. N. (2008). Image-guided interventions: Fundamentals of radiofrequency tumor ablation. In J. H. Geschwind & M. C. Soulen (Eds.), *Interventional oncology principles and practice* (pp. 55–66). Cambridge: Cambridge University Press.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *59*, 225–249.
- Lencioni, R. (2008). Image-guided ablation of hepatocellular carcinoma. In J. H. Geschwind & M. C. Soulen (Eds.), *Interventional oncology principles and practice* (pp. 145–159). Cambridge: Cambridge University Press.
- Livraghi, T., Festi, D., Monti, F., Salmi, A., & Vettori, C. (1986). US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology*, *161*(2), 309–312.
- McCarley, J. R., & Soulen, M. C. (2010). Percutaneous ablation of hepatic tumors. *Seminars in Interventional Radiology*, *27*(3), 255–260. doi:10.1055/s-0030-1261783
- Solbiati, L. (2005). US-CT fusion for performing radiofrequency ablation of small or poorly visualized liver tumors. *European Radiology*, *15*(Suppl 3), C45.
- Solbiati, L. (2008). Colorectal metastases: Ablation. In J. F. Geschwind & M. C. Soulen (Eds.), *Interventional oncology principles and practice* (pp. 264–272). Cambridge: Cambridge University Press.
- Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S. N., et al. (2001). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients. *Radiology*, *221*(1), 159–166.
- Sørensen, J. B. (1993). Performance status assessment in cancer patients: An inter-observer variability study. *British Journal of Cancer*, *67*(4), 773–775.

- Stigliano, R. (2007). Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma: What is the risk and the outcome? *Cancer Treatment Reviews*, 33(5), 437–447.
- Vogl, T. J., Straub, R., Eichgler, K., Söllner, O., & Mack, M. G. (2004). Colorectal carcinoma metastases in liver: Laser-induced interstitial thermotherapy—Local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 230(2), 450–458.
- Yamamoto, J., Okada, S., Shimada, K., et al. (2001). Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology*, 34(4 Pt 1), 707–713.



## **BÖLÜM 4**

### **MANYETİK NANOPARTİKÜLLER VE TIBBİ UYGULAMALARI**

Prof. Dr. Cemil SERT<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19359341>

---

<sup>1</sup> Harran Üni. Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı



## 1. GİRİŞ

Manyetizma binlerce yıldır tıp ile ilişkilendirilmiştir. Yunan bilim insanı ve astronom Thales'in, manyetik malzemeleri organizmalara ilk uygulayan kişi olduğu düşünülmektedir; bu uygulama MÖ 624-547 yılları arasında gerçekleşmiştir (Häfeli, U, 2006).

Çalışmaları, yüzyıllarca süren manyetik taşların iyileştirici gücüne dair kültürel bir inanca yol açmıştır 14. yüzyılda, İsviçreli doktor ve simyacı Paracelsus, vücut sağlığını mıknatıslar kullanarak nasıl manipüle edeceğini ayrıntılarıyla anlatan *Volumen Medicinae Paramirum'u* yazmıştır. Mıknatısların demiri çekebildiğini gördükten sonra, mıknatısların aynı şekilde hastalıkları vücuttan çekmek için kullanılabileceği hipotezini ortaya atmıştır (Stueber D.D ve ark, 2021).

Birkaç yüz yıl sonra, 1892'de, organizmalar üzerindeki mıknatısların ilk kesin çalışması tamamlanmıştır. Beş insan ve bir köpek, yaklaşık birkaç bin gauss veya dünyanın manyetik alanının birkaç bin katı manyetik alanlara maruz bırakılmış, ancak ölçülebilir bir etki gözlenmemiştir (Peterson, F ve ark, 1892). Tıpta manyetizmanın geleceğine dair ilk modern tartışma, 1962'de Freeman ve arkadaşları tarafından yayınlandı ve manyetizmanın biyokimyasal analiz ve tıbbi teşhis için güçlü bir araç olarak ortaya çıkacağını öngördüler (Freeman, M.W ve ark, 1960).

1970'lere gelindiğinde, tıpta manyetizmanın önemi tanısal görüntüleme gerçekleşti, ancak daha geniş uygulamalar nanoteknolojinin gelişmesine kadar belirsiz kaldı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), 1970'lerin başlarında laboratuvardan kliniğe geçti ve kısa süre sonra kanserli tümörleri tespit etmek için yaygın olarak kullanıldı (Damadian, R ve ark, 1971).

MRI tarayıcıları sayesinde doktorlar, ilk kez büyük manyetik alanlar ( $B_0 > 2$  T) uygulayabilen cihazlara erişebildiler ve bu, birçok kişiyi manyetizmanın sadece görüntülemekten daha fazlası için nasıl kullanılabileceğini araştırmaya teşvik etti. Ne yazık ki, bu araştırma yolu çok az yeni uygulama ortaya çıkardı ve geleneksel MRI görüntüleme, tıpta manyetizmanın baskın kullanımı olarak kaldı.

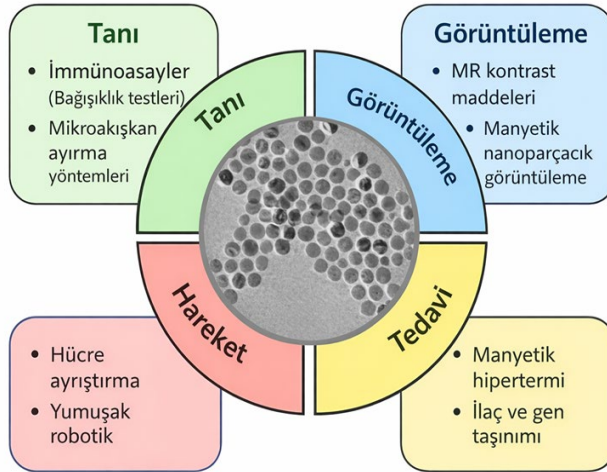
Ancak, 1980'lerde nanoteknolojinin ortaya çıkmasıyla, doğal doku, manyetik nanopartiküller kullanılarak manyetik olarak duyarlı hale dönüştürülebildi. Bu, çok daha geniş bir potansiyel tıbbi uygulama yelpazesinin kapısını açtı. Uygun yüzey işlevselliği ile, tipik olarak birkaç yüz nanometreden

daha küçük boyutlarda olan manyetik nanopartiküller, hücreleri ve biyomolekülleri etiketlemek için kullanılabilir, böylece dokulara ve diğer biyolojik moleküllere yararlı manyetik özellikler kazandırılabilir.

Bu yeni tekniğin erken uygulamaları arasında bradikardik aritmi tedavisinde kateterlerin manyetik yönlendirilmesi, diş hekimliğinde çıkmamış dişlerin hareketi ( Dişin oluşumu) ve hatta doğum kontrolü için manyetik rahim içi cihazlar (RİC) yer almaktadır (Stueber D.D ve ark, , 2021).

1990'lardan beri, manyetik nanopartiküller için çeşitli tıbbi uygulamalar geliştirmeyi amaçlayan araştırmalarda bir patlama yaşandı.

Tüm durumlarda, dış manyetik alanlar doku, hücre veya biyomoleküllerle ilişki kurabilen veya etkileşime girebilen ferrimanyetik nanopartiküllerle etkileşime girer; bu da moleküler görüntülemeye kadar uygulamalara olanak tanır (Şekil 1). Süperparamanyetik demir oksit nanokristalleri (SPION'lar) bu teknolojilerin merkezindedir; bu malzemeler (Şekil 1) demir oksitten yapılmıştır, ancak küçük boyutları nedeniyle, dış manyetik alanda olmadıkları sürece herhangi bir manyetizasyon göstermezler (Xiao, Z ve ark, 2020). Bu, özellikle biyolojik uygulamalar için pozitif bir özelliktir, çünkü uygulanan alanların yokluğunda agregasyon potansiyeli azalır (Wu, K ve ark, 2019).



**Şekil 1.** Manyetik parçacıkların uygulamaları, teknolojinin amacına bağlı olarak dört kategoriye ayrılabilir.

Ayrıca dikkat çekici olan, genellikle "boncuk" olarak adlandırılan manyetik nanoparçacıkların immünolojik testleri ve diğer tıbbi teşhisleri kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılmasıdır.

Ortaya çıkan uygulamalar arasında kanser tedavileri, ilaç dağıtımı ve hastalık tedavisi için manyetotermal işlemler ile organizmalar içindeki manyetik parçacıkların kontrollü hareketi ve yönlendirilmesi yer almaktadır.

Bir organizma içinde hassas bir şekilde konumlandırıldıktan sonra, manyetik nanopartiküller, salınım yapan manyetik alanlar tarafından ısıtılabilir; bu da termal ablasyon veya daha ince hücresel manipülasyon için kullanılabilen lokalize indüktif ısıtmaya neden olur. (Stueber D.D ve ark, 2021).

Biyolojik görüntüleme, kontrast madde olarak manyetik nanopartiküller kullanılarak da iyileştirilebilir; çeşitli demir oksit nanopartikül türleri, görüntü çözünürlüğünü ve bilgi içeriğini iyileştirebilen kontrast maddeler olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanım için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Stueber D.D ve ark, , 2021).

Manyetik nanopartiküller herhangi bir protein, ilaç ve gen ile konjuge edilebilir ve bu sayede manyetik nanopartiküller, MRI sinyalini değiştirerek MR görüntüleme için kontrast madde görevi görür. Ek olarak, hedef organa ilaç iletimini iyileştirerek terapötik bir araç görevi görürler. Bu teknoloji, ilaç endüstrisi için büyük ilgi görmektedir. Manyetik nanopartiküller, kök hücre tedavisi, onkoloji, kardiyovasküler/ateroskleroz, inflamasyon vb. birçok araştırma alanında ilaçların, proteinlerin ve hücrelerin in vivo takibini mümkün kılar. ( Aseri A ve Ark, 2015)

Farklı nanopartiküllerin geniş listesi arasında, manyetik nanopartiküller (MNP'ler), manyetik alan uygulanarak eş zamanlı olarak işlevselleştirilebildikleri ve yönlendirilebildikleri için biyomedikal alanda son teknoloji ürünü bir araç olarak kabul edilmektedir.

Manyetik nanopartiküllerin (MNP'ler) MRI'da kontrast madde olarak büyük başarısından sonra, özellikle biyomedikal uygulamalar için manyetik nanopartiküllerin manipülasyonuna olan ilgi son 20 yılda en yüksek seviyesine ulaştı. Çözelti içinde süspansiyon halinde bulunan ferroakışkanlar, geniş yüzey/hacim oranına sahip olması ve tek bir platformda çeşitli, iyi tasarlanmış ligandların önemli ölçüde yüksek oranda yüklenmesini sağlaması nedeniyle çok disiplinli birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Süperparamanyetik nanopartiküllerin ek olarak son derece çekici özellikleri arasında, diğer

paramanyetik parçacıklara kıyasla harici alternatif manyetik alana maruz kaldığında daha yüksek manyetik doyumluk ve manyetik duyarlılık yer almaktadır (Josephson, L. ve Ark, 1991). Kanseri teşhisinde MNP'lerin kullanımına ilişkin açık uçlu olasılıklar, kanser tedavisindeki yeni bir eğilimle birleşerek, manyetik nanopartiküllerin potansiyel kanser terapötik tanı aracı olarak kullanımına yol açmaktadır. (Azzazy H.M.E ve ark, 2016)

Bu bölüm, biyoloji ve tıpta manyetik nanopartiküllerin dört geniş uygulamasını içermektedir: Tedavi, Görüntüleme, Hareket ve Teşhis (Şekil 1). Tedavide, manyetik nanopartiküller, ilaçlar, genler veya manyetotermal ısı tedavisi için parçacıkların kendileri veya terapötik katalizörler olarak çeşitli terapötikleri verimli bir şekilde iletmek için kullanılır.

Biyomedikal açıdan önemli manyetik parçacıkların dış alan aktivasyonu yoluyla hareket, hücre ayırma tekniklerinin ve hafif robotiklerin klinik uygulamaya geçirilmesini daha mümkün kılmaktadır. Son olarak, manyetik nano parçacıklar, çeşitli immünolojik testlerin tanısal performansını ve verimliliğini artırmak için kullanılabilir. Bu dört geniş alanda, biyoyumlulukları, çok yönlülükleri ve geniş kullanım alanları nedeniyle demir oksit bazlı manyetik nanomalzemelere özel önem verilmektedir. (Lu AH ve ark, 2004).

Küçük boyutları nedeniyle nanopartiküller, kan damarları ve kan-beyin bariyeri gibi biyolojik bariyerlerin çoğunu geçebilir ve böylece çoğu dokuya her yerde erişim sağlayabilir.

İki umut vadeden yöntem, bir maddenin hücreye verimli bir şekilde taşınmasını teşvik etmek için mNP'lerin hücreye nüfuz eden peptitlerle işlevselleştirilmesi ve gelişmiş iletim için harici manyetik alanların kullanılmasıdır. Manyetik parçacıkların kullanımında büyük bir yaratıcılık söz konusudur. Çünkü boyutları, manyetik özellikleri ve yüzey kaplamaları özelleştirilebilir. (Lu AH ve ark. 2007)

Bunlar, mekanotransdüksiyon için benzersiz problemlerdir çünkü parçacıkların çapları, incelenecek biyolojik yapılarla aynı uzunluk ölçeğindedir. Daha da önemlisi, manyetizasyonları nano ölçekte önemli ölçüde azalmaz (Aseri J ve ark. 2015)

Mekanotransdüksiyon çalışmaları için, demir oksit parçacıkları, kobalt veya nikel gibi diğer manyetik malzemelere göre daha yaygın olarak kullanılır

çünkü demir tuzlarından birlikte çöktürme yoluyla sentezlenmeleri daha basittir.

Uygun yüzey fonksiyonel grubunu seçerek, bir parçacığa kimyasal olarak bir ligand bağlamak mümkündür; bu da parçacığın hücre yüzeyindeki seçilen bir reseptör tipine bağlanmasını sağlar. Bununla birlikte, daha basit bir yöntem, matris proteinlerini çözeltiden parçacığın yüzeyine hidrofobik etkileşimler yoluyla adsorbe etmektir. ( Grass RN ve ark. 2007). Genel olarak, kolajen veya fibronektin gibi proteinler adsorbe edildiklerinde doğal konformasyonlarını korurlar ve bu nedenle hücreler, bozulmamış kalan proteinin ligand alanlarının reseptörleri tarafından tanınması yoluyla bağlanabilirler. Manyetik malzemelerin biyolojik uyumluluğu bir endişe kaynağıdır, bu nedenle demir oksit, kobalt veya nikelden daha uygun bir manyetik malzemedir çünkü demir homeostazı, hücre tarafından fazla demiri temizlemek için sıkı bir şekilde kontrol edilir.

Nanomagnetik partiküller, birkaç nanometreden onlarca nanometreye kadar kontrol edilebilir boyutlara sahiptirler; bu da onları bir hücrenin (10–100 µm), bir virüsün (20–450 nm), bir proteinin (5–50 nm) veya bir genin (2 nm) genişliğinde ve 10–100 nm uzunluğunda) boyutlarından daha küçük veya bunlarla karşılaştırılabilir boyutlara yerleştirir. Bu, ilgilenilen bir biyolojik varlığa 'yaklaşabilecekleri' anlamına gelir. Gerçekten de, bir biyolojik varlıkla etkileşime girmelerini veya ona bağlanmalarını sağlamak için biyolojik moleküllerle kaplanabilirler.

İkinci olarak, nanopartiküller manyetiktir, bu da Coulomb yasasına uydukları ve harici bir manyetik alan gradyanı ile manipüle edilebildikleri anlamına gelir. Bu 'uzaktan etki', manyetik alanların insan dokusuna doğal nüfuz edilebilirliği ile birleştiğinde, manyetik nanopartiküllerin veya manyetik olarak etiketlenmiş biyolojik varlıkların taşınması ve/veya hareketsizleştirilmesiyle ilgili birçok uygulamayı sağlar.

Bu şekilde, bir paket, örneğin bir kanser ilacı veya bir grup radyonüklid atomu, vücudun hedeflenen bir bölgesine, örneğin bir tümöre, iletmek için kullanılabilir.

Üçüncü olarak, manyetik nanopartiküller, zamanla değişen bir manyetik alana rezonanslı olarak yanıt verecek şekilde tasarlanabilir; bu da uyarıcı alandan nanopartiküle enerji aktarımıyla ilgili avantajlı sonuçlar doğurur. Örneğin, parçacık ısıtılabilir, bu da hipertermi ajanları olarak kullanılmalarına

yol açar; tümörler gibi hedeflenen bölgelere toksik miktarda termal enerji iletilir; veya kemoterapi ve radyoterapi güçlendirici ajanlar olarak kullanılırlar; burada orta derecede doku ısınması daha etkili kötü huylu hücre yıkımına yol açar.

Manyetik nanopartikül teknolojisi daha iyi biyosensörler sağlayabilir; El tipi biyosensörler ve teşhis cihazları, son zamanlarda ferromanyetik demir oksit nanopartiküllerinin (manyetik nanoboncuklar olarak da bilinir) kullanımında yapılan ilerlemeler sayesinde büyük bir adım atabilir. Yeni sistemde, ferromanyetik demir oksit nanopartikülleri, biyokimyasal problemlere bağlanacaktır. Belirli kimyasallarla karşılaşıldığında, parçacıkların oluşan "ferromanyetik rezonansı" elektronik olarak algılama cihazına entegre edilmiş bir bilgisayara iletilecek ve bu da insan kullanıcıyı kimyasalların varlığı konusunda uyaracaktır.

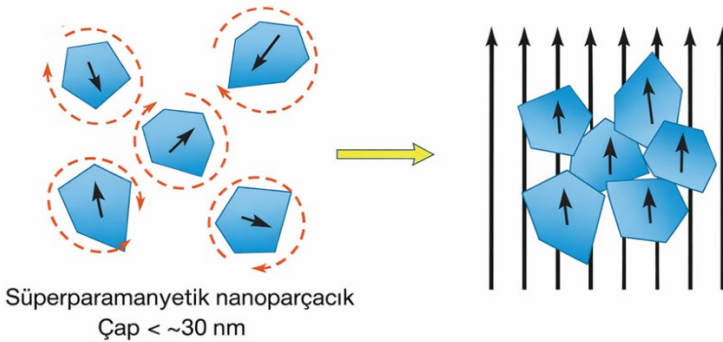
"Kullanılan parçacıklar, şu anda yaygın tanı testlerinde kullanılanlardan 1.000 kat daha küçük; bu da cihazın taşınabilir olmasını ve sahada kullanılmasını sağlıyor. Ancak daha da önemlisi, bu nanopartiküllerin demirden yapılmış olmasıdır.

## 2. MANYETİK NANOPARTİKÜL ÖZELLİKLERİ

Manyetik nanopartiküller, manyetik momentle ilgili iki önemli özelliğe sahip oldukları için MRI uygulaması için kontrast madde olarak kullanılabilir: uygulanan manyetik alan ( $H$ ) kaldırıldığında manyetik momentin kaybolduğu paramanyetik bir manyetizma; ve spinlerin  $H$  boyunca hizalanmasından kaynaklanan süperferromanyetik benzeri bir moment. Manyetik nanopartiküllerin manyetik özellikleri, malzemenin harici bir manyetik alan altında ne kadar manyetize olacağını ölçen sabit olan bir manyetik duyarlılık ( $\chi$ ) ile görülebilir. Bu, indüklenen manyetizasyonun ( $M$ )  $H$ 'ye oranı olarak tanımlanır. Demir bazlı malzemeler için, manyetik momentler  $H$ 'ye paralel ve  $H$  yönünde hizalanır. Bu, malzemenin içindeki elektronlar arasındaki eşleşme etkileşimlerinden kaynaklanır ve düzenli manyetik durumlara yol açar. (Chun J ve Chow L. 2022)

## 2.1. Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartiküllerin Özellikleri.

Süperparamanyetizma, MNP'ler yeterince küçük olduğunda, tipik olarak demir oksit kristalleri için 30 nm'den daha küçük olduğunda, termal akılar üzerine manyetik momentlerin rastgele dönmesine neden olur. Bu momentlerin ortalama manyetizasyonu, uygulanan manyetik alanın yokluğunda rastgele yönlenmesiyle sıfıra ulaşır. Demir oksit kristalleri, uygulanan manyetik alana tepki olarak yeniden yönlenmeleri nedeniyle yüksek manyetik duyarlılığa sahiptir (Şekil 2) (Kolosnjaj-Tabi, J. 2015).



**Şekil 2:** Uygulanan manyetik alanlara süperparamanyetik nanoparçacıkların verdiği tepkinin şematik gösterimi.

Komşu süperparamanyetik MNP'ler arasında mevcut olabilecek çekim kuvvetleri, daha büyük agregatların oluşmasına neden olabilse de, bir dereceye kadar vücut dolaşımından çok daha kolay temizlendikleri için in vivo uygulamalar için ideal görünmektedir.

Demir oksitler ( $Fe_3O_4$ ,  $Fe_2O_3$ ), biyomedikal uygulamalarda kullanılan en yaygın metalik nanopartiküllerdir çünkü kolayca sentezlenir, çok kararlıdır, minimum düzeyde toksiktir ve biyouyumludur. Birçok klinik çalışmada kullanılır ve bazı biyomedikal uygulamalar için FDA onaylıdır. Ferroakışkanlar, çözeltide süspansiyon halinde bulunan süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (SPION), geniş yüzey-hacim oranı sayesinde biyomedikal ve elektronikte birçok uygulamaya sahiptir; bu da tek bir platformda çeşitli fonksiyonel ligandların yüksek yükleme kapasitesini nispeten mümkün kılar. (Azzazy HME. 2016)

## 2.2. Fiziksel İlkeler

Manyetik parçacıkların uygulamalarında yer alan fiziksel prensipler ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmaktadır.

Hedefli ilaç dağıtımı durumunda, ilaç kaplı manyetik parçacıkları bir kan damarına yerleştirilir ve ardından harici bir manyetik alan uygulanır. Bu alan, parçacıkları çeker ve hastalık bölgesinde tutar.

Kan damarı, hemoglobin gibi varlıklar nedeniyle alana paramanyetik bir tepki gösterecektir. Ayrıca, karbon, hidrojen, azot ve oksijen atomları içeren proteinler nedeniyle diyamanyetik bir tepki de gösterecektir. Bu iki tepki, manyetik parçacıkların tepkisinden çok daha küçüktür.

Düzgün bir manyetik alan tork oluşturur, ancak genellikle parçacıkları belirli bir yöne yönlendirmek, yani öteleme hareketi sağlamak istenir; bu, bir alan gradyanı vasıtasıyla gerçekleştirilebilir. Uygun bir manyetik alan gradyanı mevcutsa, parçacıklar üzerinde bir kuvvet etki eder ve bu kuvvet, parçacıkların hastalığın bulunduğu bölgeye yönlendirilmesini sağlayacak şekilde seçilebilir.

Böyle bir manyetik alan gradyanındaki manyetik bir parçacığı düşünün; suda asılı manyetik nanoparçacıklar durumunda, parçacık üzerindeki manyetik kuvvetin Pankhurst tarafından şu şekilde gösterildiği görülmüştür:

$$F_m = V_m (\chi_m - \chi_w) \nabla (12 \text{ B.H})$$

Burada  $V_m$ , parçacığın hacmi,  $\chi_m$  ve  $\chi_w$  sırasıyla parçacığın ve suyun manyetik duyarlılığıdır ve 12 B.H miktarı manyetostatik alan enerji yoğunluğudur. Parçacığın manyetik duyarlılığının sudan daha büyük olduğunu varsayarsak, bu denklem kuvvetin enerji yoğunluğundaki farkla orantılı olduğunu gösterir ve parçacık üzerindeki bu manyetik kuvvet, enerji yoğunluğu alanının en dik yükseliş yönünde etki eder. Manyetik hipertermi uygulamalarında farklı bir prensip söz konusudur; kanser hücrelerini seçici olarak yok etmek için lokalize bir alanda sıcaklığı yaklaşık 43 °C'ye yükseltmek istiyoruz. (Mornet S ve ark.2006) Bu, zamanla değişen bir manyetik alan uygulayarak yapılabilir; ferromanyetik ve ferri-manyetik malzeme, B-H döngüsünden tekrar tekrar geçirilerek histerezis ve diğer kayıplara neden olur.

### **2.3. Şu anda üç farklı nano manyetik parçacık türü üretiliyor ve kullanılıyor.**

#### **2.3.1. Oksit-ferrit**

Ferrit nanoparçacıklar, bugüne kadar en çok araştırılan manyetik nanoparçacıklardır. Ferrit parçacıkları 128 nm'den küçük hale geldiğinde süper paramanyetik hale gelirler; bu da yalnızca harici bir manyetik alan uygulandığında manyetik davranışlarını sergiledikleri için kendi kendine kümelenmeyi önler. Harici manyetik alan kapatıldığında, kalıcılık sıfıra düşer. Tıpkı manyetik olmayan oksit nanopartiküller gibi, ferrit nanopartiküllerin yüzeyi de genellikle çözeltideki kararlılıklarını artırmak için yüzey aktif maddeler, silikonlar veya fosforik asit türevleri ile modifiye edilir.

#### **2.3.2. Metalik**

Metalik nanopartiküllerin en büyük dezavantajı, çeşitli derecelerde piroforik ve oksitleyici maddelere karşı reaktif olmalarıdır. Bu, bunların kullanımını zorlaştırır ve istenmeyen yan reaksiyonlara olanak tanır.

#### **2.3.3. Kabuklu metalik**

Manyetik nanopartiküllerin metalik çekirdeği, hafif oksidasyon, yüzey aktif maddeler, polimerler ve değerli metaller ile pasifleştirilebilir. Oksijen ortamında; Co nanopartikülleri, Co nanopartikülünün yüzeyinde antiferromanyetik bir CoO tabakası oluşturur. Son zamanlarda, altın dış kabuklu bu Co çekirdekli CoO kabuklu nanopartiküllerin sentezi ve değişim sapması etkisi araştırılmıştır (Gnanaprakash G ve ark.2007)

Ya elementel Demir ya da Kobalttan oluşan manyetik çekirdeğe ve grafenden yapılmış reaktif olmayan bir kabuğa sahip nanopartiküller yakın zamanda sentezlenmiştir (S.Ayyappan ve ark.2009). Ferrit veya elementel nanopartiküllere kıyasla avantajları şunlardır:

- Daha yüksek manyetizasyon
- Asidik ve bazik çözeltilerde ve ayrıca organik çözücülerde daha yüksek kararlılık.

Manyetik parçacıkların boyutu da çok önemlidir.

Kuru manyetik parçacık ürünleri, çeşitli parçacık boyutlarını içerecek şekilde üretilir. İnce parçacıklar yaklaşık 50 nm (0,002 inç) boyutundadır ve kaba parçacıklardan (150 nm veya 0,006 inç) yaklaşık üç kat daha küçük çapa

ve 20 kattan fazla daha hafiftir. Bu da onları çok küçük süreksizliklerden kaynaklanan sızıntı alanlarına karşı daha hassas hale getirir.

### 2.3. Islak Manyetik Parçacıklar

Manyetik parçacıklar ayrıca su veya yağ gibi ıslak bir süspansiyon halinde de temin edilir. Islak manyetik parçacık test yöntemi, genellikle kuru yönteme göre daha hassastır çünkü süspansiyon parçacıklara daha fazla hareketlilik sağlar ve toz ve yüzeye yapışma kirliliğini azalttığı veya ortadan kaldırdığı için daha küçük parçacıkların kullanılmasını mümkün kılar. Islak yöntem ayrıca parçacıkların nispeten geniş bir alana eşit şekilde uygulanmasını kolaylaştırır. Islak yöntem manyetik parçacık ürünleri, kuru toz ürünlerinden birçok yönden farklıdır. Bunlardan biri, hem görünür hem de floresan parçacıkların mevcut olmasıdır. Floresan olmayan parçacıkların çoğu, siyah veya kahverengi renkte olan ferromanyetik demir oksitlerdir.

Islak yöntemde kullanılan parçacıklar, yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı kuru yöntemde kullanılanlardan daha küçük boyuttadır. Parçacıklar tipik olarak 10 mm (0,0004 inç) ve daha küçüktür ve sentetik demir oksitlerin parçacık çapları yaklaşık 0,1 mm (0,000004 inç) civarındadır.

## 3. MANYETİK NANOPARTİKÜLLERİN MEDİKAL UYGULAMALARI

Manyetik nanopartiküller, manyetik hipertermi adı verilen deneysel kanser tedavisinde kullanılmaktadır; burada nanopartiküllerin alternatif bir manyetik alana yerleştirildiklerinde ısınmaları yoluyla terapi gerçekleşir. Kanser tedavisinin bir diğer potansiyel yöntemi ise manyetik nanopartikülleri serbest yüzen kanser hücrelerine bağlayarak, bunların yakalanıp vücuttan atılmasını sağlamaktır.

Tedavi, laboratuvarında fareler üzerinde test edilmiştir ve hayatta kalma çalışmalarında incelenecektir. Manyetik nanopartiküller kanser teşhisi için kullanılabilir (Alexander AS ve ark.2010).

Kan, içinde manyetik nanopartiküller bulunan bir mikro akışkan çipe yerleştirilebilir. Bu manyetik nanopartiküller, kan serbestçe akarken dışarıdan uygulanan bir manyetik alan nedeniyle içeride hapsolür. Manyetik nanopartiküller, kanser hücrelerini veya proteinleri hedefleyen antikörlerle kaplanmıştır.

Mikro ve nano boyutlu manyetik destek, özellikle ligand yakalama, protein, enzim, DNA, RNA ve hücre izolasyonu veya saflaştırılması için biyolojik ayırma alanında yakın zamanda geliştirilmiş devrim niteliğinde bir teknolojidir.

Süper paramanyetik özellikleri, çeşitli alanlarda uygulamaları için umut vadeden yeni perspektifler açmıştır. Manyetik alanda önceden ısıtılmış "metalik parçacıkların" enjekte edilmesine dayalı lenf düğümlerinin ve metastazların tedavisinde öncü "tıbbi" uygulama ilk olarak 1957'de Gilchrist ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. (Lu AH ve ark. 2004) O zamandan beri, manyetik parçacıklar, diğer biyolojik olarak aktif bileşiklere veya hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmalarını sağlayan antikorlar, enzimler, proteinler veya spesifik ligandlarla kaplanarak modifiye edilmiştir. Son on yılda, manyetik parçacıklar, geniş bir biyomedikal uygulama yelpazesi için umut vadeden bir teknik olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Yenilikçi araştırmalar, manyetik nanopartiküller için heyecan verici bir biyomedikal ve biyomühendislik potansiyeli taşıyan yeni bir uygulama alanı ortaya çıkarmıştır; örneğin, hücre molekülü ve nükleik asit ayrımı, immünolojik testler, patojen tespiti, protein saflaştırma, gen mutasyon analizi ve manyetik kuvvete dayalı doku mühendisliği (Lu AH ve ark. 2007). Ayrıca, manyetik tekniğin eczacılıkta potansiyel uygulamasına olan ilgi de önemli ölçüde artmaktadır. Şu anda bu manyetik nanoteknolojinin bu alanda önemli bir rol oynayabileceği kabul edilmektedir. Bu parçacık sınıfı için çok çeşitli uygulamalar öngörülmüştür; bunlar arasında şunlar yer almaktadır:

### **3.1. TIBBİ TEŞHİS**

#### **3.1.1. Manyetik immünolojik test**

Manyetik immünolojik test (MIA), geleneksel enzimler, radyoizotoplar veya floresan moleküller yerine manyetik boncukları etiket olarak kullanan yeni bir tanısal immünolojik test türüdür (Zborowski M. 1997).

Bu test, bir antikorun antijenine özgül bağlanmasını içerir; burada manyetik bir etiket, çiftin bir elemanına bağlanır.

Manyetik boncukların varlığı daha sonra, boncukların indüklediği manyetik alan değişimini ölçen bir manyetik okuyucu (manyetometre) tarafından tespit edilir.

Manyetometre tarafından ölçülen sinyal, başlangıç örneğindeki analit (virüs, toksin, bakteri, kardiyak belirteç vb.) miktarıyla orantılıdır.

### 3.1.2. Biyomedikal görüntüleme

Manyetik Co-Pt nanopartikülleri, nakledilen nöral kök hücre tespiti için MRI kontrast maddesi olarak kullanılmaktadır (Sangregorio C ve ark.1999). Şimdiye kadar, yalnızca malzemedeki elektronlarla ilişkili manyetik özellikleri ele alındı.

Ancak, protonların da manyetik bir momenti vardır ve bu, güçlü bir görüntüleme tekniği olan manyetik rezonans görüntülemede (MRI) kullanılabilir. Prensipten şu şekildedir: İlk olarak, bir malzemeye yaklaşık 1 T'lik sabit bir alan uygulanır ve bu, protonların çok küçük bir kısmının alana paralel olarak hizalanmasına neden olur. Net manyetik moment, bu alanın yönü etrafında bir topaç gibi hareket eder. Bu hizalamanın sonucu olarak üretilen sinyali ölçmek için, şimdi enine bir radyo frekansı manyetik alanı uygulanır. Frekans dikkatlice seçilir ve etkisi, manyetik moment sürecini kararlı durum alanına dik düzlemde gerçekleştirir.

Bu ikinci alan kapatıldığında, manyetik momentlerin genlikleri başlangıç değerlerine geri döner. Bu tepkinin gevşemesi, algılama bobinleri ile ölçülür.

Tipik olarak, gevşeme süresi manyetik bir parçacık vasıtasıyla azaltılabilir. Bu nedenle, bir bölge manyetik parçacıklar kullanılarak işaretlenirse, gevşeme süresi işaretlenmemiş bölgelere göre daha düşük olacaktır; böylece "kontrast" sağlanır ve parçacık bir kontrast ajanı görevi görür. Genellikle paramanyetik Gd bazlı malzemeler kullanılır; genellikle dekstran ile kaplanmış süper paramanyetik demir oksit parçacıkları da bu amaçla kullanılmıştır.

### 3.1.3. İmmünoassayler

Bu alandaki araştırmalar 1976 yılına, Norveçli bir bilim insanı olan John Ugelstad'ın kromatografi için uniform polimer kürelerin sentezini araştırırken ilk kez demir oksit nanoparçacıklarını gözenekli kolloidlere çöktürdüğü zamana kadar uzanmaktadır (Ugelstad, J ve ark. 1992). Bu çalışma, tipik olarak %20–30 (a/a) demir oksit içeren ve nadir toprak elementlerinden yapılmış, elde taşınabilir miknatıslar aracılığıyla kolayca yakalanabilen polimer parçacıklar elde edilmesini sağlamıştır. Daha sonraki araştırmalar, bu malzemelerin nanoskopik ölçekte maghemit ( bir demir oksit minerali) olduğunu,

süperparamanyetik özellik gösterdiğini ve mikron boyutlu polimer boncuklar boyunca iyi bir şekilde dağıldığını ortaya koymuştur (Şekil 9) (Fonnum, G ve ark. 2005). İlk uygulamalarından biri, manyetik boncukların otolog transplantasyon öncesinde hastanın kemik iliğinden tümör hücrelerini ayırmak için kullanıldığı pediatrik nöroblastomaların tedavisidir. Parçacıkların yüzeyinin bilinen tümör hücre antijenlerine karşı bir antikorla kaplanmasıyla, araştırmacılar aspiratlardaki tümör hücre popülasyonunun üç merteye azaltılabildiğini göstermiştir. Uygun yüzey tasarımı sayesinde, 1990'ların başı boyunca araştırmacılar bu esnek platformu hücre temelli ayırmaların ötesine taşıyarak proteinlerin, nükleik asitlerin, virüslerin ve bakterilerin izolasyonu ve tespitini de kapsayacak şekilde genişletmiştir.

Biyomedikal araştırmacılar çeşitli biyomoleküller için zahmetli, çok adımlı saflaştırma protokollerine alternatif olarak tezgah üstü manyetik ayırıcılar ve bu boncukları kullandılar; klinik araştırmacılar ise Bölüm 4.1'de açıklandığı gibi hastalık tespiti için boncuk tabanlı analizleri araştırmaya başladılar. Bir örnekte, araştırmacılar böbrek naklinin başarısını, immünomanyetik yakalama yoluyla geri kazanılan dolaşımdaki epitel hücrelerinin sayısı ile ilişkilendirdiler (Woywodt, A ve ark. 2003). Manyetik boncuklar ayrıca menenjitli hastalardan alınan DNA'yı analiz etmek ve böylece bakteriyel kökenini doğrulamak için de kullanıldı (Bäckman, A ve ark. 1999).

Son beş yılda manyetik boncuk teknolojisinde tanı alanında sürekli bir büyüme gözlemlenmiştir; zira uygulamaları hem protein hem de nükleik asitlerin in vitro tanısında önemli ölçüde genişlemiştir. Boncuk teknolojisi ve özellikle manyetik boncuklar, enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) platformuna giderek daha cazip bir alternatif olarak görülmektedir. Manyetik parçacıkların basitleştirilmiş kullanımı, kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) için numunelerin hazırlanmasında da büyük önem taşımaktadır; bu, numune DNA'sını (örneğin, amplikonları) toplamak için manyetik boncuk kullanılarak Tüberküloz patojenlerinin hassas tespitinde gösterilmiştir (Kyaw, S.P. ve ark. 2018).

Artık kolayca erişilebilen zengin proteomik ve genomik bilgi, ideal olarak ek maliyet veya zaman olmadan, birden fazla biyobelirtecin eş zamanlı tespiti için artan bir ihtiyaç ortaya koymuştur. En yeni sistemler, tek bir katmana çekilebilen manyetik boncuklar kullanıyor; yüksek çözünürlüklü optik kameralar daha sonra boncuk barkodlarını ve bir alan üzerinde bağlı analit

seviyesini görüntüleyebiliyor. Bir durumda, bu tür çoklu boncuk tabanlı teknoloji, idrarda mesane kanseri için on adede kadar biyobelirteç proteinini ölçmek için sıralı ELISA immün testleri kadar etkiliydi (Furuya, H ve ark. 2019). Düşük kaynaklı ortamlar için manyetik boncuk tabanlı testlerin geliştirilmesi de önemlidir. Maliyetli numune hazırlama adımlarının yerini almak için işlevselleştirilmiş manyetik boncuklar kullanan kağıt tabanlı immün testler yoğun bir şekilde incelenmektedir (Srisa-Art, M ve ark. 2018). Bu tür erişilebilir teknoloji, manyetik boncuk teknolojisinin özellikle uygun olduğu sıtma antikorlarının çoklu tespiti için özellikle önemlidir (Varela, M.L ve ark. 2018).

Manyetik nanopartiküllerin boyutlarının kontrolü, çoklu ayırmalar için farklı alan güçleri kullanma fırsatı da sunmaktadır. Altın nanopartikülleri manyetik boncuklara entegre ederek, birçok araştırmacı, parçacık tarafından üretilen kemilüminesans veya altın parçacık çözünmesinden yararlanarak immünolojik testlerde daha hassas tespit göstermiştir (Wang, X ve ark. 2014).

### 3. 2. TEDAVİ

Tedavi için, manyetik nanopartiküller, ister ilaçlar, ister genler, isterse manyetotermal ısı tedavisi için parçacıkların kendileri olsun, çeşitli terapötikleri verimli bir şekilde iletmek için kullanılır.

#### 3.2.1. Manyetotermal Isıtma

Manyetik parçacıkların manyetotermal ısıtılması ilk olarak 1954 yılında gözlemlenmiş ve daha önce ameliyatta gözden kaçmış olabilecek lenf düğümlerindeki kanser metastazlarını seçici olarak yok etmek için kullanılmıştır (Gilchrist, R.K ve ark. 1957). Kısaca, manyetotermal ısıtma, manyetik parçacıklar alternatif manyetik alanlara (AMF'ler) maruz bırakıldığında meydana gelir. Manyetik indüksiyon yoluyla, AFM'lerdeki nanopartiküller seçici olarak ısıtılır ve lokalize sıcaklık artışları sağlar.

Bu etki, nanopartiküllere termal olarak duyarlı kaplamalar uygulayarak gerçekleşir; bu da kanser hücrelerinin termal ablasyonuna ek olarak kemoterapötik ajanların salınımına yol açar (Christiansen, M.G ve ark. 2014). Manyetotermal tedaviler, Avrupa Birliği'nde (AB) onaylanmıştır ve ayrıca 2006 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından prostat kanseri tedavisinde faz I klinik denemeleri için onaylanmıştır.

Manyetotermal ısıtma, tümör damar yapısı ve hücre dışı matris yapısı nedeniyle çok heterojen olabilir ve yetersiz ve öngörülemeyen ısıtmaya yol açabilir. Silva ve ark. heterojen ısıtmayı en aza indirmek için geri bildirim kullanan “nanotermometreler” oluşturmak üzere manyetik nanopartikülleri yeşil floresan proteinle birleştirdi (Silva, P.L ve ark. 2020). Manyetotermal ısıtmanın ilk günleri dokuyu yüksek sıcaklıklara (>45 °C) ısıtarak hücreleri öldürmekle ilgiliyken, son zamanlardaki ilgi, biyolojik süreçleri büyük bir hassasiyetle etkilemek için hafif ısıtmanın kullanılmasına odaklanmıştır. Christiansen ve ark. Manyetik nanopartiküllerin lokalize ısıtılması kullanılarak, manyetik nanopartiküller kullanılarak nöronal iyon kanalları uzaktan aktive edilmiştir [Christiansen, M.G ve ark. 2014]. Diğer araştırmacılar da AMF ısıtmasını kullanarak hücrelerin sağlığını etkilemeden bir iyon kanalını açıp kapatmıştır (Huang,H ve ark, 2010). Radyo frekanslı manyetik alanlar ayrıca doku içindeki hücrelerdeki katyon kanallarını uzaktan aktive edebilir ve böylece fototermal terapilerin sınırlı derinlik penetrasyonuna bir alternatif sunabilir.

Bazı araştırmacılar ayrıca süperparamanyetik demir oksit nanokristallerinin (SPION) agregasyonu ile ilgili zorluklar da bildirmiştir.

Bu nedenle, uygun yüzey mühendisliği olmadan, SPION'un tümör tedavisi gibi manyetotermal uygulamalarda kullanımı sınırlı olabilir (Alhasan, A.H. ve ark. 2019]. Daha yakın zamanlarda, bu zorluklar çeşitli yollarla karşılanmakta ve son zamanlarda yayınlanan birçok inceleme makalesi, manyetotermal ısıtma ile ilgili bu gelişmeleri ele almaktadır (Wang,Y ve ark. 2020, Nikazar, S ve ark. 2020). Manyetik parçacıkların daha küçük AMF'lere karşı duyarlılığı, manyetik duyarlılıklarını artırmak için bileşimlerini ve şekillerini değiştirerek optimize edilebilir (Wang,Y ve ark. 2020).

Manyetik parçacıkların kullanımının avantajı artık bilinmelidir, yani parçacıkları hedef bölgeye yönlendirebilir ve daha sonra harici bir alternatif akım manyetik alanı kullanarak parçacıkları ısıtabiliriz. Pankhurst'a göre, tipik olarak 100 mW/cm<sup>3</sup>'lük bir ısı biriktirme hızı gereklidir ve alanın frekansı kHz aralığında, genliği ise birkaç kA/m olmalıdır.5 Genellikle demir oksitler hipertermi uygulamaları için kullanılır.

### 3.2.2. Demir Oksit Katalizli Kanser Tedavileri

Hem parçacığın kendisinin manipülasyonu hem de üzerine etki eden dış alan yoluyla katalitik aktivitenin ayarlanabileceği iyi bilinmektedir.

Parçacık boyutu, bileşimi ve morfolojisi yoluyla katalitik aktivitenin ayarlanabileceği iyi incelenmiş olsa da, bu alandaki son eğilimler, yüzey kaplamaları ve hedefleme molekülleri yoluyla biyolojik ve kimyasal özellikleri birleştirmeye odaklanmaktadır. Örneğin, Thoidingjam ve arkadaşları, çok küçük demir oksit nanopartiküllerinin (~6 nm) stabilizasyonuna olanak tanıyan *Phyllanthus emblica* kaplı demir oksit nanopartikülleri sentezleyebildiler; aşırı üretim ve hücre ölümü meydana gelir. Bu ilk olarak 2007 yılında Yang ve arkadaşları tarafından keşfedildi ve bu parçacıkların manyetik hedefleme özellikleriyle birleştirildiğinde, alan için önemli bir umut yarattı (Yang, S.-Y ve ark. 2008). Altı yıl sonra, Zhang ve arkadaşları bu bilgiyi ele aldı ve manyetik nanopartiküllerin tümör tedavisinde kullanımını gösterdi (Zhang, D ve ark. 2013). Bu alanda araştırmalar, hem parçacığın kendisinin manipülasyonu hem de üzerine etki eden dış alan yoluyla bu özelliğin ayarlanabilirliğine odaklanarak devam etmektedir. Katalitik aktivitenin parçacık boyutu, bileşimi ve morfolojisi yoluyla ayarlanabileceği iyi incelenmiş olsa da, bu alandaki son trendler biyolojik ve kimyasal özellikleri yüzey kaplamaları ve hedefleyici moleküller aracılığıyla birleştirmeye odaklanmıştır. Örneğin, Thoidingjam ve arkadaşları, akciğer kanseri hücrelerinde ROS'un aşırı üretimi için ideal olan çok küçük demir oksit nanopartiküllerinin (~6 nm) stabilizasyonuna olanak sağlayan *Phyllanthus emblica* kaplı demir oksit nanopartikülleri sentezleyebilmişlerdir (Thoidingjam, S.; Tiku, A.B , 2019). Benzer şekilde, Pandey ve arkadaşları, glioblastoma için hedeflenmiş çok modlu bir tedavi sunan pH duyarlılığı yoluyla mitokondriyi hedeflemek için poli-l-lizin kaplı Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> parçacıkları sentezlemişlerdir (Pandey, A ve ark. 2020).

### 3.2.3. İlaç ve Gen Dağıtımı

Manyetik nanopartiküller, ilaç ve gen terapilerinin vücutta yönlendirilmesinde kullanılabilir.

Farmakolojideki en büyük zorluklardan biri, bir ajanın hastalık bölgesine spesifik olarak iletilmesidir; ağızdan veya intravenöz enjeksiyon yoluyla alınan en yaygın kullanılan ilaçlar hedefli değildir (Patra, J.K ve ark. 2018). Sonuç

olarak, dozun %10'undan azının ilgili organa ve daha da azının hücrel hedeflere ulaştığı tahmin edilmektedir. En yaygın çözüm, hedef bölgede yeterli ilaç konsantrasyonunu sağlamak için verilen dozu artırmaktır (Wen,H ve ark. 2015).

İlaç seçiciliğini artırmanın bir yolu, hücreye özgü yüzey ligandlarına sahip lipozomlar ve polimerik nanopartiküller gibi nano ölçekli dağıtım sistemlerini kullanmaktır.

Son zamanlarda yapılan çeşitli incelemeler, bu manyetik olmayan biyolojik ve kimyasal hedefleme stratejilerinin karşılaştığı ortak zorlukları vurgulamıştır ( Wang,Y. Ve ark. 2020). Bu zorluklardan en çözümsüz olanı, vücudun bu yabancı nano ölçekli sistemlere verdiği fizyolojik tepkidir; bu tepki, sistemleri hızla ortadan kaldırır, metabolize eder ve/veya atar.

İlk araştırmacılar, bir organizmanın etrafına yerleştirilen manyetik alanların doku içindeki manyetik nanopartikülleri yakaladığını öngördüler (Şekil 2) (Liu, J.F ve ark. 2020).

Örneğin, manyetik nanopartiküllerin intravenöz enjeksiyonu, büyük manyetik alan gradyanlarına maruz kalan katı bir tümörde yakalanabilen veya toplanabilen kan yoluyla taşınan parçacıklar üretir. Bu tür gradyanlar, hayvanın dışındaki bir manyetik sistem veya hedef dokuya yerleştirilen kalıcı mıknatıslar tarafından oluşturulabilir.

Boyutları ve yüzey işlemleri, parçacık dolaşım süresi, ilaç dağılımı, ilaç salınımı, birikim ve gerekirse hücrel alım arasında denge kurmalıdır (Wen,H ve ark. 2015). Çoğu maruz kalma yolu için (örneğin, intravenöz, oral, vb.), araştırmacılar 10 ile 200 nm arasında hidrodinamik çaplar hedeflemektedir (Kudr, J. Ve ark. 2017). Polietilen glikolün (PEG) yüzey kaplaması olarak uygulanması, intravenöz olarak enjekte edilen malzemelerin dolaşımını uzatabilir, hatta bir miktar hedefleme işlevi de sağlayabilir.

Manyetik ilaç dağıtım sistemlerinin klinik uygulamaya aktarılması için diğer zorluklar arasında, parçacık üretiminin tekrarlanabilirliği ve ölçeği yer alır. Uygulamanın ekonomik fizibilitesi ve etkili harici manyetik alan uygulamasının pratikliği ve güvenliği de önemlidir.

Manyetik ilaç dağıtımını ayrıca, parçacıkların harici alan kaldırıldıktan sonra hedef bölgede tutulmaması gerçeğiyle de sınırlıdır; bu da birçok uzun

sürelî ve kronik ilaç dağıtım uygulamasını engellemektedir (Anderson, S ve ark. 2019).

Hervault ve ark., çok modlu kanser tedavisi uygulamaları için hem hipertermik bir ajan hem de bir ilaç taşıyıcı içeren manyetik nanokompozitler (MNC'ler) geliştirmiştir (Hervault, A ve ark. 2016).

Chen ve ark., çok fonksiyonlu zarf tipi mezogözenekli silika nanopartiküllerin (MEMSN) ilaç dağıtımının özgüllüğünü artırabileceğini ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) kontrastını artırabileceğini göstermektedir [Chen, Y ve ark. 2015].

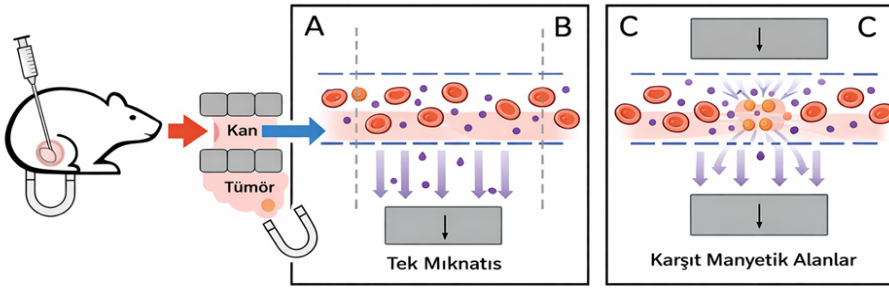
Özellikle Doksorubisin ile glioblastoma tedavisi ele alınırken, kan-beyin bariyerinden geçiş dikkate alınmalıdır. Norouzi ve ark. Doxorubicin yüklü manyetik bir kombinasyon terapisi geliştirdi ve bu terapi kan-beyin bariyerinden geçişte dramatik bir artış gösterdi. (Norouzi, M ve ark. 2020)

Çift ilaç dağıtım ve görüntüleme nano ölçekli dağıtım sistemleri, genellikle teranostik olarak adlandırılır ve hem tedavi hem de tanı amaçlı olarak faydalı olabilir. Luque-Michel ve arkadaşları, glioma taşıyan fareleri tedavi etmek için SPION'lar ve doksorubisin yüklü teranostik polimerik nanopartiküller geliştirdiler (Luque-Michel, E ve ark. 2021). Hayvan statik manyetik alan altındayken önemli partikül birikimi buldular ve birikim MRI kullanılarak kolayca görüntülenebiliyordu.

Manyetik gen iletimi, geniş kapsamlı önemi nedeniyle araştırmacıların sürekli ilgisini çekmektedir. Genellikle manyetofeksiyon olarak adlandırılan bu manyetik ilaç iletim türü, terapötik bir gen taşıyan viral bir vektöre manyetik taşıyıcılar ekler (Pankhurst, Q.A ve ark. 2003), bazı durumlarda, daha nadir olarak, nükleik asit iyonik etkileşimler yoluyla doğrudan manyetik bir nanopartiküle bağlanır.

2002 yılında Scherer ve ark., in vitro manyetofeksiyonun ilk örneğini sunmuş ve transfeksiyon verimliliğinin lokalize edilmiş harici bir manyetik alanın uygulanmasıyla artırılabilirliğini göstermiştir (Scherer, F ve ark. 2002).

Başka bir örnekte, Liu ve ark. manyetik nanotaşıyıcıların katı tümörlere birikimini ve penetrasyonunu iyileştirmek için kalıcı mıknatısları zıt bir kareye yerleştirdiler (Şekil 3) basitleştirilmiş bir model gösterilmiştir (Liu, Y.-L ve ark. 2019). Pasif birikime kıyasla penetrasyonda beş kat, manyetik nanopartiküllerin birikiminde ise üç kat artış gösterdiler.



**Şekil 3:** Derin dokularda manyetik ilaç hedeflemesini artırmak için zıt kutuplu iki mıknatis kullanılarak oluşturulan düzenek

### 3.3. HÜCRE VE GEN TERAPİSİ

Hücre terapileri, çeşitli hastalıkların tedavisi için hastalara uygulanacak kök hücreler veya bağışıklık hücreleri içeren biyolojik ajanlara dayanmaktadır. Hücre bazlı tedaviler için, hedef dokulara hücre göçünü izlemek için invaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi özellikle önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile manyetik olarak etiketlenmiş hücrelerin izlenmesi, deneysel modellerde ve in vivo olarak hücre göçü ve hastalıkların patofizyolojisi hakkındaki anlayışımızı artırmıştır (Smith N ve ark. 2006). Son zamanlarda, anyonik manyetik nanopartiküllerin (AMNP'ler), ultra küçük paramanyetik demir oksitlerin (USPIO'lar) ve süper paramanyetik demir oksit nanopartiküllerinin (SPION'lar) potansiyel klinik uygulaması, hücre göçünü MRI ile izlenmesi sırasında hücre göçünü görselleştirmek için gösterilmiştir (Ström V ve ark. 2010, , Rana S ve ark. 2010).

Son raporlar, küçük kontrast ajanlarının, malignite, anjiyogenez, iskemi, organ yetmezliği, otoimmün hastalıklar ve transplantasyon reddi gibi çok sayıda hayvan modelinde kök hücrelerin, bağışıklık hücrelerinin ve diğer hücrelerin göçünü izlemek için kullanıldığını açıklamaktadır (Ström V ve ark. 2010). Manyetik parçacıklarla etiketlenmiş hücrelerin izlenmesi, prelinik modellerde umut vadeden hücre bazlı tedavilerin değerlendirilmesinde açıkça faydasını göstermiştir.

Gen terapisi, etkili gen iletimi gerektiren potansiyel bir tedavi aracıdır. Ancak, genleri hücreye iletmenin en yaygın yöntemleri iki potansiyel tehlikeyle ilişkilidir: onkogenез ve inflamasyon.

Manyetik teknolojiye dayalı bu tedavi stratejisi, viral gen iletiminin alternatif bir yöntemidir. Viral DNA iletim sistemini iyileştirmek için yeni yaklaşım, modifiye edilmiş katyonik kitosan kaplı demir oksit nanopartikülleri (Nac-6-IOP'ler) kullanılarak incelenmiştir (Athanassiou EK ve ark. 2010) Bu sistemin avantajı, viral dozların, enfeksiyon süresinin ve viral yan etkilerin azaltılmasıdır.

Bakteriyel manyetik nanopartiküllerin (BMP'ler) yüzeyine kaplanmış bir polietilenimin bazlı yeni bir viral olmayan dağıtım sistemi, yüksek transkripsiyon verimliliği ve düşük toksisite ile geliştirilmiştir ve gen terapisi ve DNA aşısı için cazip bir strateji sunmaktadır. Nanopartikül teknolojisi oldukça yenidir ve gelecekteki gelişim için birçok olanak sunmaktadır. Parçacıklar biyomedikal uygulamalar için yararlı özelliklere sahip olsalar da, potansiyel sağlık riskleri de taşımaktadırlar. Genel olarak, nanomalzemeler risk değerlendirmesi konusunda henüz tam olarak cevaplanmamış birçok yeni soru ortaya koymaktadır. Bu nedenle, insan sağlığı ve çevre ile ilgili güvenilir bir risk değerlendirmesi ve bu malzemelerin güvenliğine ilişkin değerlendirme, tüm in vivo çalışmalar için yapılmalıdır. 2007 yılında, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), nanomalzemeler içeren ürünlerin düzenlenmesi için kılavuz geliştirilmesini değerlendirmek üzere bir rapor yayınladı (Parera Peru N ve ark. 2010).

## 4. TIBBİ GÖRÜNTÜLEME

### 4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Kontrast Maddeleri

Manyetik nanopartiküllerin yaygın bir tıbbi uygulaması, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için kontrast madde olarak kullanılmalarıdır.

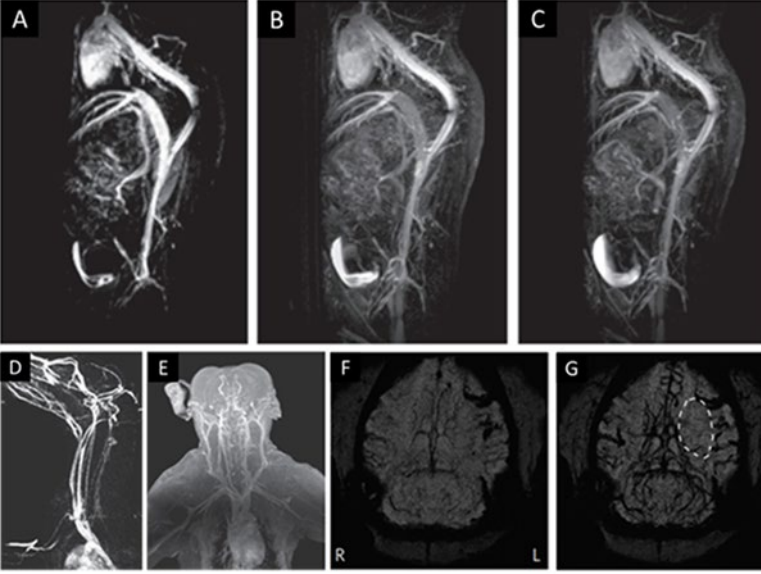
Geniş klinik kullanımına rağmen, MRG'nin düşük sinyal yoğunluğu ve hassasiyeti vardır, bu da hızlı ve doğru teşhisleri zorlaştırır, Sonuç olarak, MRG işlemlerinin yaklaşık %40-50'si görüntü iyileştirme için kontrast maddeler gerektirir (Shen, Z. Ve ark. 2017). Gadolinyum şelatları (iyon tutucuları) (GC'ler), düşük toksisite, kısa dolaşım yarı ömürleri ve pozitif kontrast iyileştirmeleri nedeniyle MRG için mevcut klinik standarttır. Ancak, GC'lerin potansiyel toksisitesi, spesifik olmayan biyodağılım, zayıf hücresel alım ve tutunma ve optimal olmayan kontrast artırımı ile ilgili endişeler dile getirilmiştir (Choi, J.W.; Moon, W.-J. 2019).

GC'lere gadolinyum içermeyen alternatifler olarak geliştirilen demir oksit parçacıkları (IOP), yararlı manyetik özellikleri, benzersiz biyodağılım ve farmakokinetik profilleri, hedefleme potansiyeli ve biyoyumluluğu nedeniyle MR kontrast ajanları olarak klinik ilgi görmüştür. Süperparamanyetik demir oksit nanokristalleri (SPION'lar, DH >50nm) ve ultra küçük SPION'lar (USPION'lar, DH < 50 nm) ile elde edilen erken başarılar, daha sağlam sentetik yaklaşımlara ve çeşitli fizyokimyasal, manyetik, biyodağılım ve farmakokinetik özelliklere sahip IOP'lerin geliştirilmesine yol açmıştır.

IOP'ler çoğunlukla mononükleer fagosit sistemi (MPS) ile ilgili görüntüleme (örneğin, karaciğer, dalak ve lenf düğümleri) ve hücrel izleme uygulamalarına indirgenmiştir (Fortin, M.-A. 2017).

Radyologların T2 manipülasyonundan kaynaklanan koyu kontrast hakkındaki endişelerini gidermek için, IOP'ler uzunlamasına su gevşeme süresi (T1) kontrast ajanları olarak geliştirilmektedir (Jeon, M ve ark, 2021).

Bu, görüntülerde istenen beyaz kontrastı sağlar ve T1 ile güçlendirilmiş manyetik nanopartiküller tipik olarak daha küçüktür ve T2 uygulamaları için geliştirilenlere göre daha yüksek sinyal-gürültü oranı (doku T1 > T2) ve daha iyi uzamsal çözünürlük sağlar. Bu, malzemeleri daha geniş bir uygulama yelpazesi için uygun hale getirir. Örneğin, Wei ve ark. küçük hayvanlarda manyetik rezonans anjiyografisi (MRA) için zwitteriyon kaplı son derece küçük bir SPION (ZES-SPION, DH = 4,7 nm) geliştirdiler (Şekil 4) (Wei, H. Ve ark. 2017).



**Şekil 4.** ZES-SPION'larla enjeksiyondan sonra (A) 4, (B) 12 ve (C) 20 dakika sonra bir farenin T1 ağırlıklı MRA görüntüleri. PEG-IONC enjeksiyonundan sonra (D) köpek (beagle) ve (E) insan dışı primat (makak) hayvan modellerinin MRA görüntüleri. Bir makakta sol serebral iskemiyeye ait dinamik duyarlılık kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüler (F) PEG-IONC'nin bolus enjeksiyonundan önce ve (G) sonra.

Lu ve ark. daha büyük hayvan modellerinde T1 MRI kontrast ajanları olarak IOP'nin toksisitesini ve potansiyelini incelemek için biraz daha büyük polietilen glikol (PEG) kaplı USPIO'lar (PEG-IONC,  $DH = \sim 12$  nm) kullandılar (Şekil 3D–G). PEG-IONC'ler önemli bir toksisite göstermedi ve tüm vücut MRA'sı için başarıyla kullanıldılar; özellikle serebral anjiyogramlarda iske mi tespit edebildiler. Daha yakın zamanda, Kang ve ark. iskemik inme sonrası serebral vasküler yapının yeniden şekillenmesini izlemek için sıçanlarda benzer USPIO'lar kullandılar (Kang, M ve ark. 2020).

Hücre takibi ve etiketleme, prelinik ve klinik IOP tabanlı MRI'da yaygın bir diğer trenddir. T1 görüntüleme, hücrelerdeki nanopartiküllerin kompartmanlaşmasından önemli ölçüde etkilenebileceğinden, uygulamalar genellikle T2 ağırlıklı MRI kullanır (Daldrup-Link, H.E. 2017).

Guldris ve ark., gelişmiş hücresel alım ve biyoyumluluk için glukozamin modifiye edilmiş poliakrilik asit kaplı USPIO'lar (USPIO PAA-GlcN,  $DH = 40$  nm) geliştirmiş ve sağlıklı sıçan beyinlerinde intraarteriyel olarak enjekte edilen kök hücrelerin uzun süreli MRI takibinde kullanmıştır.

MR görüntüleme uygulamaları. Sherwood ve ark., MR görüntüleme rehberliğinde ilaç dağıtımı için sığır serum albümini (BSA) USPION kümeleri (çekirdek boyutları <4 nm, küme boyutu = ~200 nm) geliştirdiler (Sherwood, J ve ark. 2017). Bu, tümörlerin sıklıkla gözenekli damar yapısına ve zayıf lenfatik drenaja neden olabilen moleküler özellikler sergilemesi nedeniyle mümkündür; bu da nano ölçekli malzemelerin pasif birikimine yol açar - genellikle gelişmiş geçirgenlik ve tutunma (EPR) etkisi olarak adlandırılır (Danhier, F). Diğerleri, tümör mikro ortamının biraz daha düşük pH'ından (pH 5,6 6,8) yararlanmak ve hedeflemek için pH'a duyarlı USPION kümeleri geliştirdiler (Li, F ve ark. 2019). Hafif asidik tümör mikro ortamının varlığında, pH'a duyarlı küme çapraz bağlayıcıları ayrışarak daha küçük USPION'ların salınmasına neden olur; bu da daha fazla birikim, sinyal-gürültü oranı ve T1 kontrast artışı sağlar (Şekil 5B). IOP kontrast ajanları ayrıca, MPS hücrelerinin daha fazla varlığı nedeniyle ağrı ile ilişkili iltihabın moleküler görüntülenmesi için de kullanılabilir; bu hücreler yabancı nano ölçekli nesnelere tercihli olarak alır (Shen, S ve ark. 2019). Son zamanlarda yapılan birkaç klinik çalışma, USPION ve GC ile güçlendirilmiş MRI'yı karşılaştırarak, iltihap ve tümörlerle ilişkili çeşitli hastalık durumlarını değerlendirmek için moleküler görüntülemenin avantajlarını vurgulamaktadır (Jeon, M ve ark. 2021). Tüm vakalarda, T1 ve/veya T2 ağırlıklı USPION ile güçlendirilmiş MRI, tek başına veya T1 ağırlıklı GC ile güçlendirilmiş MRI ile birlikte kullanıldığında eşit veya daha büyük tanısal fayda sağlamıştır.

## 5. HAREKET:

### 5.1. Hücre Ayrımı

MPI, SPION'un dağılımını haritalamak için kullanılır, FFR ilgi alanına (tümör) taşınır ve daha sonra sadece o bölgede manyetik hipertermi için ikinci bir alternatif manyetik alan uygulanır. Uygulanan tedavinin (örneğin, ilaç salınımı veya manyetik hipertermi) konumunu ve büyüklüğünü hassas bir şekilde izleme yeteneği, tedavi etkinliğinin daha doğru dozlanmasına ve izlenmesine olanak tanıyarak tedavileri optimize eder. Belirli hücreleri bir biyosividen ayırmak veya hücre popülasyonlarını azaltmak için yaygın olarak kullanılır

Bu alandaki araştırmaların odak noktalarından biri, kanser teşhisiyle ilgili olarak tek hücre yakalama olmuştur. Örneğin, dolaşımdaki tümör hücrelerinin dahili olarak yakalanması, hastaya implante edilen intravasküler

manyetik tel kullanılarak mümkün olup, manyetik parçacıklar daha az invaziv ancak benzer fırsatlar sunmaktadır. Mikroakışkanların harici kullanımı, genellikle "çip üzerinde laboratuvar" olarak adlandırılır ve manyetik nanopartiküllerin antikorlar veya proteinler işaretleyici olarak kullanılarak hücreleri ayırmak için kullanılabilirdiği küçük biyosıvı damlalarının analizine uygulanabilir (Zhang, H ve ark. 2020). Alternatif olarak, Robert ve ark., demir oksit nanopartiküllerinin farklı içselleştirme oranlarından yararlanarak monositleri ve makrofajları ayırmayı başardı.

Zhang Q. ve ark., farklı T hücrelerinin ayrılması için dört tip immünomanyetik nanopartikül kullanan bir immünomanyetik ayırma prosedürü gösterdi. Dört litreye kadar işlenmiş kan örneği hacminde bile seçiciliğin korunabildiğini buldular, ancak artan verimliliğin ayırma işleminin seçiciliğini düşürdüğünü belirttiler (Zhang, Q ve ark. 2017).

Bu alandaki araştırmaların odak noktalarından biri, kanser teşhisiyle ilgili olarak tek hücre yakalama olmuştur. Örneğin, dolaşımdaki tümör hücrelerinin dahili yakalanması, hastaya implante edilen intravasküler manyetik tel kullanılarak mümkündür ve manyetik parçacıklar daha az invaziv, ancak benzer fırsatlar sunar. Mikroakışkanların harici kullanımı, sıklıkla "laboratuvar çipi" olarak adlandırılır ve manyetik nanopartiküllerin antikorlar veya proteinler işaretleyici olarak kullanılarak hücreleri ayırmak için kullanılabilirdiği küçük biyosıvı damlalarının analizine uygulanabilir (Korangath, P, Ivkov, R. 2020).

## 5.2. Hafif Robotik

Yumuşak robotik, canlı ve hareket eden dokuları taklit etmek için esnek ve gerilebilir malzemelerle inşa edilen sistemleri ifade eder. Doğal sistemlerden ilham alınarak, nanoparçacıklar makro ölçekte hareketin eylemlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla yumuşak robotik yapılara entegre edilebilir ve biyoyumlu olmaları durumunda biyomedikal uygulamalar için umut vadeder. Yumuşak robotlar cerrahi, tanı ve ilaç dağıtımında kullanılmaya başlanmıştır. [Cianchetti, M ve ark. 2018, 129]. Çoğu yumuşak robot oldukça büyüktür—milimetre mertebesinde ve hareket mekanizmaları genellikle elektriksel olarak aktüe edilir. Manyetik olarak aktüe edilen mikro-robotlar tasarlanması daha zor olsa da, bir güç kaynağına bağlantı gerektirmeden uzaktan kontrol edilebildikleri için büyük ilgi görmektedir. Uygulanan manyetik alanlara maruz

kalan manyetik mikro-robotlar; yuvarlanma, yürüme, sürünme ve zıplama dâhil olmak üzere birden fazla hareket türüne olanak tanıyan geniş bir deformasyon yelpazesi sergileyebilir (Hu, W ve ark. 2018). Manyeto-elastik, milimetre ölçekli yumuşak robotlar, daha yüksek hareketlilik dereceleri sayesinde daha fazla hareket kabiliyeti sunar ve farklı sıvı ve katı zeminler arasında geçiş yapabildikleri, ayrıca farklı lokomotif modlar arasında geçiş sağlayabildikleri gösterilmiştir. Nano ölçekte olmasa da, Gu ve ark., mikroorganizmalar üzerinde bulunan saç benzeri yapılar olan doğal silyaları taklit eden manyeto-elastik mikro-robotlar geliştirmiştir. Programlanabilir bu robotlar metakronal dalgalar üretebilir; böylece manyetik alanın şiddetine bağlı olarak sürünebilir ve yuvarlanabilirler; bu durum Şekil 8’de görülmektedir (Gu,H ve ark. 2020).

Demir oksit nanoparçacıkları, bu yumuşak robotların boyutunu küçültmek için alt-mikron nesnelere şekillendirilebilen elastomerik matrislere entegre edilebilir. Bayani Ahangar ve ark., harici bir manyetik alan aracılığıyla harekete geçirilebilen bir ferroakışkan–siloksan karışımı kullanarak 3B baskılı helisel bobinler üretmiştir (Bayaniahangar, R. Ve ark. 2021). Gouda ve ark. ile Breger ve ark., süperparamanyetik demir oksit nanokristallerini (SPION’lar) biyobozunur matrislere gömerek “mikro-tutucular” oluşturmuş, böylece programlanabilir 3B yapıların harici bir alan aracılığıyla non-invaziv olarak tetiklenebilmesini sağlamışlardır. Bu manyetik yapılar biyobozunur olup, çıkarma için ikinci bir cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldırmıştır (Gouda, S.R ve ark. 2020). Hwang ve ark., harici manyetik alanlara duyarlı çok işlevli yumuşak robotların biyofilmleri verimli ve hassas bir şekilde yok edebildiğini göstermiştir (Hwang, G ve ark. 2019).

## 6. İLAÇ KEŞFİ

Modern bilimsel açıdan ilaç keşfi süreci çok karmaşıktır. Biyoteknoloji, tıp ve farmakoloji dahil olmak üzere birçok disiplini bütünlendirir.

Ligandların/ilaçların reseptörlere ve proteinlere bağlanmasının değerlendirilmesinde bir dizi yerleşik yöntem kullanılır; denge diyalizi, ultrafiltrasyon, ultrasantrifüj, biyoafinite kromatografisi ve diğer spektroskopik yöntemler gibi.

Manyetik parçacıkların çok fonksiyonlu yüzeyinin farklı modifikasyonları nedeniyle, bu yaklaşımlar bu alanda pratik olarak kullanışlıdır.

“Ligand avlama” amacıyla, hareketsizleştirilmiş insan serum albümini (HSA) manyetik boncukların yüzeyine adapte etmek için bir çalışma yapılmıştır.<sup>3</sup> Bu boncuklar, bilinen bir bağlayıcıyı bilinen bileşikler karışımından doğru bir şekilde izole etmiştir ve tüm deney, bir mıknatıs kullanılarak manuel olarak ve Göç sistemi kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, manyetik ayırma tekniği, hareketsizleştirilmiş ısı şok proteini 90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) içeren manyetik boncuklar kullanılarak protein-ligand ve protein-protein etkileşimine genişletilmiştir. Bu sistemin avantajı, Hsp90 $\alpha$  kaplı manyetik boncukların, etkileşim halindeki ortakları (ligand ve proteinler) karmaşık karışımlardan ve hücreSEL öZÜTLERDEN (örneğin KU-812 hücrelerinden) 15 dakikadan daha kısa sürede izole edebilmesidir; bu, ilgilenilen proteini geri kazanmak için birkaç saat süren koimmünopresipitasyon yöntemlerinden farklıdır. ( Aseri A ve ark. 2015).

Benzer bir kavram kullanılarak, protein kaplı manyetik boncuklar, hızlı bir ilaç-protein bağlanma çalışması için bir araç olarak kullanılmıştır. Kanın önemli bir bileşeni olan serum protein bağlanma davranışına ilişkin bilgi, ilaçların rasyonel kullanımı için çok önemlidir. Ligand/ilaç-protein etkileşiminin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, olası ilaç-ilaç etkileşimleri de dahil olmak üzere farmakokinetik modellemesi için özel bir öneme sahip olabilir. Bu bağlamda, immobilize edilmiş HSA içeren manyetik boncuklar, bilinen ilaçların proteine olan afinitesini belirlemek için başarıyla kullanılmıştır ( Gleich B, Weizenecker J. 2005). Dahası, ön denemeler, protein kaplı manyetik boncukların ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında kullanılabileceğini göstermektedir. ( Aseri A ve ark. 2015).

Yenilikçi ilaç dağıtım cihazları, kararsız aktif bileşenleri korumalı, ilaç salınım kinetiğini hassas bir şekilde kontrol etmeli ve ilacın hedef olmayan bölgelere salınımını en aza indirmelidir. Ferrromanyetik malzemelerin (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ve manyetit (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) yüksek manyetik momentli diğer malzemelere göre en büyük avantajı, in vivo uygulamalar için olasılıktır.

Kobalt ve nikel gibi diğer malzemeler oksidatif strese veya enzim kinetiğinde uzun vadeli değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle, biyomedikal uygulamalarda kullanımları sınırlandırılmalıdır.

Hedefli tedavide ilaç taşıyıcı olarak manyetik nanopartiküllerin kullanımı, kanser tedavisinde büyük fırsatlar sunmaktadır, çünkü bu tür taşıyıcıların kullanımı geleneksel kemoterapinin yan etkilerini önemli ölçüde

azaltır. İlaç hedeflemesi için, bir mıknatıs yardımıyla vücut içindeki istenen yerlerde birikebilirler. Tavşanlarda oral yolla uygulanan özofagus kanserinin lokal kemoterapisinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Başka bir ilginç uygulama ise, demir oksit nanopartiküllerinin nişasta polimerleri ile kaplanmasıdır; bu da ferroakışkanları sağlıklı dokular ve hücreler için tolere edilebilir hale getirir.

Ayrıca, elektron mikroskobu incelemeleri, ferroakışkanların sadece kanser dokusunda yoğunlaşmadığını, aynı zamanda tümör hücrelerine de nüfuz ettiğini göstermiştir. Manyetik boncukların kullanımı, hipertermi kanser tedavisini önemli ölçüde iyileştirebilir.

**KAYNAKLAR:**

- Ajay Aseri , Shiv Kumar Garg, Anjali Nayak, Sanket K. Trivedi, Jawed Ahsan. Magnetic Nanoparticles: Magnetic Nano-technology Using Biomedical Applications and Future Prospects. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 31(2), March – April 2015; Article No. 20, Pages: 119-131
- Alexander AS, Reiser O, Stark WJ, Nanoparticles as Semi Heterogeneous Catalyst Supports, *Chem. Eur. J.*, 16 (30), 2010, 8950–67.
- Alhasan, A.H.; Fardous, R.S.; Alsudir, S.A.; Majrashi, M.A.; Alghamdi, W.M.; Alsharaeh, E.H.; Almalik, A.M. Polymeric Reactor for the Synthesis of Superparamagnetic-Thermal Treatment of Breast Cancer. *Mol. Pharm.* 2019, 16, 3577–3587. [CrossRef]
- Anderson, S.; Gwenin, V.V.; Gwenin, C.D. Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications. *Nanoscale Res. Lett.* 2019, 14, 1–16. [CrossRef] [PubMed]
- Athanassiou EK, Evagelos K, Grass RN, Stark WJ, Chemical Aerosol Engineering as a Novel Tool for Material Science: From Oxides to Salt and Metal Nanoparticles, *Aerosol. Sci. Tech.*, 44 (2), 2010, 161–72.
- Ayyappan S, Philip J, Raj B Solvent polarity effect on physical properties of CoFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles, *J. Phys. Chem. C*, 113, 2009, 590–596.
- Bäckman, A.; Lantz, P.-G.; Rådström, P.; Olcén, P. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples. *Mol. Cell. Probes* 1999, 13, 49–60. [CrossRef] [PubMed]
- Bayaniahangar, R.; Ahangar, S.B.; Zhang, Z.; Lee, B.P.; Pearce, J.M. 3-D printed soft magnetic helical coil actuators of iron oxide embedded polydimethylsiloxane. *Sensors Actuators B Chem.* 2021, 326, 128781. [CrossRef]
- Chen, Y.; Ai, K.; Liu, J.; Sun, G.; Yin, Q.; Lu, L. Multifunctional envelope-type mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials* 2015, 60, 111–120. [CrossRef]

- Christiansen, M.G.; Senko, A.W.; Chen, R.; Romero, G.; Anikeeva, P. Magnetically multiplexed heating of single domain nanoparticles. *Appl. Phys. Lett.* 2014, 104, 213103. [CrossRef]
- Choi, J.W.; Moon, W.-J. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J. Radiol.* 2019, 20, 134–147. [CrossRef] [PubMed]
- Chun J, Chow L . Magnetic nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging and radiosensitizers in radiotherapy. January 2022. DOI: 10.1016/B978-0-12-822819-7.00002-8. In book: *Fundamentals and Industrial Applications of Magnetic Nanoparticles*
- Cianchetti, M.; Laschi, C.; Menciassi, A.; Dario, P. Biomedical applications of soft robotics. *Nat. Rev. Mater.* 2018, 3, 143–153. [CrossRef]
- Daldrup-Link, H.E. Ten Things You Might Not Know about Iron Oxide Nanoparticles. *Radiology* 2017, 284, 616–629. [CrossRef]
- Damadian, R. Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science* 1971, 171, 1151–1153. [CrossRef]
- Danhier, F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *J. Control. Release* 2016, 244, 108–121. [CrossRef] [PubMed]
- Fonnum, G.; Johansson, C.; Molteberg, A.; Mørup, S.; Aksnes, E. Characterisation of Dynabeads® by magnetization measurements and Mössbauer spectroscopy. *J. Magn. Magn. Mater.* 2005, 293, 41–47. [CrossRef]
- Fortin, M.-A. Magnetic Nanoparticles Used as Contrast Agents in MRI: Relaxometric Characterisation. In *Magnetic Characterization Techniques for Nanomaterials*; Kumar, C.S.S.R., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2017; pp. 511–555.
- Freeman, M.W.; Arrott, A.S.; Watson, J.H.L. Magnetism in Medicine. *J. Appl. Phys.* 1960, 31, S404–S405. [CrossRef]
- Furuya, H.; Pagano, I.; Chee, K.; Kobayashi, T.; Wong, R.S.; Lee, R.; Rosser, C.J. Comparison of Commercial ELISA Kits, a Prototype Multiplex Electrochemoluminescent Assay, and a Multiplex Bead-Based Immunoassay for Detecting a Urine-Based Bladder-Cancer-Associated Diagnostic Signature. *Diagnostics* 2019, 9, 166. [CrossRef]

- Gilchrist, R.K.; Medal, R.; Shorey, W.D.; Hanselman, R.C.; Parrott, J.C.; Taylor, C.B. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. *Ann. Surg.* 1957, 146, 596–606. [CrossRef] [PubMed]
- Gleich B, Weizenecker J, Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*, 435 (7046), 2005, 1214–1217. Bibcode:2005Natur.435.1214G.
- Gnanaprakash G, AyyappanS, Jayakumar T, PhilipJ, Raj BA, Simple method to produce magnetic nanoparticles with enhanced alpha to gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> phase transition temperature. *Nanotechnology*, 17, 2006, 5851–5857. Bibcode:2006 Nanot..17.5851G.
- Gnanaprakash G, AyyappanS, Jayakumar T, PhilipJ, Raj B, Effect of Digestion Time and Alkali Addition Rate on the Physical Properties of Magnetite Nanoparticles, *J. Phys. Chem. B*, 111, 2007, 7978–7986.
- Goudu, S.R.; Yasa, I.C.; Hu, X.; Ceylan, H.; Hu, W.; Sitti, M. Biodegradable Untethered Magnetic Hydrogel Milli-Grippers. *Adv. Funct. Mater.* 2020, 30, 9. [CrossRef]
- Grass RN, Robert N, Athanassiou EK, Stark WJ, Covalently Functionalized Cobalt Nanoparticles as a Platform for Magnetic Separations in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (26), 2007, 4909–12. 11.
- Gu,H.; Boehler, Q.; Cui, H.; Secchi, E.; Savorana, G.; De Marco, C.; Gervasoni, S.; Peyron, Q.; Huang, T.-Y.; Pane, S.; et al. Magnetic cilia carpets with programmable metachronal waves. *Nat. Commun.* 2020, 11, 1–10. [CrossRef]
- Häfel, U. The History of Magnetism in Medicine. In *Magnetism in Medicine*; Wiley-VCH: Berlin, Germany, 2006; pp. 1–25.
- Hassan M. E. Azzazy, Ahmed Yamany, Abdel Aziz. *Bionanotechnology (BIOT 5271)*; Fall 2016. ID: 800140253
- Hervault, A.; Dunn, A.E.; Lim, M.; Boyer, C.; Mott, D.; Maenosono, S.; Thanh, N.T.K. Doxorubicin loaded dual pH- and thermo-responsive magnetic nanocarrier for combined magnetic hyperthermia and targeted controlled drug delivery applications. *Nanoscale* 2016, 8, 12152–12161. [CrossRef] [PubMed]
- Huang,H.; Delikanli, S.; Zeng, H.; Ferkey, D.M.; Pralle, A. Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles. *Nat. Nanotechnol.* 2010, 5, 602–606. [CrossRef]

- Hu, W.; Lum, G.Z.; Mastrangeli, M.; Sitti, M. Small-scale soft-bodied robot with multimodal locomotion. *Nature* 2018, 554, 81–85. [CrossRef]
- Hwang, G.; Paula, A.J.; Hunter, E.E.; Liu, Y.; Babeer, A.; Karabucak, B.; Stebe, K.; Kumar, V.; Steager, E.; Koo, H. Catalytic antimicrobial robots for biofilm eradication. *Sci. Robot.* 2019, 4, eaaw2388. [CrossRef] [PubMed]
- Jeon, M.; Halbert, M.V.; Stephen, Z.R.; Zhang, M. Iron Oxide Nanoparticles as T 1 Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: Fundamentals, Challenges, Applications, and Prospectives. *Adv. Mater.* 2021, 33, e1906539. [CrossRef] [PubMed]
- Josephson, L. et al. (1991) The magnetic properties of some materials affecting MR images. *Magn. Reson. Med.* 22, 204–208
- Kang, M.; Jin, S.; Lee, D.; Cho, H. MRI Visualization of Whole Brain Macro- and Microvascular Remodeling in a Rat Model of Ischemic Stroke: A Pilot Study. *Sci. Rep.* 2020, 10, 4989. [CrossRef]
- Kolosnjaj-Tabi, J., Lartigue, L., Javed, Y., Luciani, N., Pellegrino, T., Wilhelm, C., . . . Gazeau, F. (2016). Biotransformations of magnetic nanoparticles in the body. *Nano Today*, 11(3), 280-284. doi:10.1016/j.nantod.2015.10.001
- Korangath, P.; Ivkov, R. Magnet-assisted Flow Cytometry of in vivo Tumors to Quantitate Cell-specific Responses to Magnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Bio-Protocol* 2020, 10, e3822. [CrossRef]
- Kudr, J.; Haddad, Y.A.E.; Richtera, L.; Heger, Z.; Cernak, M.; Adam, V.; Zitka, O. Magnetic Nanoparticles: From Design and Synthesis to Real World Applications. *Nanomaterials* 2017, 7, 243. [CrossRef] [PubMed]
- Kyaw, S.P.; Hanthamrongwit, J.; Jangpatarapongsa, K.; Khaenam, P.; Leepiyasakulchai, C. Sensitive detection of the IS6110 sequence of Mycobacterium tuberculosis complex based on PCR-magnetic bead ELISA. *RSC Adv.* 2018, 8, 33674–33680. [CrossRef]
- Liang, Z.; Liu, J.; Sun, J.; Hu, X.; Zhao, M.; Liu, J.; Bai, R.; Kim, D.; Sun, X.; et al. Dynamically Reversible Iron Oxide Nanoparticle Assemblies for Targeted Amplification of T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Tumors. *Nano Lett.* 2019, 19, 4213–4220. [CrossRef] [PubMed]
- Liu, J.F.; Lan, Z.; Ferrari, C.; Stein, J.M.; Higbee-Dempsey, E.; Yan, L.; Amirshaghghi, A.; Cheng, Z.; Issadore, D.; Tsourkas, A. Use of

- Oppositely Polarized External Magnets to Improve the Accumulation and Penetration of Magnetic Nanocarriers into Solid Tumors. *ACS Nano* 2020, 14, 142–152. [CrossRef]
- Liu, Y.-L.; Chen, D.; Shang, P.; Yin, D.-C. A review of magnetic systems for targeted drug delivery. *J. Control. Release* 2019, 302, 90–104. [CrossRef] [PubMed]
- Lu AH, Schmidt W, Matoussevitch N, Bönnemann H, Spliethoff B, Tesche B, Bill E, Kiefer W, Schüth F Nanoengineering of a Magnetically Separable Hydrogenation. *Catalyst Angewandte Chemie International*, 43 (33), 2004, 4303–4306.
- Lu AH, Salabas EL, Schüth F, Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (8), 2007, 1222–1244.
- Luque-Michel, E.; Lemaire, L.; Blanco-Prieto, M.J. SPION and doxorubicin-loaded polymeric nanocarriers for glioblastoma theranostics. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021, 11, 515–523. [CrossRef]
- Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Verveka P, Goglio G, Demourgues A, Portier J, Pollert E, Duguet E *Prog, Solid State. Chem*, 2006, 34, 237.
- Nikazar, S.; Barani, M.; Rahdar, A.; Zoghi, M.; Kyzas, G.Z. Photo- and Magnetothermally Responsive Nanomaterials for Therapy, Controlled Drug Delivery and Imaging Applications. *ChemistrySelect* 2020, 5, 12590–12609. [CrossRef]
- Norouzi, M.; Yathindranath, V.; Thliveris, J.A.; Kopec, B.M.; Siahaan, T.J.; Miller, D.W. Doxorubicin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy: A combinational approach for enhanced delivery of nanoparticles. *Sci. Rep.* 2020, 10, 1–18. [CrossRef] [PubMed]
- Pandey, A.; Singh, K.; Subramanian, S.; Korde, A.; Singh, R.; Sawant, K. Heterogeneous surface architected pH responsive Metal-Drug Nanoconjugates for mitochondria targeted therapy of Glioblastomas: A multimodal intranasal approach. *Chem. Eng. J.* 2020, 394, 124419. [CrossRef]
- Pankhurst, Q.A.; Connolly, J.; Jones, S.K.; Dobson, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D Appl. Phys.* 2003, 36, R167–R181. [CrossRef]

- Parera Peru N, Kouki A, Finne J, Pieters RJ, Detection of pathogenic Streptococcus suis bacteria using magnetic glycoparticles, *Organic & Biomolecular Chemi*, 8 (10), 2010, 2425–2429.
- Patra, J.K.; Das, G.; Fraceto, L.F.; Campos, E.V.R.; del Pilar Rodriguez-Torres, M.; Acosta-Torres, L.S.; Diaz-Torres, L.A.; Grillo, R.; Swamy, M.K.; Sharma, S.; et al. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *J. Nanobiotechnol.* 2018, 16, 71. [CrossRef]
- Peterson, F.; Kennelly, A.E. Some Physiological Experiments with Magnets at the Edison Laboratory; D. Appleton & Company: New York, NY, USA, 1892.
- PhilipJ, Kumar TJ, Kalyanasundaram P, Raj B, Tunable Optical Filter. *Measurement Science & Technology*, 14, 2003, 1289–1294.
- Rana SS, Philip J, Raj B Micelle based synthesis of Cobalt Ferrite nanoparticles and its characterization using Fourier Transform Infrared Transmission Spectrometry and Thermogravimetry. *Materials Chemistry and Physics*, 124, 2010, 264–269.
- Sangregorio C, Wiemann JK, O’Connor CJ, Rosenzweig ZA, New method for the synthesis of magnetoliposomes, *J. Appl. Phys.*, 85, 1999, 5699–701.
- Scherer, F.; Anton, M.; Schillinger, U.; Henke, J.; Bergemann, C.; Krüger, A.; Gänsbacher, B.; Plank, C. Magnetofection: Enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. *Gene Ther.* 2002, 9, 102–109. [CrossRef]
- Shen, S.; Ding, W.; Ahmed, S.; Hu, R.; Opalacz, A.; Roth, S.; You, Z.; Wotjkiewicz, G.R.; Lim, G.; Chen, L.; et al. Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Imaging Identifies Tissue and NerveInflammationinPainConditions. *Pain Med.* 2018, 19, 686–692. [CrossRef] [PubMed]
- Sherwood, J.; Rich, M.; Lovas, K.; Warram, J.; Bolding, M.S.; Bao, Y. T1-Enhanced MRI-visible nanoclusters for imaging-guided drug delivery. *Nanoscale* 2017, 9, 11785–11792. [CrossRef] [PubMed]
- Smith N, Raston CL, Saunders M, Woodward R. <http://www.nsti.org/publications/Nanotech/2006/pdf/567.pdf>.

- Ström V, Olsson RT, Rao KV, Real-time monitoring of the evolution of magnetism during precipitation of super paramagnetic nanoparticles for bioscience applications *J. Mater. Chem.*, 2010,20, 4168-4175
- Shen, Z.; Wu, A.; Chen, X. Iron Oxide Nanoparticle Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Mol. Pharm.* 2017, 14, 1352–1364. [CrossRef] [PubMed]
- Silva, P.L.; Savchuk, O.A.; Gallo, J.; García-Hevia, L.; Bañobre-López, M.; Nieder, J.B. Mapping intracellular thermal response of cancer cells to magnetic hyperthermia treatment. *Nanoscale* 2020, 12, 21647–21656. [CrossRef]
- Stueber, D.D.; Villanova, J.; Aponte, I.; Xiao, Z.; Colvin, V.L. Magnetic Nanoparticles in Biology and Medicine: Past, Present, and Future Trends. *Magnetic Nanoparticles in Biology and Medicine: Past, Present, and Future Trends. Pharmaceutics* 2021, 13, 943. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070943>
- Thoidingjam, S.; Tiku, A.B. Therapeutic efficacy of Phyllanthus emblica-coated iron oxide nanoparticles in A549 lung cancer cell line. *Nanomedicine* 2019, 14, 2355–2371. [CrossRef] [PubMed]
- Ugelstad, J.; Berge, A.; Ellingsen, T.; Schmid, R.; Nilsen, T.-N.; Mørk, P.; Stenstad, P.; Hornes, E.; Olsvik, Ø. Preparation and application of new monosized polymer particles. *Prog. Polym. Sci.* 1992, 17, 87–161. [CrossRef]
- Varela, M.L.; Mbengue, B.; Basse, A.; Loucoubar, C.; Vigan-Womas, I.; Dièye, A.; Toure, A.; Perraut, R. Optimization of a magnetic bead-based assay (MAGPIX®-Luminex) for immune surveillance of exposure to malaria using multiple Plasmodium antigens and sera from different endemic settings. *Malar. J.* 2018, 17, 324. [CrossRef]
- Wang, Y.; Miao, Y.; Li, G.; Su, M.; Chen, X.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Jiao, W.; He, Y.; Yi, J.; et al. Engineering ferrite nanoparticles with enhanced magnetic response for advanced biomedical applications. *Mater. Today Adv.* 2020, 8, 100119. [CrossRef]
- Wang, Y.; Miao, Y.; Li, G.; Su, M.; Chen, X.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Jiao, W.; He, Y.; Yi, J.; et al. Engineering ferrite nanoparticles with enhanced magnetic response for advanced biomedical applications. *Mater. Today Adv.* 2020, 8, 100119. [CrossRef]

- Wang, Y.; Miao, Y.; Li, G.; Su, M.; Chen, X.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Jiao, W.; He, Y.; Yi, J.; et al. Engineering ferrite nanoparticles with enhanced magnetic response for advanced biomedical applications. *Mater. Today Adv.* 2020, 8, 100119. [CrossRef]
- Wen, H.; Jung, H.; Li, X. Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges. *AAPS J.* 2015, 17, 1327–1340. [CrossRef] [PubMed]
- Wei, H.; Bruns, O.T.; Kaul, M.G.; Hansen, E.C.; Barch, M.; Wisniowska, A.E.; Chen, O.; Chen, Y.; Li, N.; Okada, S.; et al. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 2325–2330. [CrossRef] [PubMed]
- Xiao, Z.; Zhang, Q.; Guo, X.; Villanova, J.; Hu, Y.; Külaots, I.; Garcia-Rojas, D.; Guo, W.; Colvin, V.L. Libraries of Uniform Magnetic Multicore Nanoparticles with Tunable Dimensions for Biomedical and Photonic Applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2020, 12, 41932–41941. [CrossRef]
- Wu, K.; Su, D.; Liu, J.; Saha, R.; Wang, J.-P. Magnetic nanoparticles in nanomedicine: A review of recent advances. *Nanotechnology* 2019, 30, 502003. [CrossRef] [PubMed]
- Wright, D.J.; Chapman, P.A.; Siddons, C.A. Immunomagnetic separation as a sensitive method for isolating *Escherichia coli* O157 from food samples. *Epidemiol. Infect.* 1994, 113, 31–39. [CrossRef] [PubMed]
- Woywodt, A.; Schroeder, M.; Gwinner, W.; Mengel, M.; Jaeger, M.; Schwarz, A.; Haller, H.; Haubitz, M. Elevated Numbers of Circulating Endothelial Cells in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2003, 76, 1–4. [CrossRef]
- Wang, X.; Niessner, R.; Knopp, D. Magnetic Bead-Based Colorimetric Immunoassay for Aflatoxin B1 Using Gold Nanoparticles. *Sensors* 2014, 14, 21535–21548. [CrossRef] [PubMed]
- Yang, S.-Y.; Lien, K.-Y.; Huang, K.-J.; Lei, H.-Y.; Lee, G.-B. Micro flow cytometry utilizing a magnetic bead-based immunoassay for rapid virus detection. *Biosens. Bioelectron.* 2008, 24, 855–862. [CrossRef] [PubMed]

- Zborowski M Physics of magnetic cell sorting Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. ed M Zborowski (New York: Plenum), 1997, 205–31.
- Zhang, H.; Ding, W.; Li, S.; Ya, S.; Li, F.; Qiu, B. On-chip analysis of magnetically labeled cells with integrated cell sorting and counting techniques. *Talanta* 2020, 220, 121351. [CrossRef]
- Zhang, Q.; Yin, T.; Xu, R.; Gao, W.; Zhao, H.; Shapter, J.G.; Wang, K.; Shen, Y.; Huang, P.; Gao, G.; et al. Large-scale immuno magnetic cell sorting of T cells based on a self-designed high-throughput system for potential clinical application. *Nanoscale* 2017, 9, 13592–13599. [CrossRef]
- Zhang, D.; Zhao, Y.-X.; Gao, Y.-J.; Gao, F.-P.; Fan, Y.-S.; Li, X.-J.; Duan, Z.-Y.; Wang, H. Anti-bacterial and in vivo tumor treatment by reactive oxygen species generated by magnetic nanoparticles. *J. Mater. Chem. B* 2013, 1, 5100–5107. [CrossRef]

## **BÖLÜM 5**

### **PEDİATRİK HASTALARDA ARTMIŞ İNTRAKRANİYAL BASINÇ YÖNETİMİ**

Doç. Dr. Bülent GÜNEŞ<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19359544>

---

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
bulentg1974@yahoo.com, Orcid Id: 0000-0001-8221-208X



## 1. Giriş

Santral sinir sisteminin içeriği olan beyin, spinal kord, kan, beyin omurilik sıvısının (BOS) kafatası ve spinal kanal içinde sıkışması ile karakterize nörolojik bir tablodur. Kafa içi basıncı beyin parankimi, BOS ve kanın toplam hacminin meydana getirdiği basınçtır ve sabittir. Ortalama beyin parankimi %80, BOS %10, kan %10 unu oluşturmaktadır. Bu oluşumlarda hacim ve basınç dengesi sürekli korunmaya çalışılır.

Pediyatrik hastalarda artmış intrakraniyal basınç (İKB), mortalite ve uzun dönem nörogelişimsel sekellerin başlıca belirleyicilerinden biridir. Özellikle ağır travmatik beyin hasarı, santral sinir sistemi enfeksiyonları, hidrosefali, intrakraniyal kanamalar, hipoksik-iskemik ensefalopati ve metabolik ensefalopatilerde sekonder beyin hasarının temel mekanizmasıdır.

Çocuklarda serebral kan akımı, serebral metabolik hız ve vasküler otonöregülasyon yaşa göre belirgin değişiklik gösterir. Bu nedenle erişkin İKB yönetim algoritmalarının doğrudan uygulanması uygun değildir.

Normal İKB değerleri yaşa göre değişmektedir:

- Yenidoğan: 2–6 mmHg
- Süt çocuğu: 3–7 mmHg
- Daha büyük çocuklarda: 5–15 mmHg

Persistan İKB  $\geq 20$  mmHg değerler genellikle tedavi gerektirir; ancak hedefler yaşa, etiyolojiye ve multimodal monitörizasyon bulgularına göre bireyselleştirilmelidir (Kochanek et al., 2019).

## 2. Patofizyoloji

### 2.1 Hacim–Basınç Dinamikleri

İntrakraniyal kompartman fizyolojisi pediatrik hastalarda açık fontanel ve sütürlerin olması, daha yüksek oranda beyinin su içeriğinin olması, farklı vasküler reaktivite nedeniyle kompliyansı erişkinlerden farklıdır. Fontanel açıklığı, erken dönemde basınç artışını kompanse edebilse de dekompanasyon geliştiğinde klinik kötüleşme aniden gelişebilir.

### 2.2 Serebral Perfüzyon Basıncı ve Otonöregülasyon

Serebral perfüzyon basıncı (SPB) ortalama arter basıncından (OAB) İKB nin farkı kadardır. Aşağıdaki gibi formülize edilebilir.

## **SPB = OAB - İKB**

Yaşa göre pediatrik travmatik beyin hasarı kılavuzu SPB sınırları:

- <2 yaş:  $\geq 40-50$  mmHg
- 2-8 yaş:  $\geq 50$  mmHg
- 8 yaş:  $\geq 60$  mmHg'dır (Kochanek et al., 2019).

Çocuklarda serebral oteoregülasyon daha kırılabilir olabilir. Hipotansiyon erişkinlere kıyasla daha hızlı sekonder iskemiye yol açabilir. Bu nedenle pediatrik yoğun bakımda hipotansiyon kesinlikle tolere edilmemelidir. Transkraniyal Doppler serebral oteoregülasyonda kullanılmaktadır (Czosnyka et al., 2001).

### **2.3 Serebral Ödem Tipleri**

Vazojenik ödem kan-beyin bariyeri bozulması sonucu gelişir, sitotoksik ödem enerji yetmezliği'nde gelişebilir, interstisyel ödem ise hidrosefalide görülür. Çocuklarda sitotoksik komponent daha sık görülür (Stocchetti & Maas, 2014).

## **3. Klinik Bulgular**

### **3.1 Yenidoğan ve Süt Çocuğundaki bulgular**

Fontanel bombeliğinde artış, baş çevresinde artma, iritabilite, gözlerde batan güneş manzarası, beslenme güçlüğü görülebilir.

### **3.2 Büyük Çocukdaki bulgular**

Sabah uyanınca belirgin baş ağrısının olması, fişkırır tarzda kusma olması, diplopi 6. sinir hasarına bağlı olarak gelişebilir, papilödem görülür.

Geç dönemde Cushing triadı (hipertansiyon, bradikardi, düzensiz solunum) görülebilir; ancak pediatrik hastalarda klasik tablo her zaman belirgin olmayabilir.

## **4. Tanısal Yaklaşım**

### **4.1 Klinik İzlem**

Pediatrik Glasgow Koma Skalası (GKS) takip ve tedavide çok önemlidir, pupillanın yakın takibi, saatlik nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. GKS  $\leq 8$  olan ağır travmatik beyin hasarı hastalarında İKB monitörizasyonu önerilir (Kochanek et al., 2019).

## 4.2 Görüntüleme

Beyin BT acil değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. beyin ödemi saptaması, İKB artışının nedenlerinin gösterilmesi (Tümör, kanama vb.), tedaviye yanıtın takibi açısından yapılmalıdır.

Posterior fossa patolojileri ve diffüz aksonal hasarda MR daha üstündür. MR ile beyin ödemi, optik sinir çap ölçümü ile indirek yoldan İKB artışını görebiliriz. Çocuklarda radyasyon maruziyeti minimumda tutulmalıdır.



Resim 1: Beyin BT ile beyin ödemi görünümü

## 4.3 İnvaziv İKB Monitörizasyonu

Eksternal ventriküler drenaj (EVD) altın standarttır, ayrıca intraparakimal prob da kullanılabilir. EVD hem ölçüm hem terapötik drenaj sağlar. Kateter ilişkili enfeksiyona dikkat edilmelidir (Kestle et al., 2013).

İntraparakimal prob ile monitörizasyonda hastaya göre karar verilmelidir, yarar görmesini beklediğimiz hasta gruplarında kullanımı önerilmektedir. Ancak daha iyi sonuçlar için non invaziv yöntemler ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

## 5. Artmış İntrakraniyal Basınç Yönetimi

Yönetim basamaklı ve hedef odaklıdır. Amaç, İKB'yi kontrol altına almak ve yeterli serebral perfüzyonu sağlamaktır.

### 5.1 Genel Yoğun Bakım Önlemleri

Tedavisinin temeli; iskemik hasarı engellemek, serebral perfüzyonun sağlanması ve devamını desteklemek, İKB yi düşürmektir. Altta yatan kitle, abse, hidrosefali gibi cerrahi olarak düzeltilebilecek nedenlerde buna yönelik tedavi yapılmalıdır.

Vital bulguların yakın takibi çok önemlidir; vücut ısısı ve tansiyon arteryel ölçümü vd vital bulgular için saatlik izlem yapılmalıdır. Hipoksi, hiperkapni elektrolit bozuklukları sekonder hasarlanmayı engellemek için önlenmelidir.

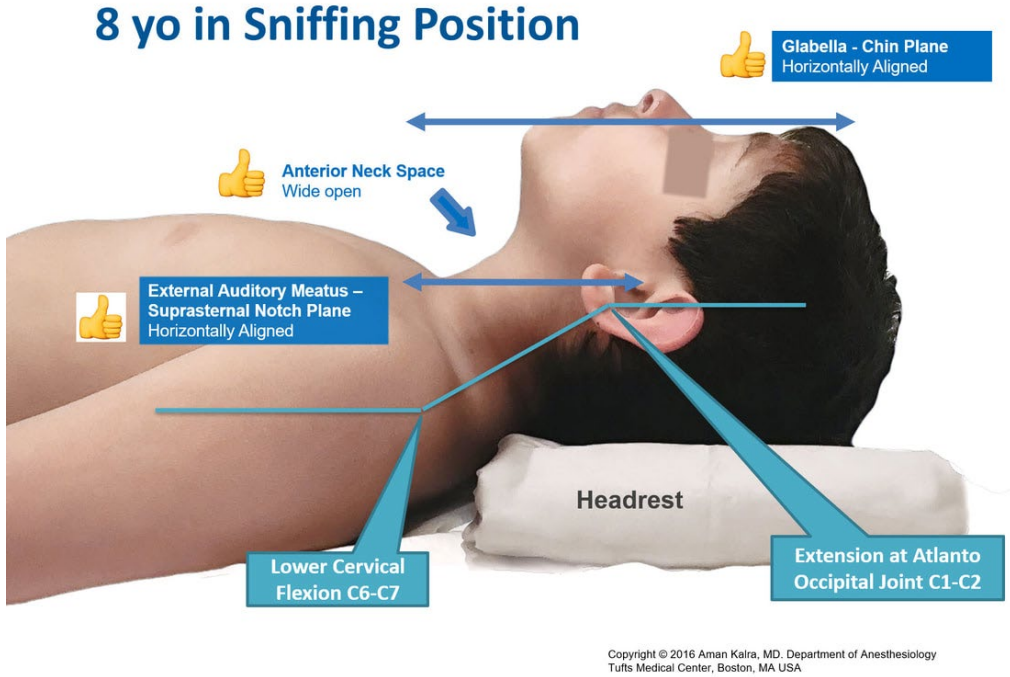
Hastada övolemi sağlanmalıdır hipovolemi ve hipervolemiden kaçınılmalıdır. Sık kan gazı takipleri ve elektrolit izlemi yapılmalıdır. Hipotansiyon kesinlikle önlenmelidir. İzotonik kristalloidler tercih edilir; hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır. Vazopresörler SPB'yi optimize etmek için gerekirse kullanılmalıdır.

Vücut ısısı ile ilgili travmatik beyin hasarlı hastalarda hipotermi (32-34 °C) önerilmektedir. Hastanın ısıtılmasının 12 saatte 0.5-1 °C olması uygundur. Travmatik beyin hasarında hipotermi önerisinin altında yatan neden hipotermi yapılmasının metabolizma hızını azalttığı, inflamasyonu azalttığı, beyin hücre ölümünü azalttığı ve akut nöbet ile oluşan hasarlanmayı azaltmasıdır. Hipotermi uygulanamıyorsa bile hipertermiden korunulmalıdır.

### Pozisyonlama

Baş 30° elevasyonda tutulmalıdır, boyun orta hatta olmasına özen gösterilmelidir, juguler kompresyondan kaçınmalıdır. Sniffing position (koklama pozisyonu) bu hastalarda tercih edilmelidir. Bu beyinden venöz dönüşü artırır, intrakraniyal basıncı düşürmeye yardımcı olur. Ancak baş aşırı fleksiyona sokulmamalıdır, çünkü juguler ven basısını artırabilir, İKB'yi yükseltebilir, alt servikal fleksiyon, üst servikal ekstansiyon yapılmalıdır. Boyun mümkün olduğunca nötral pozisyonunda tutulmalıdır. Aşırı fleksiyon, ekstansiyon yada rotasyon juguler venöz dönüşü azaltır, intrakraniyal basıncı artırabilir. Bu yüzden İKB artışında minimal sniffing position tercih edilir.

Boyun venleri sıkışmamalıdır. Bu nedenle sıkı boyunluk, aşırı fleksiyon, büyük yastık önerilmez.



**Resim 2:** Koklama pozisyonu.

## Oksijenasyon ve Ventilasyon

Hafif hiperventilasyon ilk olarak önerilmektedir  $PCO_2 = 30-35$  mmHg civarında tutulmaya çalışılır. Burada amaç aslında hipokapni ile birlikte bir miktar vazokonstriksiyon yaparak kan volümünün azaltılarak İKB azaltmaktır. Aşırı hiperventilasyon ile  $PCO_2 = 27-30$  mmHg düzeyinde olursa aşırı vazokonstriksiyona ve iskemiye neden olabilir. Ayrıca  $PaO_2 >60-80$  mmHg değerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Normokapniyi  $PaCO_2 35-40$  mmHg değerlerinde tutularak sağlayabiliriz. Hafif derecede de olsa hiperventilasyon sürekli önerilmez. Akut herniasyon tehdidinde kısa süreli uygulanmalıdır (Carney et al., 2017).

## Sedasyon ve Analjezi

Pentobarbital ve Tiyopental verilebilir. Serebral metabolizmayı yavaşlatır ve vasküler tonus değişikliklerine yol açar, bölgesel kan akımı regülasyonu ve oksijenizasyonun artışına sebep olur. Ancak yüksek dozlarda kullanımı kardiyovasküler debiyi azalttığı için dikkat edilmelidir. Proflaktik antiepileptik kullanımı post travmatik nöbetin önlenmesi için önerilmektedir. Fenitoin veya levetirasetam kullanılabilir. Midazolam, fentanil, propofol da dikkatli bir şekilde kullanılabilir (Bray, 1998).

## 5.2 Osmoterapi

Hiperosmolar sıvılar: %3 NaCl hipertonic salin ve Mannitol İKB artışının tedavisinde beyin ödeminin azaltılmasında kullanılmaktadır. Beyin parankiminde interstisyel aralıktaki sıvıyı damar içine çekerek sistemik dolaşıma katılmasını sağlayarak bu görevi yaparlar. Serum sodyum değeri 145-155 arasında tutulmaya çalışılır.

Hipertonik Salin %3 NaCl ihtiyaca göre 2–5 mL/kg bolus yapılabilir veya sürekli infüzyon olarak da uygulanabilir. Hipertonik salin, mannitole kıyasla hemodinamik avantaj sağlayabilir (Kochanek et al., 2019).

Mannitol 0.5–1 g/kg dozda verilebilir. Ancak hipovolemi ve rebound ödem riski göz önünde bulundurulmalıdır. Osmolarite değerlerine göre verilmelidir (Wijdicks, 2019).

## 5.3 Steroid

Steroid kullanımı Travmatik beyin hasarına ikincil gelişen İKB artışında önerilmemektedir. Patofizyolojik olarak kan beyin bariyerinin bozukluğu ile seyreden vazojenik ödem tedavisinde steroid kullanılabilir. Vazojenik ödem ile seyreden intrakranial kitle, komplike serebral abse gibi durumlarda steroid kullanılabilir. Ayrıca spinal kord hasarı durumlarında da önerilmektedir.

## 5.4 SSS Drenajı

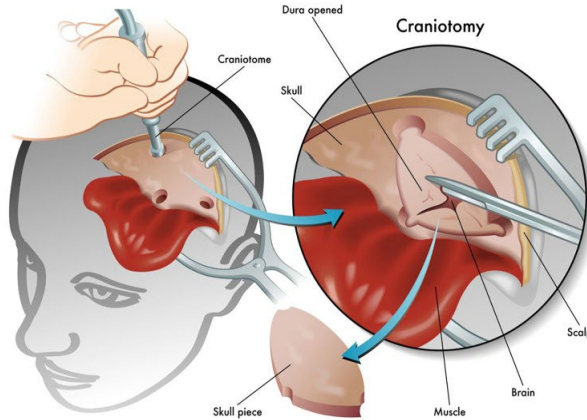
Akut hidrosefali, intraventriküler kanama ve refrakter İKB artışında etkilidir. Kontrollü drenaj önemlidir. İKB'nin düzenlenmesinde serebral otoregülasyon olarak kan akımı ve BOS düzeylerinde değişiklik yaparak sağlanır. Artmış İKB'de otoregülasyon bozulduğu için kafa içinde hacim azlığına yol açabilmek için BOS drenajı önerilmektedir. BOS drenajı EVD

sistemi ile sağlanabilir. Artmış İKB’de Lomber ponksiyon herniasyon riski nedeniyle kontrendikedir.

## 5.5 Cerrahi Tedavi

### Dekompresif Kraniyektomi

Artmış İKB tedavisinde cerrahi tedavi yöntemidir. Kafatasının belli bir bölümünün flap olarak çıkarıldığı ve abdomene subkutanöz olarak bu parçanın yerleştirildiği işlemdir. Hematom veya kanama alanı temizlenir ve beynin bu alandan genişlemesine izin verilir. İKB düzelince çıkarılan kafatası tekrar eski yerine yerleştirilir.



**Resim 3:** Dekompresif kraniyektomi

Refrakter intrakraniyal hipertansiyonda düşünülür. Pediatrik hastalarda randomize veri sınırlıdır; ancak gözlemsel çalışmalarda mortalitenin azaldığı bildirmektedir (Taylor et al., 2001).

## 5.6 Refrakter İntrakraniyal Hipertansiyon

### Barbitürat Koması

Metabolik baskılama yoluyla İKB’yi düşürür. Hipotansiyon ve enfeksiyon riski yüksektir bu açıdan dikkatli olunmalıdır (Roberts et al., 2012).

## **Terapötik Hipotermi**

Refrakter artmış İKB'de terapötik hipotermi bazı durumlarda önerilmekle birlikte erişkin çalışmasında fayda gösterilememiştir (Andrews et al., 2015). Pediatrik Cool Kids çalışmasında da belirgin nörolojik üstünlük gösterilememiştir (Hutchison et al., 2008). Hipotermi uygulanmasa da hipertermiden hasta korunmalıdır.

## **6. Özel Klinik Durumlar**

### **6.1 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları**

Menenjit ve ensefalitte sitotoksik ve vazojenik ödem birlikte bulunabilir. Antibiyotik tedavisi ile eş zamanlı İKB kontrolü gereklidir.

### **6.2 Akut Hidrosefali**

Ventriküloperitoneal şant veya acil EVD gerektirebilir.

### **6.3 Hipoksik-İskemik Ensefalopati**

Yenidoğanda farklı fizyopatoloji söz konusudur; terapötik hipotermi belirli endikasyonlarda uygulanır ancak primer olarak artmış İKB tedavisi değildir.

## **7. Multimodal Monitörizasyon**

Beyin doku oksijen basıncı, serebral mikrodializ, transkraniyal Doppler, sürekli EEG uygulamaları multimodal yaklaşımlardandır. Bunlar bireyselleştirilmiş tedaviye olanak sağlayabilir (Figaji, 2017).

## **8. Beslenme**

Travmaya sekonder intraabdominal cerrahi durumlar, akut batın tablosu, ciddi abdominal travmalar yoksa enteral beslenme ilk olarak tercih edilmelidir. Tercihan ilk 72 saatte başlanmalıdır. Hasta enteral beslenemeyecekse total parenteral nutrisyon (TPN) ile beslenmelidir.

## **9. Prognoz**

Hastanın prognozu başlangıç GKS, hipotansiyon/hipoksi varlığı, İKB süresi ve multimodal monitörizasyon parametrelerine bağlıdır. Pediatrik hastalarda uzun dönem bilişsel ve davranışsal sekeller sık görülmektedir.

## **10. Sonuç**

Pediyatrik hastalarda artmış intrakraniyal basınç yönetimi, yaşa özgü fizyolojik farklılıkların bilinmesini gerektirir. Hedefimiz sekonder beyin hasarını önlemek, yeterli serebral perfüzyonu sağlamak ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları optimize etmektir. Bunlar multidisipliner yaklaşım, invaziv monitörizasyon ve kanıta dayalı kılavuzların entegrasyonu ile sağlanmalıdır.

## Kaynakça

- Adelson, P. D., Bratton, S. L., Carney, N. A., Chesnut, R. M., du Coudray, H. E., Goldstein, B., ... Wright, D. W. (2003). Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatric Critical Care Medicine*, 4(3 Suppl), S1–S75.
- Andrews, P. J. D., Sinclair, H. L., Rodriguez, A., Harris, B. A., Battison, C. G., Rhodes, J. K., & Murray, G. D. (2015). Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *The New England Journal of Medicine*, 373(25), 2403–2412.
- Bray, R. J. (1998). Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia*, 8(6), 491–499.
- Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., ... Ghajar, J. (2017). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Laing, R., Menon, D., & Pickard, J. (1997). Continuous assessment of cerebral vasomotor reactivity. *Neurosurgery*, 41(1), 11–19.
- Figaji, A. A. (2017). Anatomical and physiological differences between children and adults relevant to traumatic brain injury. *Child's Nervous System*, 33(6), 877–885.
- Hutchison, J. S., Ward, R. E., Lacroix, J., Hébert, P. C., Barnes, M. A., Bohn, D. J., ... Hypothermia Pediatric Head Injury Trial Investigators. (2008). Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *The New England Journal of Medicine*, 358(23), 2447–2456.
- Kestle, J. R., Riva-Cambrin, J., Wellons, J. C., Kulkarni, A. V., Whitehead, W. E., Walker, M. L., ... Hydrocephalus Clinical Research Network. (2013). A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 12(1), 1–7.
- Kochanek, P. M., Tasker, R. C., Carney, N., Totten, A. M., Adelson, P. D., Selden, N. R., ... Bell, M. J. (2019). Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition. *Pediatric Critical Care Medicine*, 20(3S Suppl 1), S1–S82.

- Roberts, I., Sydenham, E., & Alderson, P. (2012). Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD000033.
- Stocchetti, N., & Maas, A. I. (2014). Traumatic intracranial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2121–2130.
- Taylor, A., Butt, W., Rosenfeld, J., Shann, F., Ditchfield, M., Lewis, E., ... Wallace, D. (2001). A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 95(6), 936–941.
- Wijdicks, E. F. M. (2019). *The clinical practice of critical care neurology* (3rd ed.). Oxford University Press.



## **BÖLÜM 6**

### **PEDİATRİK HASTALARDA SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ**

Doç. Dr. Bülent GÜNEŞ<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19359669>

---

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, bulentg1974@yahoo.com, Orcid Id: 0000-0001-8221-208X



## **PEDİATRİK HASTALARDA SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ**

### **1. Giriş**

Sepsis, dünya genelinde çocuk mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Küresel tahminlere göre pediatrik yaş grubunda sepsis insidansı yılda milyonlarca vakaya ulaşmakta, yoğun bakım gerektiren septik şok olgularında mortalite %10–25 arasında değişmektedir (Weiss et al., 2015).

Tek Noktadan Pacing ile Ventrikül Fonksiyonunu Yeniden Senkronize Etme (SPROUT) çalışması çok merkezli prospektif bir prevalans araştırması olarak pediatrik yoğun bakım ünitelerinde ağır sepsis prevalansını %8.2 olarak bildirmiştir. Mortalite oranı %25 civarındadır (Weiss et al., 2015).

Pediatrik septik şok, erişkinden farklı hemodinamik fenotiplere sahiptir. Çocuklarda miyokardiyal disfonksiyon ve düşük kardiyak output fenotipi (soğuk şok) daha sık görülürken, erişkinlerde vazoplejik (sıcak şok) tablo baskındır (Singer et al., 2016).

2020 Surviving Sepsis Campaign (SSC) Pediatrik Kılavuzu, erken tanı, ilk saat içinde antibiyotik uygulaması ve hemodinamik hedefli tedavi yaklaşımını güçlü öneri olarak vurgulamaktadır (Weiss et al., 2020; Evans et al., 2021).

### **2. Tanımlar ve Güncel Sınıflama**

#### **2.1 International Pediatric Sepsis Consensus 2005 Tanımı**

Bu konsensus pediatrik yaş grubuna özgü Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) kriterleriyle sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramlarını bu çerçevede sınıflandırmıştır (Goldstein et al., 2005).

Septik şok; Sepsis ve kardiyovasküler disfonksiyona ilaveten sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon veya perfüzyon bozukluğu tablosudur. Ancak SIRS temelli yaklaşımın duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür.

#### **2.2 Sepsis-3 ve Pediatrik Uygulanabilirlik**

Erişkin Sepsis-3 tanımı organ disfonksiyonunu SOFA skoru üzerinden tanımlamıştır (Singer et al., 2016). Pediatrik yaş grubunda pSOFA ve PELOD-2 gibi skorlar önerilmiştir (Matics & Sanchez-Pinto, 2017; Leteurtre et al., 2013). Ancak pediatrik septik şokta tanı halen klinik değerlendirme ve hemodinamik bozulma üzerine kuruludur.

### 3. Patofizyoloji

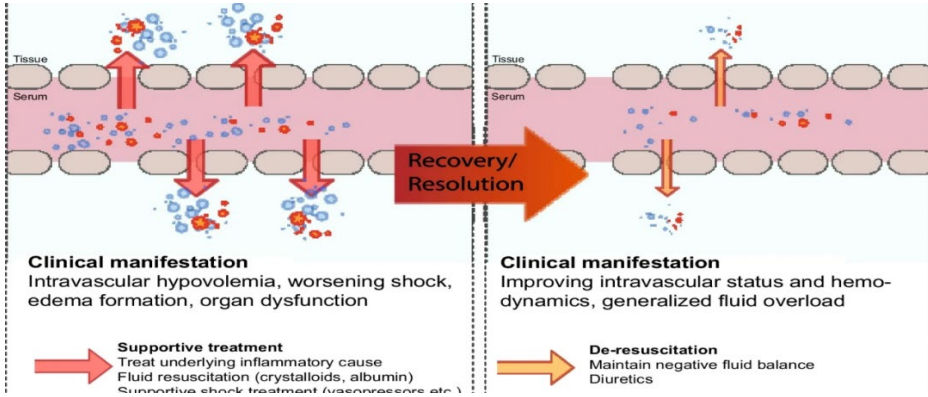
Septik şok, enfeksiyona karşı gelişen disregüle konak yanıtı sonucu ortaya çıkan sistemik inflamasyon, endotel hasarı, mikrosirkülatuar disfonksiyon ve hücrel enerji yetersizliğinin birleşimidir (Weiss et al., 2020).

#### 3.1 İmmün Disregülasyon

İmmün mekanizma temelde PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) ve DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns)'ın etkisi ile immün sistemi aktivasyonu sonucu makrofaj aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) sonuç olarak sitokin fırtınası oluşur. Erken hiperinflamatuvar fazı takiben immün yetmezlik gelişebilir bu da sekonder enfeksiyon riskini artırır.

#### 3.2 Endotel Disfonksiyonu ve Kapiller Kaçak

Glikokaliks yıkımı, artmış vasküler permeabilite, NO aracılı vazodilatasyon, mikrotromboz bu süreçler efektif dolaşan volümün azalmasına ve doku hipoperfüzyonuna yol açar.



Şekil 1: Endotel disfonksiyonu ve kapiller kaçak patofizyolojisi.

#### 3.3 Mikrosirkülasyon Bozukluğu

Makroskopik kan basıncı normal olsa bile: kapiller heterojen akım, şant oluşumu, oksijen ekstraksiyon bozukluğu sonucunda laktat artışı gelişir.

#### 3.4 Miyokardiyal Disfonksiyon

Pediyatrik septik şokta: sitokin aracılı miyokardiyal depresyon, mitokondriyal disfonksiyon, beta-reseptör duyarlılık azalması sonucunda

Ekokardiyografik olarak düşük ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış kardiyak output görülebilir (Weiss et al., 2020).

### **3.5 Hemodinamik Fenotipler**

#### **Soğuk Şok ( Düşük kalp debisi, Yüksek sistemik vasküler direnç)**

Uzamış kapiller dolum, soğuk ekstremiteler, dar nabız basıncı görülmektedir.

#### **Sıcak Şok (Yüksek kalp debisi, Düşük sistemik vasküler direnç)**

Sıcak ekstremiteler, geniş nabız basıncı, dolgun fırlayıcı nabız görülmektedir.

Çocuklarda başlangıçta soğuk şok daha sık rapor edilmiştir (Weiss et al., 2020; Singer et al., 2016).

### **4. İlk Saat Yönetimi**

Pedikrik yoğunbakımlarda 2020 SSC Pediatrik Kılavuzuna göre septik şok şüphesinde ilk 60 dakika içinde müdahaleyi mutlak öneri olarak vurgulamaktadır (Weiss et al., 2020).

#### **4.1 ABC ve Oksijenizasyon**

Hipoksemi, metabolik ihtiyaçları ve laktat yükselişini derinleştirir. Erken dönemde solunum yetersizliği varsa yüksek akımlı oksijen tercih edilebilir. Entübasyon öncesi indüksiyon ajanlarının hemodinamik etkileri dikkate alınmalıdır (Weiss et al., 2020).

#### **4.2 Antibiyotik Zamanlaması**

İlk saat içinde başlanması önerilir. Kaynak kontrolü (drenaj, cerrahi) eş zamanlı planlanmalıdır (Weiss et al., 2020).

### **5. Sıvı Desteği**

#### **5.1 Kristalloid Seçimi**

Dengeli kristalloidler (Ringer laktat) önerilir; yüksek klorür içeren solüsyonlar dikkatli kullanılmalıdır (Weiss et al., 2020).

#### **5.2 Bolus Stratejisi ve FEAST**

10–20 mL/kg boluslar kullanılır; ancak destekleyici tedavi olarak sıvı yükleme çalışması (FEAST) buna göre imkanların sınırlı olduğu

yoğunbakımlarda yüksek bolus mayi verilmesi mortalite riskini artırdığını gösterilmiştir (Maitland et al., 2011).

### 5.3 Sıvı Yanıtlılık

Ekokardiyografi ile yanıt alınp alınmadığı görülebilir. Kan basıncı takibi ile gereksiz sıvı yüklenmesi önlenmiş olacaktır (Weiss et al., 2020).

## 6. Vazopressör ve İnotrop Seçimi

Erken vazopressör başlanması önerilir (Weiss et al., 2020). Soğuk şokta Epinefrin, sıcak şokta Norepinefrin, katekolamin dirençli olgularda Vazopressin, düşük Kalp debisi (CO) ve yüksek dolum basınçlarında Dobutamin tercih edilebilir (Ventura et al., 2015).

**Tablo 1.** Hemodinami yönetimi.

Hemodinamik Fenotip	Tercih Edilen İlaç	Notlar
Soğuk Şok	Epinefrin	Düşük CO, yüksek SVR
Sıcak Şok	Norepinefrin	Yüksek CO, düşük SVR
Katekolamin dirençli	Vasopressin	Alternatif
Düşük CO, yüksek dolum	Dobutamin	İnotropik destek

## 7. İleri Hemodinamik Monitörizasyon

Ortalama arteriyel basınç (MAP) yaşa uygun olmalı, mental durum normal olmalı, kapiller dolum <2 sn olmalı, laktat klirensi sağlanmalı, idrar çıkışı >1 mL/kg/s olmalıdır. Hedefler bu şekilde tanımlanmıştır (Weiss et al., 2020).

Santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>) % <70 olması hipoperfüzyon göstergesidir (Rivers et al., 2001; The ProCESS Investigators, 2014; The ARISE Investigators, 2014; Mouncey et al., 2015). Ekokardiyografi fenotip belirlemede en değerli araçtır (Weiss et al., 2020).

## 8. Kortikosteroidler

Relatif adrenal yetmezlik düşündüğünde, sıvı ve vazopressöre dirençli şokta hidrokortizon düşünülebilir (Annane et al., 2018).

## 9. Refrakter Septik Şok

Sıvı desteği ve  $\geq 2$  vazopressöre rağmen persistans hipotansiyon/hipoperfüzyon olması durumudur (Weiss et al., 2020). Patofizyolojisinde katekolamin reseptör downregülasyonu, mikrosirkülatuar şant, mitokondriyal disfonksiyon, immün bozukluklar düşünülmektedir (Weiss et al., 2020).

Refrakter septik şok yönetimi:

- Kombine vazopressörler olarak Epinefrin + Norepinefrin verilebilir, gerekirse Vazopressin de önerilmektedir (Ventura et al., 2015).
- Metabolik destek olarak hidrokortizon, tiamin, C vitamini önerilmektedir.
- Refrakter kardiyovasküler kollapse Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO) uygulanabilir (Barbaro et al., 2017).

## 10. ECMO ve Mekanik Dolaşım Desteği

Refrakter kardiyojenik/septik şokta, Laktat  $>10$  mmol/L, progresif asidoz varsa, maksimal medikal tedaviye yanısızlık varsa önerilmektedir. Pediatrik sağkalım ECMO'da %40–60 civarındadır (Barbaro et al., 2017).

## 11. Multiorgan Disfonksiyon

### 11.1 Akut Böbrek Zedelenmesi (ABZ)

İnsidansı çalışmalarda %30–50 arasındadır, ABZ tanısı ve evrelemesi için KDIGO kriterleri kullanılmaktadır. Sürekli böbrek replasman tedavisi (CRRT) artmış sıvı yükü, refrakter hiperkalemi, şiddetli asidoz, üremi varsa kullanılmaktadır (Weiss et al., 2020).

### 11.2 Septik Kardiyomiyopati

Kardiyak olarak EF düşüklüğü vardır, Troponin ve BNP artışı gözlenir, reversibldir 7–10 gün içinde septik şok tablosu gerileyince düzelmeye başlar.

### 11.3 Koagülopati ve DIC

Trombositopeni, PT/aPTT uzaması, mikrotromboz gelişebilir.

**Tablo 2.** Multiorgan disfonksiyonu bulgu ve yönetimi.

<b>Organ</b>	<b>Bulgu / Laboratuvar</b>	<b>Yönetim</b>
Böbrek	KDIGO AKI, oligüri	CRRT
Kalp	EF düşüklüğü, Troponin/BNP ↑	İzlem, inotrop
Koagülasyon	Trombositopeni, PT/aPTT ↑, DIC	Destek, kan ürünleri

## 12. Prognoz ve Risk Sınıflandırılması

Mortalitenin öngörülmesi, tedavi yoğunluğunun belirlenmesi, klinik araştırmalarda hasta gruplarının standardizasyonu amacıyla yapılır.

Prognozun değerlendirilmesinde klinik skorlar, biyobelirteçler, klinik değerlendirme birlikte kullanılarak yapılmalıdır.

### 12.1 Klinik Skorlar

- Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru – 2 (PELOD-2)
- Pediatrik Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (pSOFA)
- Pediatrik Mortalite Riski Skoru – 4 (PRISM-IV)

Yüksek skor mortalite ile ilişkilidir.

### 12.2 Biyobelirteçler

- Laktat ve laktat klirensi,
- Prokalsitonin,
- Ferritin
- CRP
- Angiopoietin-2

Biyobelirteçler inflamasyon, doku hipoksisi ve endotel hasarını yansıtır. Ancak tek başına hiçbir biyobelirteç yeterli değildir.

## 13. Sonuç

Pediatrik septik şok heterojen ve yüksek mortalite riski olan bir sendromdur. Başarılı yönetim erken tanı, antibiyotik, hedefe yönelik sıvı ve vazopressör tedavisi, ileri hemodinamik izlem ve multiorgan desteği gerektirir. Bu yaklaşımların etkin ve disiplinli uygulaması sağ kalım oranını arttıracaktır (Weiss et al., 2020; Evans et al., 2021).

## Kaynakça

- Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J. P., Siami, S., et al.; CRICS-TRIGGERSEP Network. (2018). Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 809–818.
- Barbaro, R. P., MacLaren, G., Boonstra, P. S., Combes, A., Agerstrand, C. L., Annich, G. M., et al.; ELSO Registry. (2017). Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO Journal*, 63(1), 60–67.
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., et al. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247.
- Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(1), 2–8.
- Khemani, R. G., Smith, L. S., Zimmerman, J. J., & Erickson, S.; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) Group. (2015). Pediatric acute respiratory distress syndrome: Definition and recommendations. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5 Suppl 1), S23–S40.
- Leteurtre, S., Duhamel, A., Salleron, J., Grandbastien, B., Lacroix, J., & Leclerc, F.; Groupe Francophone de Réanimation et d’Urgences Pédiatriques (GFRUP). (2013). PELOD-2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction score. *Critical Care Medicine*, 41(7), 1761–1773.
- Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., et al. (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2483–2495.
- Matics, T. J., & Sanchez-Pinto, L. N. (2017). Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatrics*, 171(10), e172352.

- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., et al.; ProMISe Trial Investigators. (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., et al. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368–1377.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
- The ARISE Investigators. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1496–1506.
- The ProCESS Investigators. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(18), 1683–1693.
- Ventura, A. M., Shieh, H. H., Bousso, A., Góes, P. F., Fernandes, I. C., de Souza, D. C., et al. (2015). Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Critical Care Medicine*, 43(11), 2292–2302.
- Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Pappachan, J., Wheeler, D., Jaramillo-Bustamante, J. C., Salloo, A., et al. (2015). Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The SPROUT study. *JAMA Pediatrics*, 169(6), 548–556.
- Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S. D., Flori, H. R., Inwald, D. P., et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*, 46(Suppl 1), 10–67.
- Wong, H. R., Cvijanovich, N. Z., Allen, G. L., Thomas, N. J., Freishtat, R. J., Anas, N., et al. (2011). Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock. *Critical Care Medicine*, 39(11), 2511–2517.

## **BÖLÜM 7**

### **SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY İLE LATERAL EPİKONDİLİTTE TENDON SERTLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Ferit DOĞAN<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364460>

---

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye.  
feritdogan2001@yahoo.com, orcid id: 0000-0001-9507-6670



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Lateral Epikondilit

Lateral dirsek ağrısı, travmaya bağlı olmayan dirsek patolojileri arasında en sık sağlık kuruluşuna başvuru nedenlerinden biridir. Bu yakınmanın en yaygın nedeni, halk arasında “tenisçi dirseği” olarak da adlandırılan lateral epikondilit (LE) olup, temel olarak tendinöz bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, intraartiküler plika, osteokondritis dissekans (OCD), radyokapitellar artrit ve posterolateral rotasyonel instabilite gibi birçok patoloji, klinik olarak LE’yi taklit edebilir (Antuña, S. 2014). Lateral epikondilit ilk kez 1873 yılında Runge tarafından tanımlanmıştır (Runge, F. 1873). Hastalık, humerusun lateral epikondiline yapışan el bileği ekstansör tendonlarını da kapsayan kronik ve semptomatik dejeneratif bir süreçtir (Smidt, N. 2006).

Genel popülasyonda lateral epikondilit insidansı %1–3 arasında değişmektedir. LE tanısı alan hastaların yalnızca yaklaşık %5’inin tenis oyuncusu olması, “tenisçi dirseği” ifadesinin yanıltıcı olduğunu göstermektedir. Hastalık kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmekte olup, beyaz ırkta ve dominant ekstremitede daha yaygındır. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmakta, ortalama başlangıç yaşı 42 olmakla birlikte en sık 30–50 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır (Waseem, M. 2012).

### 1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Lateral epikondilit olgularının çoğunda altta yatan belirgin bir etiyolojik faktör saptanamamaktadır (Shiri, R. 2006). En sık etkilenen kas ekstansör karpi radialis brevis (ECRB) olmakla birlikte, supinator kas ile ekstansör karpi radialis longus, ekstansör digitorum, ekstansör digiti minimi ve ekstansör karpi ulnaris gibi diğer el bileği ekstansörleri de sürece dâhil olabilir. Bu kas gruplarının aşırı ve tekrarlayıcı kullanımıyla ilişkili tenis, müzik aleti çalma, yazı yazma veya ağır manuel işler gibi aktiviteler tendinosis gelişimine zemin hazırlayabilir (Eygendaal, D. 2007; Lee, HS. 2013). Sigara kullanımı ve obezite de önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Shiri, R. 2006).

Her ne kadar LE başlangıçta inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da, histopatolojik incelemelerde belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir. Bu nedenle günümüzde LE, çoğu araştırmacı tarafından tendonun semptomatik dejeneratif bir hastalığı olarak kabul edilmektedir

(Doran, A. 1990). Tendon üzerine uygulanan gerilim, kollajen depozisyonunu ve çapraz bağlanmayı artırmakta olup, tendonlar giderek artan yüklerle uyum sağlayabilmektedir (Kraushaar, BS. 1999). Ancak bu gerilim, tendonun tolerans sınırını aştığında mikro yırtıklar oluşabilmektedir. Tekrarlayan mikrotravmalar, tendinozis olarak adlandırılan dejeneratif değişikliklere yol açar ve anjiofibroblastik hiperplazi gibi histolojik bulgular ortaya çıkabilir. Uzun süreli LE olgularında yapılan ECRB histopatolojik incelemelerinde nekroz ile birlikte lif rejenerasyonu bulguları saptanmıştır (Vaquero-Picado, A., R. 2016).

Ağrıya bağlı olarak ekstremitenin daha az kullanılması, tendon yapısında değişikliklere yol açarak progresif zayıflamaya ve yaralanma riskinin artmasına neden olabilir. Az kullanıma bağlı gelişen makaslama kuvvetleri, ECRB entezisinde fibrokartilajinöz oluşumlara yol açarak tendon-kemik bileşkesinin zayıflamasına katkıda bulunur (Ahmad, Z. 2013; Coombes, BK. 2009). Ayrıca tendon dokusunun sınırlı vaskülarizasyonu ve devam eden kas kontraksiyonları tendon iskemisine neden olabilir. Tekrarlayıcı aktivitelerle artan lokal ısı, entezis bölgesinde hipertermiye bağlı hasara yol açabilir. Bununla birlikte, hastalar arasındaki semptom çeşitliliğini tam olarak açıklayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Bu değişkenliğin, periferik sinir hasarı ve lokal ağrı yanıtındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Rath, Am. 1993). Omuz ve boyun ağrısı da bu hasta grubunda sık görülmekte olup, üst ekstremité biyomekaniğindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Coombes, BK. 2009).

### **1.3. Klinik Belirti ve Bulgular**

Lateral epikondilitli hastalar sıklıkla dirseğin lateralinden önkola doğru yayılan ağrı tarif ederler. Tenis oyuncularında kavrama gücünde azalma ve özellikle backhand vuruş sırasında ağrı ön plandadır. El sıkma, ağır kaldırma, çanta veya kitap taşıma ve bir fincan kaldırma gibi günlük yaşam aktiviteleri ağrıyı provoke edebilir.

Fizik muayenede, lateral epikondilin distal ve anterior kısmında palpasyonla hassasiyet saptanır. Dirsek ekstansiyonda ve önkol pronasyonda iken el bileğinin pasif olarak gerilmesi ya da dirençli el bileği ekstansiyonu ağrıya neden olur. Dirsek eklem hareket açıklığı genellikle korunmuştur; ancak el bileği ekstansiyonunda 5–15 derecelik kısıtlılık görülebilir (Ölmez, N. 2010).

LE tanısında Thomson manevrası, Mills testi, Maudley testi ve kavrama gücünde azalma gibi çeşitli klinik testler kullanılmaktadır (McCallum, SD. 2011; Hsu, SH. 2012).

Thomsen Testi, dirençli el bileği ekstansiyonu testi olarak da bilinir ve ECRB ile ekstansör digitorum communis kas gücünün değerlendirilmesine dayanır.

Mills Testi, pasif el bileği fleksiyonu sırasında dirseğin lateralinde ağrı oluşması ile pozitif kabul edilir ve tanısal amaçla kullanılır (Kaufman, RL. 2000).

Maudley Testi, dirençli orta parmak ekstansiyonu ile ECRB kas fonksiyonunu değerlendirir (Hong, QN. 2004; Slater, H. 2006).

Cozen Testi ise önkol pronasyonda el bileğinin ekstansiyon ve radial deviasyona zorlanmasıyla ağrının artması şeklinde tanımlanır (Eskiyurt, N. 2004).

#### **1.4. Tanı ve Değerlendirme**

Lateral epikondilit tanısı esas olarak anamnez ve klinik muayeneye dayanmaktadır ve olguların büyük bölümü klinik olarak teşhis edilebilir. Ancak klinik bulguların net olmadığı durumlarda yardımcı tanı yöntemlerine başvurulabilir. Direkt radyografiler OCD ve artropati gibi kemik patolojilerinin değerlendirilmesinde faydalıdır; kronik olgularda ECRB insersiyosunda kalsifikasyonlar izlenebilir. Ultrasonografi, LE'nin tanısında veya dışlanması en yararlı görüntüleme yöntemlerinden biridir. Tendon kalınlaşması, dejeneratif alanlar, parsiyel yırtıklar, kemik düzensizlikleri ve kalsifikasyonlar US ile değerlendirilebilir. Renkli Doppler inceleme ile neovaskülarizasyon da saptanabilir. Gri skala US'de patolojik bulguların olmaması, LE'yi dışlamada yardımcı olabilir (Du Toit, C. 2008).

MRG, intraartiküler patolojiler hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlamasına rağmen, bulguların klinik şiddetle her zaman korele olmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle rutin kullanım için uygun değildir (Savnik, A. 2004). CT artrografinin kapsüler yırtıkların saptanmasında MRG'ye göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Sasaki, K. 2011). Elektromiyografi ve lokal anestetik enjeksiyonlar posterior interosseöz sinir sıkışmasının ayırıcı tanısında kullanılabilir. Lateral epikondilitte hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu

bulunmamakta olup, rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir (Eskiyurt, N. 2004).

### **1.5. Lateral Epikondilitte Ultrasonografi**

Ortak ekstansör tendon; ekstansör karpi radialis brevis, ekstansör karpi ulnaris, ekstansör digitorum ve ekstansör digiti minimi tendonlarından oluşur ve humerusun lateral epikondilinin anterior yüzüne tutunur (Bradley, M. 2004). Tendinozis durumunda ultrasonografide tendon kalınlaşması, fokal hipoekoik alanlar, peritendinöz sıvı birikimi, intratendinöz lineer yırtıklar, kemik düzensizlikleri, kalsifikasyonlar, entezopatiler ve yaygın tendon heterojenitesi saptanabilir. İnceleme sırasında dirsek 90° fleksiyonda, el bileği pronasyonda olacak şekilde konumlandırılır ve prob radial yüzeye longitudinal olarak yerleştirilir (Jonge, MC. 2007).

Levin ve ark., lateral epikondilitli hastalarda ortak ekstansör tendon ultrasonografisinin yüksek sensitiviteye ancak düşük spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada tendon kalınlaşması, fokal hipoekoik alanlar, insersiyon bölgesindeki kemik düzensizlikleri, intratendinöz kalsifikasyonlar ve diffüz heterojenitenin semptomlarla anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (Levin, D. 2005).

### **1.6. Lateral Epikondilitte Shear Wave Elastography**

Görüntüleme yöntemleri, LE'nin şiddetinin belirlenmesi, hasar derecesinin ölçülmesi, tedavi planlarının oluşturulması ve cerrahiye yön verilmesi açısından önemlidir; çünkü hastalık sürecinin fizyopatolojisine ilişkin değerli bilgiler sağlar. Gri skala ultrasonografisi ve MRG, LE'nin değerlendirilmesinde uzun süredir güvenilir alternatifler olarak kabul edilmekle birlikte; MRG'nin yüksek maliyeti, uzun inceleme süresi, dinamik olmaması, deneyimli değerlendirici gereksinimi ve klostrorofi ile bazı metalik protezlerle uyumsuzluk gibi bilinen kontrendikasyonları, tüm olgularda kullanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır (Lee, H. 2013).

Buna karşılık, gerçek zamanlı elastografi, tendonların mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılmakta olup; tendon elastisitesinin hem kalitatif hem de kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlamaktadır (Vaquero-Picado, A. 2017).

Elastografinin iki temel tekniğinden biri kayma dalgası hızı (shear wave speed, SWS) olup, farklı yöntemlerle üretilebilmektedir. Bu tekniklerden

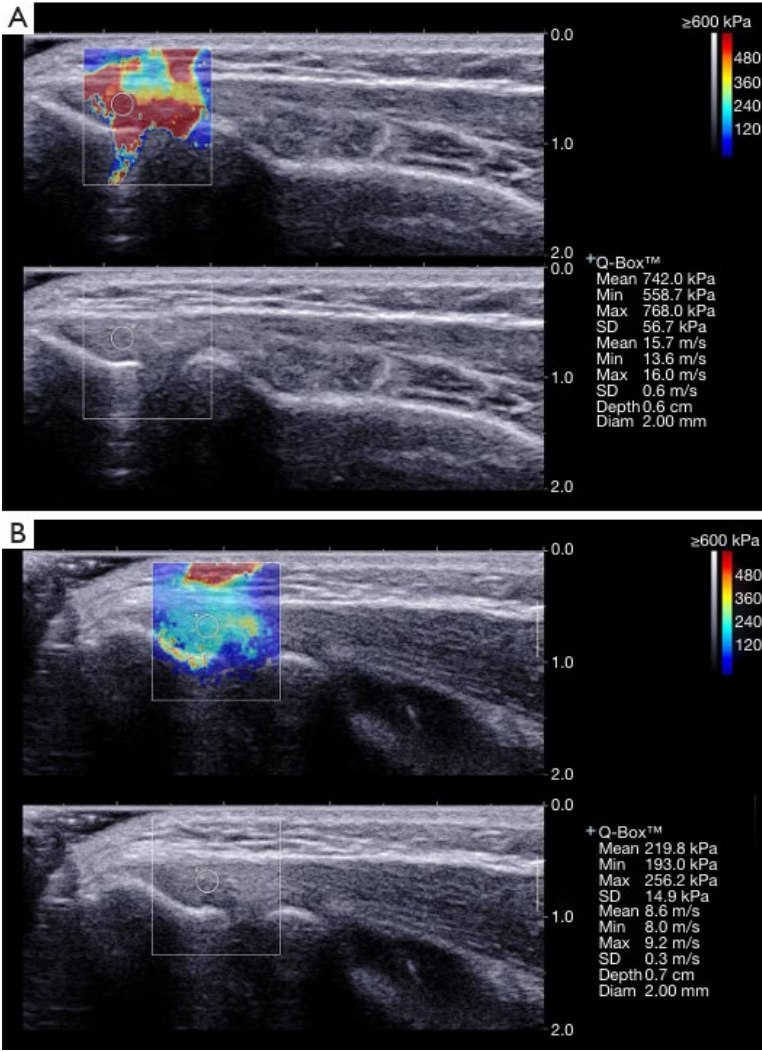
birinde, doku içerisinde farklı derinliklerde SWS'yi hesaplamak amacıyla kayma dalgaları oluşturan çok sayıda odaklanmış itici (push) demet kullanılır ve ortaya çıkan kayma dalgası yayılımı ultra-yüksek kare hızlı ultrasonografi ile görüntülenir (Ohberg, L. 2004). Bu yöntem, niteliksel renk kodlu elastogramlara ek olarak, elastisite veya kayma dalgası hızına ait kantitatif haritalar elde edilmesini sağlar.

Bununla birlikte, lateral epikondilitte CET'nin shear wave elastografi (SWE) ile değerlendirilmesi oldukça sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır; mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu CET'yi yalnızca gerçek zamanlı strain elastografi kullanarak değerlendirmiştir (Kocyigit, F. 2016).

Toprak ve ark. (Toprak, U. 2012), lateral epikondilit tanısında kapitellar ve humeroradyal eklem bölgelerinde ölçülen ortak ekstansör tendon kalınlık değerlerinin birlikte kullanılmasıyla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük elde edildiğini göstermiştir. Aynı çalışmada kontrol grubunda humeroradyal eklem düzeyinde CET kalınlığı, dominant olmayan tarafta 3,24 mm ve dominant tarafta 3,53 mm olarak bulunmuştur. Sendur ve ark.'nın sonuçları da (Şendur, HN. 2019), humeroradyal düzeyde ortalama 3,5 mm'lik bir tendon kalınlığı göstermiştir.

Lee ve ark. (Lee, MH. 2012) tarafından yapılan bir çalışmada, lateral epikondilit tanısında 4,2 mm'lik CET kalınlığı eşik değerinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada CET kalınlığı kapitellar bölge üzerinden değerlendirilmiş olup, bu yönüyle sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.

Diğer çalışmalarda da, SWE ile ölçüm yapıldığında lateral epikondilitli dirseklerde CET'nin daha yumuşak elastisite özellikleri gösterdiği ortaya konmuştur. Lateral epikondilitin çok sayıda nedeni tanımlanmış olmakla birlikte, en yaygın kabul gören etiyolojik faktör; tekrarlayıcı el bileği ekstansiyonu ile önkol supinasyon ve pronasyonu sonucu oluşan kümülatif mikrotravmalardır. İyileşme süreci, tekrarlayan travmalarla daha kolay yırtılabilen skar dokusu oluşumuna yol açmaktadır (Resim 1) (Lee, MH. 2012, Zhu, B.2020).



**Resim 1:** 31 yaşındaki bir kadın hastada, her iki taraf ortak ekstansör tendonunun (CET) longitudinal ekseninde elde edilen shear wave elastografi (SWE) görüntüleri. (A) Sağlıklı CET'ye ait SWE görüntüsünde, tendonun sert yapısını temsil eden basınç kırmızı renkleme izlenmektedir. Kantitatif SWE değerlendirmesinde ortalama değeri 15,7 m/s olarak ölçülmüştür. (B) Etkilenen CET'ye ait SWE görüntüsünde ise tendonun daha yumuşak yapısını yansıtan mavi ve yeşil renk alanlarının belirgin olduğu görülmektedir. Kantitatif SWE değerlendirmesinde ortalama değeri 8,6 m/s olarak saptanmıştır.

Khoury ve ark. (Khoury, V. 2009), tendon yumuşamasını gösteren artmış tendon kompresibilitesinin, ortak ekstansör tendinopatinin yeni bir sonografik bulgusu olduğunu bildirmiştir. Tendon kalınlaşması, heterojen doku yapısı ve

normal fibriler mimarinin kaybı gibi makroskopik yapısal değişiklikler genellikle ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar tendinozisin erken evresinde semptomlara rağmen tendonların makroskopik olarak normal görünebileceğini göstermiştir; bu nedenle tendonun viskoelastik özellikleri hakkında bilgi veren kantitatif görüntüleme yöntemleri daha uygun kabul edilmektedir (Gonzalez, FM. 2021).

**KAYNAKÇA**

- Ahmad, Z., Siddiqui, N., Malik, S. S., et al. (2013). Lateral epicondylitis: A review of pathology and management. *Bone & Joint Journal*, 95(B), 1158–1164.
- Antuña, S., & Barco, R. (2014). *Essentials in elbow surgery: A comprehensive approach to common elbow disorders*. London, UK: Springer Verlag.
- Bradley, M., & O'Donnell, P. (2004). Upper limb, elbow, lateral elbow. In *Atlas of musculoskeletal ultrasound anatomy* (pp. 50–72). New York, NY: Cambridge University Press.
- Coombes, B. K., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2009). A new integrative model of lateral epicondylalgia. *British Journal of Sports Medicine*, 43, 252–258.
- Doran, A., Gresham, G. A., Rushton, N., & Watson, C. (1990). Tennis elbow: A clinicopathologic study of 22 cases followed for 2 years. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 61, 535–538.
- Du Toit, C., Stieler, M., Saunders, R., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2008). Diagnostic accuracy of power Doppler ultrasound in patients with chronic tennis elbow. *British Journal of Sports Medicine*, 42, 872–876.
- Eskiyurt, N., & Karan, A. (2004). Üst ekstremite ağrıları. In H. Oğuz, E. Dursun, & N. Dursun (Eds.), *Tıbbi rehabilitasyon* (2nd ed., pp. 1115–1130). İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Eyghendaal, D., Rahussen, F. T. G., & Diercks, R. L. (2007). Biomechanics of the elbow joint in tennis players and relation to pathology. *British Journal of Sports Medicine*, 41, 820–823.
- Gonzalez, F. M., Gleason, C. A., Lee, K. S., Labid, S. A., Nazarian, L. N., Morrison, W. B., & Reiter, D. A. (2021). Shear wave elastography assessment and comparison study of the Achilles tendons in optimally conditioned asymptomatic young collegiate athletes. *Skeletal Radiology*, 50, 2381–2392.
- Hong, Q. N., Durand, M. J., & Loisel, P. (2004). Treatment of lateral epicondylitis: Where is the evidence? *Joint Bone Spine*, 71(5), 369–373.
- Hsu, S. H., Moen, T. C., Levine, W. N., & Ahmad, C. S. (2012). Physical examination of the athlete's elbow. *American Journal of Sports Medicine*, 40, 699–708.

- Jonge, M. C., & Maas, M. (2007). Imaging of sports injuries of the elbow. In F. M. Vanhoenacker, M. Maas, & J. L. Gielen (Eds.), *Imaging of orthopedic sports injury* (pp. 183–198). Berlin, Germany: Springer-Verlag.
- Kaufman, R. L. (2000). Conservative chiropractic care of lateral epicondylitis. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 23(9), 619–622.
- Khoury, V., & Cardinal, E. (2009). “Tenomalacia”: A new sonographic sign of tendinopathy? *European Radiology*, 19, 144–146.
- Kocyyigit, F., Kuyucu, E., Kocyyigit, A., et al. (2016). Association of real-time sonoelastography findings with clinical parameters in lateral epicondylitis. *Rheumatology International*, 36, 91–100.
- Kraushaar, B. S., & Nirschl, R. P. (1999). Tendinosis of the elbow (tennis elbow): Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume)*, 81, 259–278.
- Lee, H., Park, H., & Yoon, J. (2013). Musicians’ medicine: Musculoskeletal problems in string players. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 5, 155–160.
- Lee, M. H., Cha, J. G., Jin, W., Kim, B. S., Park, J. S., Lee, H. K., & Hong, H. S. (2011). Utility of sonographic measurement of the common extensor tendon in patients with lateral epicondylitis. *American Journal of Roentgenology*, 196, 1363–1367.
- Levin, D., Nazarian, L. N., Miller, T. T., O’Kane, P. L., Feld, R. I., Parker, L., & McShane, J. M. (2005). Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology*, 237, 230–234.
- McCallum, S. D., Paoloni, J. A., & Murrell, G. A. (2011). Five-year prospective comparison study of topical glyceryl trinitrate treatment of chronic lateral epicondylosis at the elbow. *British Journal of Sports Medicine*, 45, 416–420.
- Ohberg, L., Lorentzon, R., & Alfredson, H. (2004). Eccentric training in patients with Achilles tendinosis: Normalized tendon structure and decreased thickness at follow-up. *British Journal of Sports Medicine*, 38, 8–11.
- Ölmez, N., & Memiş, A. (2010). Lateral epikondilit tedavisinde kanıta dayalı veriler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(1), 303–311.

- Rath, A. M., Perez, M., Mainguené, C., Masquelet, A. C., & Chevrel, J. P. (1993). Anatomic basis of the physiopathology of the epicondylalgias: A study of the deep branch of the radial nerve. *Surgical and Radiologic Anatomy, 15*, 15–19.
- Runge, F. (1873). Zur Genese und Behandlung des schreibe Kranfes. *Berliner Klinische Wochenschrift, 10*, 245–248.
- Sasaki, K., Tamakawa, M., Onda, K., et al. (2011). The detection of the capsular tear at the undersurface of the extensor carpi radialis brevis tendon in chronic tennis elbow: The value of magnetic resonance imaging and computed tomography arthrography. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 20*, 420–425.
- Savnik, A., Jensen, B., Nørregaard, J., et al. (2004). Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment response of lateral epicondylitis of the elbow. *European Radiology, 14*, 964–969.
- Şendur, H. N., Cindil, E., Cerit, M., Demir, N. B., Şendur, A. B., & Oktar, S. Ö. (2019). Interobserver variability and stiffness measurements of normal common extensor tendon in healthy volunteers using shear wave elastography. *Skeletal Radiology, 48*, 137–141.
- Shiri, R., Viikari-Juntura, E., Varonen, H., & Heliövaara, M. (2006). Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: A population study. *American Journal of Epidemiology, 164*, 1065–1074.
- Slater, H., Arendt-Nielsen, L., Wright, A., & Graven-Nielsen, T. (2006). Effects of a manual therapy technique in the experimental lateral epicondylalgia. *Manual Therapy, 11*(2), 107–117.
- Smidt, N., & van der Windt, D. A. (2006). Tennis elbow in primary care. *BMJ, 333*, 927–928.
- Toprak, U., Başkan, B., Üstüner, E., Öten, E., Altın, L., Karademir, M. A., & Bodur, H. (2012). Common extensor tendon thickness measurements at the radiocapitellar region in diagnosis of lateral elbow tendinopathy. *Diagnostic and Interventional Radiology, 18*, 566–570.
- Vaquero-Picado, A., Barco, R., & Antuña, S. A. (2016). Lateral epicondylitis of the elbow. *EFORT Open Reviews, 1*(11), 391–397.
- Vaquero-Picado, A., Barco, R., & Antuña, S. A. (2017). Lateral epicondylitis of the elbow. *Open Reviews, 1*(11), 391–397.

- Waseem, M., et al. (2012). Lateral epicondylitis: A review of the literature. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 25, 131–142.
- Zhu, B., You, Y., Xiang, X., Wang, L., & Qiu, L. (2020). Assessment of common extensor tendon elasticity in patients with lateral epicondylitis using shear wave elastography. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(1), 211–219.



## CHAPTER 8

### **SHORT- AND LONG-TERM RESPIRATORY DISEASES ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO RESPIRABLE AIRBORNE PARTICULATE MATTER DURING POST- EARTHQUAKE AND URBAN RENEWAL DEMOLITION AND DEBRIS REMOVAL ACTIVITIES: A SYSTEMATIC REVIEW**

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364512>

---

<sup>1</sup> Harran University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Şanlıurfa, Türkiye. Email: drsak19@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2388-2259.



## INTRODUCTION

Earthquakes and large-scale urban renewal (urban transformation) projects frequently involve the collapse, controlled demolition, crushing, loading, transport, and sorting of construction and demolition (C&D) debris. These operations generate complex aerosol mixtures rich in respirable particulate matter (RPM), including alkaline cement dust, respirable crystalline silica (RCS), asbestos and glass fibers, metals, and combustion by-products. Workers, volunteers, first responders, and nearby residents may be exposed through direct inhalation and re-suspension of settled dust in homes and workplaces.

The 6 February 2023 Kahramanmaraş earthquakes in Türkiye highlighted the scale of this risk: early field measurements during debris-related activities reported very high respirable dust concentrations (mean  $\approx 30.8$  mg/m<sup>3</sup>) and microscopy findings compatible with asbestos-like fibers in some settings (Oral et al., 2025). Comparable exposures have been documented in large urban collapse and cleanup events such as the World Trade Center (WTC) disaster, where respiratory outcomes have been followed longitudinally in well-characterized cohorts (Banauch et al., 2006; Aldrich et al., 2016).

This chapter expands a conference abstract presented at the MEETCON-MEDICINE International Congress of Medical and Health Sciences (Sak, 2026) and synthesizes evidence on short- and long-term respiratory diseases associated with RPM exposure during post-earthquake debris operations and urban demolition/renewal activities.

### 1. AIM AND RESEARCH QUESTION

The aim was to systematically synthesize PubMed-indexed evidence on respiratory outcomes following exposure to respirable airborne particulate matter generated during: (i) post-earthquake debris removal and related operations; and (ii) comparable urban demolition and building-collapse cleanup settings.

Research question (PECO): In people exposed to RPM during disaster-related debris operations or demolition/urban renewal (E), compared with lower or no exposure (C), what short-term and long-term respiratory symptoms, diagnoses, and lung function changes (O) are reported in observational and clinical studies (S)?

## **2. METHODS**

### **2.1 Protocol and reporting framework**

Methods were planned in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) statement (Page et al., 2021). Given substantial heterogeneity in exposure definitions and outcomes, findings were synthesized narratively.

### **2.2 Eligibility criteria**

Inclusion criteria were: (1) human studies in workers, volunteers, responders, or residents with plausible or measured exposure to dust/RPM generated by earthquake debris operations, demolition, or large building-collapse cleanup; (2) reporting respiratory symptoms, clinician-diagnosed respiratory disease, imaging findings, biomarkers relevant to airway injury, and/or pulmonary function outcomes; and (3) observational epidemiology, clinical cohort studies, exposure assessments with health implications, or relevant case reports/series.

Exclusion criteria were: purely non-respiratory outcomes; studies without any exposure context related to debris/demolition; laboratory-only studies without human outcomes; and publications without accessible full text when eligibility could not be confirmed.

### **2.3 Information sources and search strategy**

The primary electronic database for this chapter was PubMed/MEDLINE, searched from inception to 13 January 2026 using combinations of controlled vocabulary and keywords for: earthquake/disaster, demolition/debris, dust/particulate matter, and respiratory outcomes. Reference lists of key articles were additionally screened to identify relevant reports not retrieved by the main search.

## 2.4 Recommended databases and grey literature sources for comprehensive reviews

**Table 1:** Recommended information sources for comprehensive evidence searches.

Tier	Sources (examples)	Use-case / notes
Mandatory / core	MEDLINE (PubMed), Embase, Web of Science, Scopus	Maximizes capture of biomedical, occupational, and environmental health studies.
Field-specific (high value)	CINAHL, Cochrane Library, Global Health, disaster medicine collections, toxicology/environmental repositories	Captures nursing/paramedic evidence, systematic reviews, and niche disaster/occupational sources.
Supporting (regional & grey literature)	ProQuest Dissertations & Theses; national thesis repositories (e.g., YÖK); governmental/agency reports (NIOSH/OSHA/WHO/ILO); conference proceedings; institutional repositories	Important for rapid post-disaster reports, theses, and technical documents not indexed in major databases.
Manual searching	Reference list checking, citation chasing, hand-searching key journals	Often identifies seminal cohort papers and follow-up analyses missed by keyword-only searches.

## 2.5 Study selection and data extraction

Titles and abstracts were screened for relevance. Full texts were sought for potentially eligible reports. A standardized extraction framework was used to capture: setting (earthquake vs demolition/urban renewal vs major building-collapse cleanup), population (workers/responders/residents), exposure characterization (RPM, PM2.5/PM10, dust composition, RCS/asbestos),

follow-up time, respiratory outcomes (symptoms, diagnoses, lung function), and key effect estimates.

## **2.6 Risk of bias assessment**

Given that the evidence base is dominated by observational cohort and cross-sectional studies, a domain-based qualitative risk of bias appraisal was performed focusing on: exposure ascertainment, outcome measurement, confounding control (e.g., smoking, baseline respiratory disease), and completeness of follow-up.

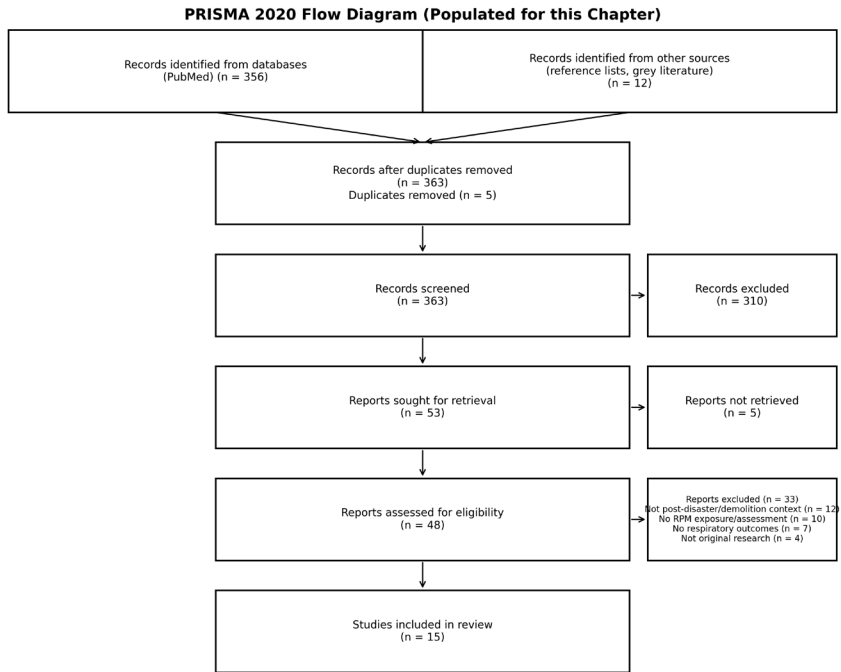
## **2.7 Synthesis plan**

Due to substantial heterogeneity in exposure metrics (e.g., self-reported work duration vs gravimetric dust measures) and outcomes (e.g., symptom scales vs spirometry), meta-analysis was not pursued. Findings are reported as a structured narrative synthesis, emphasizing consistency of associations across cohorts and plausibility of exposure–response relationships.

# **3. RESULTS**

## **3.1 Search results**

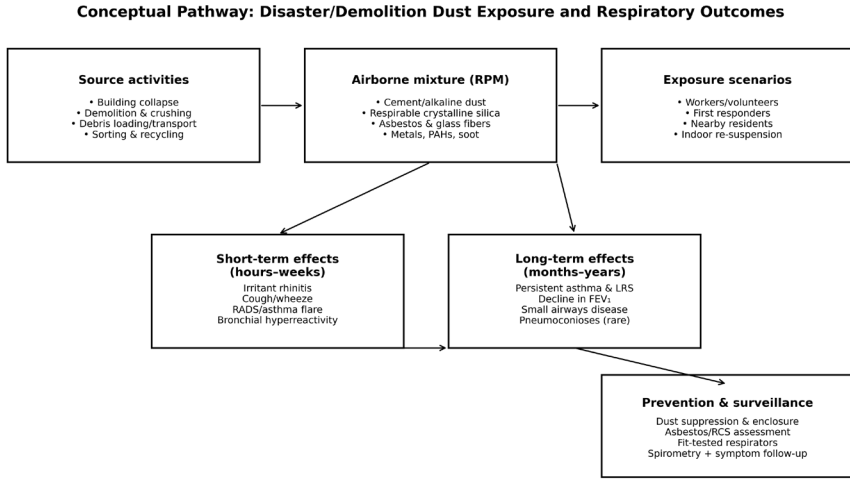
Figure 1 presents the PRISMA flow diagram populated with the final record counts and eligibility decisions for this chapter.



**Figure 1:** PRISMA 2020 flow diagram for study selection (adapted from Page et al., 2021).

### 3.2 Conceptual pathway

To contextualize heterogeneous evidence, a conceptual pathway is provided linking source activities (collapse/demolition), aerosol composition, exposure scenarios, and respiratory outcomes (Figure 2).



**Figure 2:** Conceptual pathway from disaster/demolition dust exposure to short- and long-term respiratory outcomes (author-generated).

### 3.3 Study characteristics

Included reports primarily comprised cohort studies from the WTC disaster (workers, first responders, and nearby residents), alongside emerging post-earthquake field studies from Türkiye and an occupational–environmental exposure assessment from an urban transformation (pre-demolition) program in İzmir. Outcomes ranged from acute upper and lower respiratory symptoms to long-term asthma, persistent lower respiratory symptoms, and lung function decline.

**Table 2:** Selected included studies and key respiratory outcomes.

Setting / population	Exposure proxy or measurement	Respiratory outcomes	Main findings (direction)
Türkiye, post-earthquake debris operations (workers / sites)	Respirable dust monitoring; microscopy for fibers	Exposure levels; hazard characterization	Very high respirable dust reported in early period; asbestos-like fibers observed in some settings (Oral et al., 2025).

Türkiye, urban transformation (İzmir) pre-demolition dwellings	Bulk sampling for asbestos; air measurements during removal	Asbestos presence; potential inhalation exposure	Asbestos-containing materials detected in ~22% of sampled dwellings; majority chrysotile; supports need for pre-demolition surveys (Tetik et al., 2024).
Japan, post-demolition sites (after a major earthquake)	Ambient dust concentration around demolition work sites	Ambient dust exposure context	Dust concentrations increased around demolition operations; supports environmental exposure potential (Yamamoto et al., 1999).
WTC, FDNY firefighters	Exposure intensity by arrival time and work duration	Spirometry (FEV <sub>1</sub> ), respiratory symptoms	Marked early FEV <sub>1</sub> decline and persistent symptoms, strongest with early/high exposure (Banauch et al., 2006; Aldrich et al., 2016).
WTC, ironworkers / construction workers	Work at WTC site; dust exposure context	Bronchial responsiveness, symptoms	Increased airway hyperresponsiveness and symptoms among exposed workers (Skloot et al., 2004).
WTC, cleanup workers	Self-reported exposure and tasks	Respiratory symptoms	High prevalence of persistent cough/wheeze; exposure–response patterns (Herbstman et al., 2005; Mauer et al., 2010).

WTC, nearby residents	Residential proximity and dust exposure	Upper and lower respiratory symptoms	New-onset and persistent respiratory symptoms associated with dust exposure indicators (Reibman et al., 2005; Lin et al., 2005; Lin et al., 2010).
WTC, responders (long-term follow-up)	WTC exposure categories	Asthma, chronic rhinosinusitis, persistent LRS	Substantial long-term respiratory morbidity; chronic symptoms persist in subsets (Webber et al., 2009; Soo et al., 2012).

### 3.4 Exposure characteristics and particle composition

Across settings, the aerosol mixture reflects building materials, combustion products, and disturbance of settled dust. Cement and gypsum contribute alkaline coarse and fine particles; demolition and cutting generate silica-rich respirable particles; older buildings may release asbestos fibers from insulation, cement products, and flooring; and fires add soot and polycyclic aromatic hydrocarbons. Exposure peaks occur during crushing, loading, and dry handling, and can persist indoors due to re-suspension.

### 3.5 Short-term respiratory outcomes

Short-term outcomes reported after intense dust exposure include irritant rhinitis, sore throat, cough, wheeze, and dyspnea. In WTC cohorts, early and intense exposure was associated with high prevalence of persistent cough and bronchial hyperresponsiveness in the first months to years after the event (Skloot et al., 2004; Herbstman et al., 2005). In post-earthquake contexts, acute irritant and infectious respiratory presentations may overlap; therefore, exposure control and respiratory protection remain central even when surveillance focuses on communicable disease.

### **3.6 Long-term respiratory outcomes**

Long-term outcomes include persistent lower respiratory symptoms, new-onset asthma, chronic rhinosinusitis, and measurable lung function decline. In FDNY firefighters, WTC exposure was associated with a large early decrement in FEV<sub>1</sub> (mean  $\approx$ 372 mL in the first year), with subsequent trajectories influenced by exposure intensity and clinical course (Banauch et al., 2006; Aldrich et al., 2016). Among residents and non-firefighter workers, persistent symptoms and asthma have been observed years after exposure (Reibman et al., 2005; Lin et al., 2010). While pneumoconiosis and asbestos-related diseases typically require longer latency, pre-demolition asbestos findings in Türkiye underscore the importance of preventing fiber exposure during urban renewal and post-disaster rebuilding.

### **3.7 Modifiers and vulnerable groups**

Risk is modified by timing and intensity of exposure (e.g., early arrival at a dust plume), duration of work, adequacy of respiratory protection, smoking, baseline asthma/COPD, and comorbidities. Vulnerable groups include older adults, children, pregnant people, individuals with pre-existing respiratory disease, and workers with repeated exposures across multiple demolition sites.

## **4. DISCUSSION**

### **4.1 Interpretation and biological plausibility**

The evidence supports a coherent pattern: intense inhalation of disaster/demolition dust is associated with acute irritant symptoms and, in a subset, persistent airway disease. Mechanistically, alkaline dust can cause epithelial injury; fine particles penetrate distal airways and provoke inflammation; silica drives macrophage activation and fibrosis; and asbestos fibers have well-established carcinogenic and fibrogenic potential. The strongest longitudinal evidence comes from WTC cohorts, which provide exposure–response signals relevant to large-scale earthquake debris operations where similar mixtures can occur.

### **4.2 Implications for practice and policy**

For post-earthquake debris work and urban renewal demolition, an occupational–public health package is warranted: (1) pre-demolition hazard

surveys for asbestos and RCS; (2) engineering controls (wet methods, enclosure, local exhaust, negative pressure where feasible); (3) administrative controls (site zoning, rotation, restricting access for non-essential personnel); (4) fit-tested respirators appropriate to hazard (e.g., FFP2/FFP3 or elastomeric respirators); (5) hygiene and decontamination to limit take-home exposure; and (6) medical surveillance (baseline and periodic symptom assessment and spirometry, with referral pathways). For nearby residents, dust suppression, timely cleaning guidance, and targeted screening for symptomatic individuals are recommended.

### **4.3 Strengths and limitations**

Strengths include a focused, PRISMA-informed synthesis and integration of emerging Türkiye-specific exposure data with robust longitudinal evidence from large disaster cohorts. Limitations include reliance on heterogeneous exposure proxies, limited earthquake-specific longitudinal respiratory cohorts relative to WTC, and potential publication and selection bias inherent in post-disaster research. Additionally, the PRISMA counts in Figure 1 reflect the final screening decisions performed for this chapter and should be updated if additional databases (e.g., Embase, Scopus) are systematically searched.

## **5. CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS**

Respirable particulate exposure during post-earthquake debris operations and urban demolition is associated with meaningful short-term respiratory morbidity and can contribute to long-term airway disease, as best demonstrated in large building-collapse and cleanup cohorts. Emerging measurements from Türkiye indicate that respirable dust levels during debris-related activities can be extremely high, and urban transformation programs identify substantial asbestos presence in buildings slated for demolition. Comprehensive hazard assessment, dust suppression, appropriate respiratory protection, and longitudinal medical surveillance are therefore essential components of disaster recovery and urban renewal practice.

## REFERENCES

- Aldrich, T. K., et al. (2016). Lung function trajectories in World Trade Center-exposed New York City Fire Department firefighters. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(7), 649.
- Banauch, G. I., et al. (2005). Pulmonary disease in rescue workers at the World Trade Center site. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(2), 160–168.
- Banauch, G. I., et al. (2006). Pulmonary function after exposure to the World Trade Center collapse in the New York City Fire Department. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(3), 312–319.
- Herbstman, J. B., et al. (2005). Respiratory effects of inhalation exposure among workers during the cleanup of the World Trade Center disaster site. *Environmental Research*, 99(1), 85–92.
- Lin, S., et al. (2005). Upper respiratory symptoms and other health effects among residents living near the World Trade Center site after September 11, 2001. *American Journal of Epidemiology*, 162(6), 499–507.
- Lin, S., et al. (2010). Lower respiratory symptoms and risk factors in residents and workers after the World Trade Center disaster. *Thorax*, 65(10), 817–825.
- Mauer, M. P., et al. (2010). Long-term respiratory symptoms among World Trade Center responders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(4), 1659–1672.
- Oral, A. R., et al. (2025). Measurement and evaluation of dust concentrations during debris removal and emergency response activities in the early period of the February 6, 2023 Kahramanmaraş earthquakes in Türkiye. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Page, M. J., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- Reibman, J., et al. (2005). The World Trade Center residents' respiratory health study: New-onset respiratory symptoms and pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*, 113(4), 406–411.
- Sak, Z. H. A. (2026). Short- and long-term respiratory diseases after exposure to respirable particulate matter during post-earthquake debris removal and urban demolition (urban transformation): A systematic review of

- PubMed literature. In MEETCON-MEDICINE International Congress of Medical and Health Sciences (Şanlıurfa, Türkiye; January 23–24, 2026) [Conference abstract].
- Skloot, G., et al. (2004). Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in ironworkers exposed to World Trade Center dust. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(4), 444–449.
- Soo, J., et al. (2012). Pulmonary function predicts the longitudinal course of lower respiratory symptoms in World Trade Center-exposed individuals. *American Journal of Industrial Medicine*, 55(7), 637–646.
- Tetik, M., et al. (2024). Measurement and removal of asbestos in residential dwellings to be demolished in Izmir, Türkiye. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Webber, M. P., et al. (2009). Trends in respiratory symptoms of firefighters exposed to the World Trade Center disaster: 2001–2005. *Environmental Health Perspectives*, 117(6), 975–980.
- Yamamoto, S., et al. (1999). Dust concentration around the sites of demolition work after a major earthquake. *Industrial Health*, 37(1), 25–31.

## BÖLÜM 9

### SİGARAYA BAĞLI İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI: DESQUAMATİF İNTERSTİSYEL PNÖMONİYE BAKIŞ

Uzman. Dr. Zülfer OBUZ KOÇ<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364562>

---

<sup>1</sup> Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye. [zulferoguz@gmail.com](mailto:zulferoguz@gmail.com), orcid id: 0009-0000-0158-4958



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Alveolar makrofaj pnömonisi

Eski adı ile deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), uluslararası multidisipliner konsensus sınıflandırmalarında yer aldığı üzere idiyopatik interstisyel pnömonilerin nadir görülen bir alt grubunu temsil eder(Travis et al., 2013).“Deskuamatif” terimi, 1960’lı yıllarda yapılan ilk tanımlamalarda alveollerde gözlenen hücresel birikimin alveoler epitel hücrelerinin dökülmesine bağlı olduğu varsayımına dayanmaktadır(Liebow, Steer, & Billingsley, 1965).Ancak daha sonraki histopatolojik incelemeler, söz konusu infiltrasyonun epitel hücrelerinden ziyade alveoler boşluklarda biriken pigment yüklü makrofajlardan oluştuğunu ortaya koymuştur. Patogenezle daha uyumlu olduğu düşünülen “alveoler makrofaj pnömonisi” ifadesi alternatif yeni bir terminoloji olarak önerilmiştir(Hellemons et al., 2020).

Alveoler makrofaj pnömonisi(AML) çoğunlukla tütün dumanına maruziyet ile ilişkilendirilmekle birlikte, sigara kullanımı ile hastalık arasındaki bağ diğer birçok sigara ilişkili akciğer hastalığına kıyasla daha zayıf görünmektedir. Nitekim küçük hasta serilerinde AML tanısı alan bireylerin kayda değer bir bölümünün (%9–42) hiç sigara içmemiş olduğu bildirilmiştir. Bu durum, tütün dışında inhalasyon yoluyla maruz kalınan diğer çevresel veya mesleki etkenlerin de hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, söz konusu maruziyetlere ilişkin kesin etiyolojik mekanizmalar veya olası doz–yanıt ilişkileri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Literatürde ayrıca mesleki maruziyetler, ilaç reaksiyonları, otoimmün hastalıklar ve pasif sigara dumanı gibi faktörlerin de AML ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilişkiler tütün maruziyeti kadar tutarlı değildir(Godbert, Wissler, & Vignaud, 2013).

### 1.1 Etiyoloji

Tütün kullanımı, AML gelişimiyle en sık ilişkilendirilen risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, sigara ile hastalık arasındaki ilişki; Langerhans hücreli histiositoz **veya** respiratuvar bronşiolitis ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD) gibi diğer sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında gözlenen kadar güçlü değildir(Margaritopoulos, Vasarmidi, Jacob, Wells, & Antoniou, 2015). Yayınlanmış çalışmalarda sigara kullanımı bilgisi yalnızca sınırlı sayıda olguda rapor edilmiştir ve toplam 161

hastada (%44) sigara içme durumu belirtilmiştir. Bununla birlikte, özellikle erken dönem yayınlarda önemli bir kısmında hastaların sigara öyküsüne ilişkin verilerin yer almadığı dikkat çekmektedir(Myers, Veal, Shin, & Katzenstein, 1987). AML bazı olgularda idiyopatik olarak ortaya çıkabilir veya özellikle pediatrik hastalarda sürfaktan protein bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları ya da mesleki toz inhalasyonu gibi ikincil nedenlerle ilişkili olarak gelişebilir (Doan et al., 2008; Hellemons et al., 2020; Li et al., 2023). Olgu serilerinde bazı hastalarda otoimmün hastalıkların eşlik ettiği bildirilmiştir; bunlar arasında sistemik skleroz, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus yer almaktadır(Hellemons et al., 2020). Bazı çalışmalarda AML nin hepatit ve sitomegalovirüs gibi enfeksiyon hastalıklarıyla da bağlantılı bulunmuştur (Elisa, Maurizio, Venerino, & Dario, 2009; Iskandar, McKinney, Shah, Roy, & Byrd, 2004; Sung et al., 2005). Bununla birlikte, bildirilen olguların hiçbirinde söz konusu faktörler ile hastalık gelişimi arasında kesin bir nedensel ilişki ortaya konulamamıştır.

Bir çalışmada AML olguların yaklaşık %50'sinde herhangi bir potansiyel altta yatan tetikleyicinin belirlenemediğini göstermektedir. (Craig et al., 2004)Diğer yayımlanmış serilerde ise idiyopatik AML olgularına ilişkin yeterli veri elde edilememiştir.

## 1.2. Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler

AML olgularında semptomların ortaya çıkma yaşı genellikle 40–60 yaş aralığında olup, hastalık çoğunlukla orta yaş döneminde klinik olarak belirgin hale gelir. Çoğu çalışmada hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir; erkek-kadın oranı yaklaşık 2:1 olarak rapor edilmiştir. AML'nin en yaygın klinik belirtileri egzersizle artan dispne ve genellikle balgam üretiminin eşlik etmediği persistan öksürük olarak bildirilmektedir. Bazı hastalarda göğüs ağrısının yanı sıra kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik yakınmalar da tabloya eşlik edebilir. Daha nadir olarak, AML herhangi bir klinik yakınması olmayan asemptomatik bireylerde de tesadüfen saptanabilir. Fizik muayenede sıklıkla bibaziler bölgelerde inspirasyon sonu ince raller (krepitan sesler) ve siyanoz saptanabilir(Liebow et al., 1965; Ryu et al., 2005; Tubbs, Benjamin, Reich, McCormack, & Van Ordstrand, 1977; Yousem, Colby, & Gaensler, 1989).

### 1.3. Tanı ve Değerlendirme

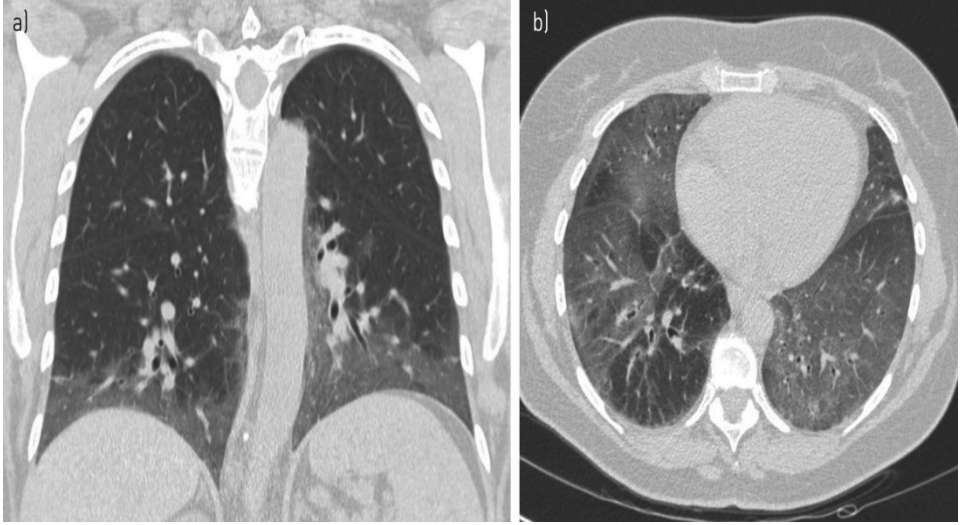
Güncel kılavuzlar doğrultusunda, AML tanısının; hastanın klinik öyküsü ve radyolojik bulgularının yanı sıra bronkoalveoler lavaj (BAL) ve histopatolojik inceleme sonuçlarının birlikte değerlendirildiği multidisipliner ekip (MDT) toplantılarında konulması önerilmektedir. Bununla birlikte, hastalığa ilişkin bilgi birikiminin sınırlı olması nedeniyle tanıya yönelik güçlü ve evrensel olarak kabul edilmiş konsensüs kriterleri henüz tam olarak oluşturulamamıştır. Bu durumun, klinik pratikte AML'nin yeterince tanınmamasına veya gözden kaçmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Johkoh ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmada, radyologlar tarafından HRCT bulgularına dayanarak konulan AML tanısının yalnızca %59'unda histopatolojik doğrulama sağlanabildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, hastalığın doğru tanılanabilmesi için klinik, radyolojik ve histopatolojik verilerin birlikte değerlendirildiği multidisipliner bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır (Johkoh et al., 1999). Akciğer fonksiyon testleri (AFT) genellikle, respiratuvar bronşiolitte gözlenen obstrüktif paternin aksine, azalmış difüzyon kapasitesinin eşlik ettiği restriktif bir ventilasyon bozukluğunu göstermektedir. Bununla birlikte, olguların yaklaşık %8–20'sinde akciğer fonksiyon testlerinin tamamen normal bulunabildiği de bildirilmiştir (Hellemons et al., 2020).

Tanıda göğüs radyografisi spesifik değildir. Bazı olgularda akciğerlerin alt zonlarında periferik yerleşimli yamalı buzlu cam opasiteleri saptanabilirken, diğer bazı hastalarda göğüs radyografisi tamamen normal görünebilir.

Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (HRCT) incelemesinde tanıya katkı sağlayan radyolojik bulgular genellikle daha belirgindir. HRCT'de en karakteristik bulgu, çoğunlukla simetrik dağılım gösteren ve özellikle orta ile alt akciğer zonlarını tutan yaygın buzlu cam opasiteleridir (Akira, Yamamoto, Hara, Sakatani, & Ueda, 1997; Hartman et al., 1993; Ryu et al., 2005). Üst akciğer zonlarının tutulumu birçok olguda izlenebilmekle birlikte, üst zonların baskın olarak etkilenmesi görece nadirdir. Hastalık akciğerin tüm bölgelerini tutabilse de, en sık görülen dağılım paterni subplevral yerleşimdir. Bal peteği (honeycombing) görünümü genellikle sık rastlanan bir bulgu değildir (Resim 1a-b). Periferik yerleşimli mikrokistik yapılar izlenebilir ve bu bulgular genellikle genişlemiş bronşoller ile alveoler

kanalların varlığına işaret eder(Mueller-Mang, Grosse, Schmid, Stiebellehner, & Bankier, 2007).

### Resim 1a-b.



AML yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulgularına ait tipik bir örnek gösterilmektedir. Koronal (a) ve aksiyal (b) BT kesitlerinde, akciğerlerin bilateral bazal ve periferik bölgelerinde yerleşen buzlu cam opasiteleri izlenmektedir. Ayrıca özellikle sol akciğerde (koronal kesit, a) interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşmayı temsil eden, üst üste binmiş ince doğrusal opasiteler dikkat çekmektedir(Hellemons et al., 2020).

Alveoler makrofaj pnömonisinde (AMP) izlenen buzlu cam opasiteleri, respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında (RB-ILD) görülenlere kıyasla genellikle daha yaygın bir dağılım gösterir (Hartman et al., 1996; Hellemons et al., 2020).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj sayılarında hafif düzeyde artışlar bildirildiği rapor edilmiştir (Hidalgo et al., 2006; Kawabata et al., 2008). Bununla birlikte, bu laboratuvar ve BAL bulgularının spesifik olmadığı ve günümüze kadar AML için tanısal değeri yüksek özgül bir belirtecin tanımlanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Transbronşiyal biyopsi (TBBx) çoğu zaman tanıyı temsil edecek yeterli doku örneği sağlamayabilir. Bu nedenle elde edilen histolojik bulgular sıklıkla

erken evrelerde organize pnömoni ile uyumlu değişiklikler ya da ilerleyen evrelerde fibrotik dönüşüm ile ilişkili olabilir. TBBx ile kesin tanı konulamadığı durumlarda, baskın histopatolojik özelliklerin güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi için yeterli doku örneği sağlayan cerrahi akciğer biyopsisi, DIP tanısı açısından altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

#### 1.4. Histopatoloji

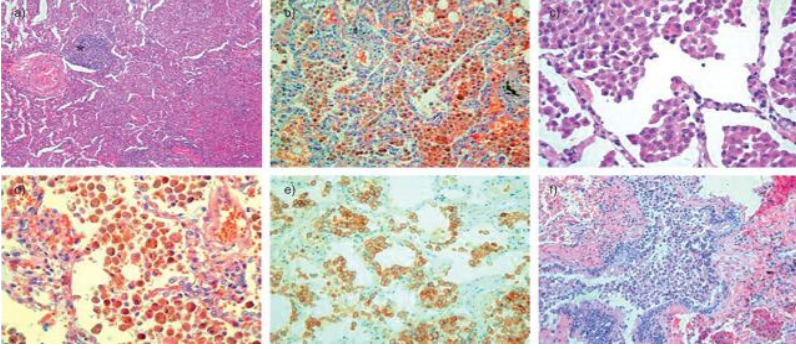
Histomorfolojik olarak AML, akciğerin distal hava boşluklarında pigment içeren makrofajların yaygın birikimi ile karakterizedir; bu hücreler infiltrata zaman zaman eozinofiller ve/veya dev hücreler de eşlik edebilir. Bununla birlikte histopatolojik incelemede dahi, AML'i aynı patolojik spektrumda yer alan ve pigmentli makrofaj birikimi ile seyreden diğer hastalıklardan, özellikle respiratuvar bronşiolitis ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığından (RB-ILD) ayırt etmek güç olabilir(Hellemons et al., 2020).

Alveoler makrofaj pnömonisi (AMP), akciğer parankiminde hava boşluklarının homojen biçimde tutulduğu yaygın bir patern ile karakterizedir. Alveoller genellikle fibrotik ve değişen derecelerde inflamasyon içeren alveoler duvarlar ile birlikte görülür; inflamatuvar infiltrasyon içinde eozinofiller ve lenfoid agregatlar da yer alabilir(Resim 2a-f). Makrofajların yaygın bir şekilde birikmesi, bu hücrelerin bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip olması nedeniyle histolojik kesitlerde belirgin eozinofilik boyanma görünümüne yol açar(Ryerson et al., 2025).

Sigara içen ve içmeyen hastalarda AMP bulguları karşılaştırıldığında hemosiderin pigmentasyonu açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, sigara kullanan bireylerde makrofaj sitoplazmasında sıklıkla küçük siyah karbon partikülleri izlenmesi tipik bir histopatolojik bulgu olarak tanımlanmaktadır(Craig et al., 2004). AML tanısı alan ve esrar kullanan bireylerde, alveoler makrofajların sitoplazmasında genellikle daha küçük boyutlu, altın-kahverengi pigment partikülleri izlenmesi karakteristik bir bulgu olarak tanımlanmıştır(Gill, 2005).

Pek çok hastada respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD) ve alveoler makrofaj pnömonisi (AMP) bulguları birlikte görülebilir; bu tür örtüşen olgular genellikle klinik ve histopatolojik olarak baskın olan patern esas alınarak adlandırılır.

**Resim 2a-f.**



a–c) Sigara öyküsü olmayan 55 yaşındaki bir erkek hastadan elde edilen akciğer biyopsisi örnekleri, AML paternini ortaya koymaktadır. Doku kesitlerinde:

a) Akciğerin distal hava boşluklarının büyük bölümünü dolduran yoğun makrofaj birikimi ile karakterize yaygın tutulum,

b) alveoler septalarda belirgin bir kalınlaşma olmaması ve yalnızca seyrek inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bu örnekteki makrofajlarda tozlu pigment varlığı saptanmamıştır.

c) CD163 antikoruna ile gerçekleştirilen immünohistokimyasal boyama, söz konusu hücrelerin makrofaj kökenli olduğunu doğrulamaktadır.

d–f) Buna karşılık, ağır sigara öyküsü bulunan 66 yaşındaki bir kadından alınan akciğer biyopsisi örnekleri respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD) paternini göstermektedir. Makrofaj birikimi yaygın olmakla birlikte, özellikle peribronşiyolar bölgelerde ve respiratuvar bronşiyollerin çevresinde belirginleşmektedir. Bu olguda alveoler septalar hafif derecede kalınlaşmıştır.

e) Makrofajların büyük kısmının sitoplazmasında bol miktarda tozlu kahverengi pigment bulunduğu dikkat çekmektedir (Ryerson et al., 2025).

Amfizem bulguları sıklıkla izlenirken, bal peteği (honeycombing) görünümü genellikle bulunmaz veya varsa da oldukça sınırlı düzeydedir (Craig et al., 2004).

## 1.5. Tedavi

Tanı konulduktan sonra uygulanması gereken en temel müdahale sigaranın bırakılmasıdır. Hastalık belirli mesleki maruziyetlerle ilişkiliyse,

ilerleyici akciğer hasarını önlemek amacıyla ilgili ajanlara yeniden maruz kalınmasının engellenmesi büyük önem taşır. Maruziyet ve diğer risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına ek olarak, kronik interstisyel akciğer hastalıklarında genel olarak önerilen koruyucu yaklaşımlar arasında pnömokok pnömonisi, solunum sinsityal virüsü, koronavirüs ve influenza aşılı da bulunmaktadır. Destekleyici tedavi kapsamında ise, oksijen satürasyonunun yaklaşık %90–94 aralığında tutulmasını sağlamak amacıyla oksijen tedavisi uygulanması önerilmektedir.

Literatürde, birkaç ay süreyle uygulanan sistemik kortikosteroid tedavisinin, AML için en etkili farmakolojik tedavi seçeneklerinden biri olduğu bildirilmektedir. Kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılan immünosupresif ajanlar—en sık tercih edileni azatiyoprin olmak üzere—ile hastaların büyük bir bölümünde klinik stabilizasyon veya belirgin iyileşme sağlanabilmekte, bazı olgularda ise tam iyileşme gözlenebilmektedir (Hartman et al., 1996; Yousem et al., 1989).

Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda, klaritromisin ile başarılı tedavi sonuçlarının bildirildiği vaka raporları ve küçük seriler bulunmaktadır (Knyazhitskiy, Masson, Corkey, & Joiner, 2008).

**KAYNAKÇA**

- Akira, M., Yamamoto, S., Hara, H., Sakatani, M., & Ueda, E. (1997). Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax*, 52(4), 333-337.
- Craig, P. J., Wells, A. U., Doffman, S., Rasmussen, D., Colby, T. V., Hansell, D. M., . . . Nicholson, A. G. (2004). Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*, 45(3), 275-282. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01921.x
- Doan, M. L., Guilleman, R. P., Dishop, M. K., Noguee, L. M., Langston, C., Mallory, G. B., . . . Fan, L. L. (2008). Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*, 63(4), 366-373. doi:10.1136/thx.2007.083766
- Elisa, C., Maurizio, Z., Venerino, P., & Dario, O. (2009). Desquamative Interstitial Pneumonitis (DIP) occurring during treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Respiratory Medicine CME*, 2(2), 77-79. doi:https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2008.10.010
- Gill, A. (2005). Bong lung: regular smokers of cannabis show relatively distinctive histologic changes that predispose to pneumothorax. *Am J Surg Pathol*, 29(7), 980-982. doi:10.1097/01.pas.0000157998.68800.cb
- Godbert, B., Wissler, M.-P., & Vignaud, J.-M. (2013). Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *European respiratory review*, 22(128), 117-123.
- Hartman, T. E., Primack, S. L., Kang, E. Y., Swensen, S. J., Hansell, D. M., McGuinness, G., & Müller, N. L. (1996). Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest*, 110(2), 378-382. doi:10.1378/chest.110.2.378
- Hartman, T. E., Primack, S. L., Swensen, S. J., Hansell, D., McGuinness, G., & Müller, N. L. (1993). Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*, 187(3), 787-790. doi:10.1148/radiology.187.3.8497631

- Hellemons, M. E., Moor, C. C., von der Thüsen, J., Rossius, M., Odink, A., Thorgersen, L. H., . . . Bendstrup, E. (2020). Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. *Eur Respir Rev*, 29(156). doi:10.1183/16000617.0181-2019
- Hidalgo, A., Franquet, T., Giménez, A., Bordes, R., Pineda, R., & Madrid, M. (2006). Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol*, 16(11), 2463-2470. doi:10.1007/s00330-006-0340-0
- Iskandar, S. B., McKinney, L. A., Shah, L., Roy, T. M., & Byrd, R. P., Jr. (2004). Desquamative interstitial pneumonia and hepatitis C virus infection: a rare association. *South Med J*, 97(9), 890-893. doi:10.1097/01.Smj.0000136259.92633.E8
- Johkoh, T., Müller, N. L., Cartier, Y., Kavanagh, P. V., Hartman, T. E., Akira, M., . . . Nakamura, H. (1999). Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*, 211(2), 555-560. doi:10.1148/radiology.211.2.r99ma01555
- Kawabata, Y., Takemura, T., Hebisawa, A., Ogura, T., Yamaguchi, T., Kuriyama, T., . . . Colby, T. V. (2008). Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*, 52(2), 194-202. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02930.x
- Knyazhitskiy, A., Masson, R. G., Corkey, R., & Joiner, J. (2008). Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest*, 134(1), 185-187. doi:10.1378/chest.07-2786
- Li, Y., Seidl, E., Knoflach, K., Gothe, F., Forstner, M. E., Michel, K., . . . Griese, M. (2023). ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy. *Thorax*, 78(6), 587-595. doi:10.1136/thorax-2022-219434
- Liebow, A. A., Steer, A., & Billingsley, J. G. (1965). DESQUAMATIVE INTERSTITIAL PNEUMONIA. *Am J Med*, 39, 369-404. doi:10.1016/0002-9343(65)90206-8
- Margaritopoulos, G. A., Vasarmidi, E., Jacob, J., Wells, A. U., & Antoniou, K. M. (2015). Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 24(137), 428-435. doi:10.1183/16000617.0050-2015

- Mueller-Mang, C., Grosse, C., Schmid, K., Stiebellehner, L., & Bankier, A. A. (2007). What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*, 27(3), 595-615. doi:10.1148/rg.273065130
- Myers, J. L., Veal, C. F., Jr., Shin, M. S., & Katzenstein, A. L. (1987). Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis*, 135(4), 880-884. doi:10.1164/arrd.1987.135.4.880
- Ryerson, C. J., Adegunsoye, A., Piciucchi, S., Hariri, L. P., Khor, Y. H., Wijsenbeek, M. S., . . . Nicholson, A. G. (2025). Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *European Respiratory Journal*, 66(6), 2500158. doi:10.1183/13993003.00158-2025
- Ryu, J. H., Myers, J. L., Capizzi, S. A., Douglas, W. W., Vassallo, R., & Decker, P. A. (2005). Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 127(1), 178-184. doi:10.1378/chest.127.1.178
- Sung, S. A., Ko, G. J., Kim, J. Y., Kim, M. G., Lee, J. E., Kim, G. I., . . . Kim, H. K. (2005). Desquamative interstitial pneumonia associated with concurrent cytomegalovirus and Aspergillus pneumonia in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 20(3), 635-638. doi:10.1093/ndt/gfh548
- Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King Jr, T. E., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., . . . Wells, A. U. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(6), 733-748.
- Tubbs, R. R., Benjamin, S. P., Reich, N. E., McCormack, L. J., & Van Orstrand, H. S. (1977). Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest*, 72(2), 159-165. doi:10.1378/chest.72.2.159
- Yousem, S. A., Colby, T. V., & Gaensler, E. A. (1989). Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to

desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc, 64(11), 1373-1380. doi:10.1016/s0025-6196(12)65379-8



## BÖLÜM 10

### KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNİN ADLİ TIBBİ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÜNİVERSİTE HASTANESİ VERİLERİNİN ANALİZİ

Arş. Gör. Dr. Neslihan ERİN<sup>1</sup>,  
Doç. Dr. Hüseyin KAFADAR<sup>2</sup>,  
Doç. Dr. Uğur DEMİR<sup>3</sup>,  
Arş. Gör. Dr. Muhiddin AKİZ<sup>4</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364672>

---

<sup>1</sup> Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Türkiye.

<sup>2</sup> Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Türkiye.

<sup>3</sup> Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Türkiye.

<sup>4</sup> Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Türkiye.



## 1. GİRİŞ-AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) gazı; ciddi hastalıklara veya ölümlere neden olabilen, renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan özellikleri nedeniyle fark edilmesi güç olan bir gazdır ve bu nedenle literatürde sıklıkla “sessiz katil” olarak tanımlanmaktadır (1). Karbon bileşiklerinin eksik yanması sırasında ortaya çıkan bu gaz, özellikle kapalı veya yetersiz havalandırılan ortamlarda hızla birikerek ciddi zehirlenmelere yol açabilmektedir (1,2). Dünya genelinde karbonmonoksit zehirlenmesi, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve her yıl binlerce morbidite ve mortalite vakası ile ilişkilendirilmektedir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl on binlerce kişinin CO maruziyeti nedeniyle acil servislere başvurduğu ve önemli sayıda ölüm meydana geldiği bildirilmektedir (2,4).

Karbonmonoksit zehirlenmesinin temel patofizyolojik mekanizması, CO gazının hemoglobine oksijene göre yaklaşık 200–250 kat daha yüksek afinitesi ile bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturması ve böylece dokulara oksijen taşınmasını bozmasıdır (1,5). Bunun yanı sıra CO, hücresel solunumda görevli mitokondriyal sitokrom oksidaz enzim sistemini inhibe ederek hücresel hipoksiye neden olmakta ve özellikle yüksek metabolik aktiviteye sahip olan beyin ve kalp dokularında ciddi hasar oluşturabilmektedir (5). Bu mekanizmalar sonucunda gelişen doku hipoksisi, zehirlenmenin klinik tablosunun temelini oluşturmaktadır.

CO zehirlenmesinin klinik bulguları oldukça geniş bir spektrum göstermekte olup, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik ve nefes darlığı gibi nonspesifik semptomlardan bilinç kaybı, kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü, nörolojik sekeller ve ölüm gibi ağır klinik tablolara kadar değişebilmektedir (1,6). Klinik şiddetin; maruziyet süresi, ortamda bulunan CO konsantrasyonu, bireyin yaşı ve eşlik eden hastalıkları gibi birçok faktöre bağlı olarak değiştiği bilinmektedir (5). Özellikle bilinç değişikliği, metabolik asidoz varlığı ( $\text{pH} < 7.20$ ), yüksek karboksihemoglobin düzeyleri ve entübasyon gereksinimi gibi bulguların ciddi zehirlenme ve mortalite açısından önemli prognostik göstergeler olduğu bildirilmektedir (3).

Epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, karbonmonoksit zehirlenmesinin nedenleri ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeylerine göre farklılık gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmelerinin

önemli bir kısmının intihar girişimleri veya endüstriyel maruziyet ile ilişkili olduğu bildirilirken, gelişmekte olan ülkelerde en sık nedenin ev içi ısınma amacıyla kullanılan soba, şofben ve benzeri yakıtlı cihazların yetersiz havalandırılan ortamlarda kullanılması olduğu belirtilmektedir (2,3). Türkiye’de de özellikle kış aylarında soba kullanımı, baca tıkanıklığı, uygunsuz yakıt kullanımı ve kapalı ortamda yanıcı cihazların çalıştırılması karbonmonoksit zehirlenmelerinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle CO zehirlenmesi vakalarının çoğunun kış aylarında artış gösterdiği ve özellikle gece saatlerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (7).

Karbonmonoksit zehirlenmeleri yalnızca klinik açıdan değil, aynı zamanda adli tıp uygulamaları açısından da önemli bir yer tutmaktadır. CO maruziyetine bağlı olgular; kazara zehirlenme, intihar veya nadiren cinayet şüphesi kapsamında değerlendirilebildiğinden, bu vakaların adli açıdan ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir (6). Bu nedenle klinik bulguların, laboratuvar verilerinin ve olayın gerçekleştiği ortamın birlikte değerlendirilmesi hem doğru tanı konulması hem de adli sürecin sağlıklı yürütülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde, bölgemizde meydana gelen karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarının demografik özelliklerinin, klinik bulgularının ve laboratuvar parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi; ayrıca bu olguların adli süreçteki yerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Elde edilen bulguların, bölgemizde karbonmonoksit zehirlenmesine ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı ve toplum temelli koruyucu sağlık politikalarının geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

## 2. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi’ne 2023–2025 yılları arasında ICD-10 kodu T58 (karbonmonoksitin toksik etkisi) ile başvuran 11 hastanın epikriz ve adli vaka kayıtları incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru zamanı, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve hastane yatış durumları değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında incelenen laboratuvar parametreleri arasında pH, karboksihemoglobin (COHb) düzeyi ve laktat değerleri yer almaktadır. Verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmış ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programı kullanılarak yapılmıştır.

### 3. BULGULAR



**Tablo 1.** Karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarının demografik özellikleri.

	n (11)	%
<b>Yaş</b>		
Çocuk	8	72.7
Erişkin	3	27.3
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	7	63.6
Erkek	4	36.4
<b>Başvuru Saati</b>		
00.01-08.00	6	54.5
08.01-16.00	4	36.4
16.01-00.00	1	9.1
<b>Aylar</b>		
Ocak	4	36.4
Şubat	7	63.6
<b>Şikâyet</b>		
Baş ağrısı	5	45.4
Bilinç değişikliği	1	9.1
Bulantı-Kusma	5	45.4
Dispne	1	9.1

Çalışmaya dahil edilen toplam 11 olgunun 8'i (%72,7) çocuk, 3'ü (%27,3) erişkin yaş grubunda yer almaktaydı. Olguların 7'si (%63,6) kadın, 4'ü (%36,4) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $16.9 \pm 11.0$  olarak hesaplandı.

Vakaların tamamının kış aylarında meydana geldiği görüldü. Olguların 4'ü (%36,4) Ocak ayında, 7'si (%63,6) ise Şubat ayında başvurdu. Başvuru saatleri incelendiğinde vakaların 6'sının (%54,5) gece saatlerinde (00.01–08.00), 4'ünün (%36,4) gündüz saatlerinde (08.01–16.00) ve 1'inin (%9,1) akşam saatlerinde (16.01–00.00) hastaneye başvurduğu belirlendi.

Başvuru şikâyetleri incelendiğinde en sık görülen semptomların baş ağrısı ve bulantı-kusma olduğu saptandı. Baş ağrısı 5 olguda (%45,4), bulantı-kusma 5 olguda (%45,4) görülürken, bilinç değişikliği ve dispne yalnızca birer olguda (%9,1) mevcuttu.

Vakaların 9'u (%81,8) 24 saatten kısa süreyle takip edilirken, 2 vakada (%18,2) 24 saat ve üzeri yatış gerçekleşti. 24 saatin altında takip edilen hastaların tamamı acil serviste izlenmiş ve poliklinikten taburcu edilmiştir. Buna karşılık, 24 saat ve üzeri yatışı gereken iki hastadan biri serviste, diğeri ise yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, yatışı yapılan olguların (n=6) medyan yaş değeri 14,5 (10–34) olarak hesaplandı. Bu grupta medyan pH değeri 7,35 (6,8–7,41), COHb düzeyi 15,0 (7,1–47) ve laktat değeri 2,1 (0,9–10,94) olarak bulundu. Taburcu edilen olgularda ise (n=5) medyan yaş değeri 13 (5–41) olup, pH değeri 7,38 (7,33–7,42), COHb düzeyi 13,4 (4,3–20,0) ve laktat değeri 2,0 (0,9–2,9) olarak saptandı.

Bir vakada (34 yaşında kadın) başvuru sırasında kardiyopulmoner arrest gelişmiş olup CPR ve entübasyon sonrası stabilizasyon sağlanmış ve hiperbarik oksijen tedavisi için sevk edilmiştir. Bir diğer vakada ise (17 yaşında kadın) karbonmonoksit zehirlenmesine sekonder kardiyak troponin yüksekliği saptanmıştır.

Hiçbir olguda ölüm gerçekleşmemiştir. Adli süreç açısından değerlendirildiğinde tüm olgular için adli vaka girişi açılmış olup bunların 4'ü (%36,4) için adli rapor düzenlenmiştir. İstatistiksel analizde gruplar arasındaki dağılımlar anlamlılık göstermemiştir.

**Tablo 2.** Karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarının laboratuvar değerleri

	Yatış	Taburcu
	6 (%55.6)	5(%45.4)
<b>Yaş</b>	14.5 ( 10-34)	13( 5-41)
<b>pH</b>	7.35(6.8-7.41)	7.38(7.33-7.42)
<b>COHb</b>	15.0(7.1-47)	13.4(4.3-20.0)
<b>Laktat</b>	2.1(0.9-10.94)	2.0(0.9-2.9)

#### 4. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma, bölgemizdeki karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi vakalarının demografik, klinik ve adli tıbbi özelliklerini değerlendirmiştir. Bulgularımız, CO zehirlenmelerinin özellikle kış aylarında ve gece saatlerinde daha sık meydana geldiğini göstermiştir. Bu durum, karbonmonoksit zehirlenmesinin mevsimsel özellik gösterdiğini ortaya koyan önceki çalışmalarla uyumludur. Nitekim birçok epidemiyolojik çalışmada karbonmonoksit zehirlenmelerinin özellikle soğuk iklim koşullarında ve ısınma amaçlı yakıt kullanımının arttığı dönemlerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5, 8). Özellikle kapalı alanlarda kullanılan soba, şofben veya benzeri yanıcı cihazların yetersiz havalandırma koşullarında çalıştırılması karbonmonoksit maruziyetinin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda olguların önemli bir kısmının çocuk ve kadınlardan oluştuğu görülmüştür. Bu durum, ev içi ortamda daha fazla zaman geçiren bireylerin karbonmonoksit maruziyetine daha fazla maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de özellikle ev içi kazara maruziyetlerin aile bireylerini birlikte etkileyebildiği ve bu tür vakalarda çocukların önemli bir risk grubunu oluşturduğu bildirilmektedir (3).

Başvuru semptomları incelendiğinde en sık görülen bulguların baş ağrısı ve bulantı-kusma olduğu saptanmıştır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik tablosu çoğu zaman nonspesifik semptomlarla ortaya çıktığından erken tanı koymak zor olabilmektedir. Nitekim birçok çalışmada baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve halsizlik gibi semptomların karbonmonoksit maruziyetinin en sık görülen erken bulguları olduğu bildirilmiştir (4). Bu durum özellikle hafif

klirik tabloların diğer hastalıklarla karışabilmesine ve tanının gecikmesine yol açabilmektedir.

Çalışmamızda vakaların büyük çoğunluğunun 24 saatten kısa süreli takip sonrası taburcu edildiği görülmüştür. Bu bulgu, olguların önemli bir kısmının hafif veya orta şiddette klinik tablo ile başvurduğunu düşündürmektedir. Karbonmonoksit zehirlenmesi olgularının önemli bir bölümünün erken dönemde oksijen tedavisine iyi yanıt verdiği ve semptomların kısa sürede gerileyebildiği bilinmektedir (4,9). Bununla birlikte bazı hastalarda daha ağır klinik tablolar gelişebilmekte ve yoğun bakım izlemine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde yatışı yapılan hastalarda pH değerlerinin görece daha düşük, COHb ve laktat düzeylerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Karbonmonoksit zehirlenmesinde karboksihemoglobin düzeyi maruziyetin derecesini göstermede önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. CO gazının hemoglobine oksijene göre yaklaşık 200–250 kat daha yüksek afinite ile bağlanması sonucu oluşan karboksihemoglobin dokulara oksijen taşınmasını bozarak doku hipoksisine yol açmaktadır (5). Bu nedenle yüksek COHb düzeyleri ve metabolik asidoz varlığı daha ciddi klinik tablo ile ilişkili olabilmektedir.

Çalışmamızda bir vakada kardiyopulmoner arrest geliştiği ve ileri tedavi gereksinimi ortaya çıktığı görülmüştür. Karbonmonoksit zehirlenmesi nadir de olsa ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar karbonmonoksit maruziyetinin miyokardiyal hasar, aritmi ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (10). Benzer şekilde çalışmamızda bir olguda troponin yüksekliği saptanması karbonmonoksitin kardiyak etkilerinin klinik açıdan önemini göstermektedir.

Tüm olgular adli vaka olarak kaydedilmesine rağmen, sadece dördüne adli rapor düzenlenmiştir. Vakaların sağlık durumlarının Türk Ceza Kanunu kapsamındaki yaralanma ağırlığı değerlendirildiğinde, çoğunluğunun (%72.7) "basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek nitelikte" (hafif) olduğu kabul edilmiş olup bir olgunun (%9.1) ise "yaşamsal tehlike" geçirdiği saptanmıştır. Bu bulgu, adli raporlamada klinik bulguların ve maruziyetin bütüncül bir şekilde değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Türk Ceza Kanunu rehberinde CO zehirlenmesi için 'yaşamsal tehlike' yönünden net kriterler belirtilmiş olmakla birlikte, 'basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek nitelikte

hafif olup/olmadığı konusunun tanımı ve kriterleri hekimin inisiyatifine bırakılmış durumdadır. (11) Bu durum, benzer klinik tablolara sahip vakalarda dahi farklı raporlamalara yol açabilmekte ve standardizasyonu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, adli tıp uygulamalarında objektifliği ve tutarlılığı artırmak için bu kavramın daha net kriterlerle tanımlandığı bir düzenleme yapılması önerilebilir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, tek merkezli olması, retrospektif tasarımı ve örneklem sayısının azlığıdır. Bu faktörler, bulguların genellenebilirliğini ve istatistiksel gücünü sınırlandırmaktadır.

## 5. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız karbonmonoksit zehirlenmelerinin bölgemizde özellikle kış aylarında ortaya çıkan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Olguların önemli bir kısmının çocuk ve kadınlardan oluşması ev içi maruziyetin bu zehirlenmelerde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Vakaların çoğu hafif klinik tablo ile seyretmiş ve kısa süreli takip sonrasında taburcu edilmiştir. Bununla birlikte karbonmonoksit maruziyetinin ciddi kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Karbonmonoksit zehirlenmelerinin önlenmesinde toplum tabanlı koruyucu önlemler büyük önem taşımaktadır. Güvenli ısınma yöntemlerinin kullanılması, soba ve baca sistemlerinin düzenli kontrol edilmesi, kapalı ortamlarda yanıcı cihazların uygun havalandırma koşullarında kullanılması ve karbonmonoksit alarm cihazlarının yaygınlaştırılması bu tür vakaların azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Ayrıca karbonmonoksit zehirlenmesi olgularının adli tıp açısından raporlama süreçlerinin standardizasyonu ve klinik bulgularla uyumlu hale getirilmesi (özellikle Basit Tıbbi Müdahale Konusu) için mevcut rehberlerin gözden geçirilmesi önerilmektedir. Daha geniş örneklemler ve çok merkezli çalışmaların yapılması karbonmonoksit zehirlenmelerinin epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

**KAYNAKÇA**

1. McMahon K, Launico MV. Carbon Monoxide Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430740/>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide poisoning: frequently asked questions [Internet]. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2023 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/carbon-monoxide/about/index.html>
3. Hampson NB. U.S. mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999–2014. *Accid Anal Prev.* 2016;97:131–134. doi: 10.1513/AnnalsATS.201604-318OC.
4. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1603–1608. doi:10.1056/NEJM199811263392206
5. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning—A public health perspective. *Toxicology.* 2000;145(1):1–14. doi:10.1016/S0300-483X(99)00217-6
6. DiMaio VJ, DiMaio D. *Forensic Pathology.* 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2001.
7. Aslan M, Kutlutürk Y. Karbon monoksit zehirlenmesiyle acil servise başvuran çocuk hastaların incelenmesi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi.* 2017;22(2):103–106.
8. Wang W, Liu Y, Li Z, et al. Global patterns and trends of carbon monoxide poisoning from 1990 to 2021. *PLoS One.* 2025.
9. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017;195(5):596–606. doi:10.1164/rccm.201606-1275CI
10. Du W, Tian Z, Lv B, Wang P, Wang H, Ding S, Tian Z, Zhou J, Jiao W, Zhang X, Gao H. Association of carbon monoxide poisoning with cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024;10(14):e34062.

11. Balcı Y, Çolak B, Gürpınar K, Anolay NN, editörler. Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi. Haziran-2019 güncelleme.



## **BÖLÜM 11**

### **OSTEOİD OSTEOMA VE GÜNCEL TANI YÖNTEMLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ali KOÇ<sup>1</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364896>

---

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye.  
dr.ali.radyoloji@gmail.com, orcid id: 0000-0002-7498-9769



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Osteoid Osteoma

Osteoid osteoma, genellikle çocuklarda (özellikle adolesan dönemde) ve genç erişkinlerde görülen, ağrı ile seyreden iyi huylu bir kemik lezyonudur. Hastalığın karakteristik özelliği, özellikle gece saatlerinde artan ağrı olup bu ağrı çoğu zaman non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) belirgin şekilde yanıt verir. Radyolojik olarak osteoid osteoma tipik olarak 1,5 cm'den küçük radyolüsent bir nidus ve bunun etrafında gelişen belirgin periosteal reaksiyon ile karakterizedir. Lezyonun yerleşim yerine bağlı olarak hastalarda büyüme bozuklukları, kemik deformiteleri, ağrılı skolyoz, eklem effüzyonu, eklem hareket kısıtlılığı veya kontraktür gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir (Kulkarni et al., 2017).

Osteoid osteoma, tümör hücrelerinin doğrudan olgun kemik üretmesi ile karakterize edilen iyi huylu bir kemik oluşturan tümördür. Lezyonlar en sık uzun kemiklerde, özellikle uzuv iskeletinde ortaya çıkar. Kas-iskelet sistemi tümörleri için kullanılan evreleme sistemine göre osteoid osteoma genellikle Evre 2 (aktif benign lezyon) olarak sınıflandırılır. Yerleşim yerine göre osteoid osteomalar kortikal, spongiyöz (medüller) veya subperiosteal tiplerde görülebilir. Görüntüleme açısından bilgisayarlı tomografi (BT), hem tanının doğrulanmasında hem de lezyonun kortikal, subperiosteal veya medüller yerleşiminin belirlenmesinde tercih edilen yöntemdir. Osteoid osteomanın doğal seyri bazı olgularda spontan gerileme gösterebildiğinden, semptomların kontrol edilebildiği durumlarda cerrahi dışı tedavi seçenekleri düşünülebilir. Bununla birlikte, şiddetli ağrısı olan ve NSAİİ tedavisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi veya girişimsel tedavi gerekebilir. Günümüzde kullanılan başlıca tedavi yöntemleri arasında radyofrekans ablasyonu, BT kılavuzluğunda perkütan eksizyon ve en-blok rezeksiyon yer almaktadır (Noordin et al., 2018).

### 1.2. Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Patogenez

Osteoid osteomanın etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı araştırmacılar bu lezyonun iyi huylu bir neoplazm olduğunu savunurken, diğer görüşler ise oluşumunun travmaya bağlı gelişen bir süreç ya da inflamatuvar bir mekanizma ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Dookie & Joseph, 2026). Bu nedenle osteoid osteomanın patogenezi konusunda literatürde farklı teoriler bulunmaktadır.

Osteoid osteoma, tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %5'ini ve iyi huylu kemik tümörlerinin yaklaşık %11'ini oluşturmaktadır. Osteokondrom ve non-ossifiye fibromdan sonra, biyopsi ile değerlendirilen en sık görülen üçüncü benign kemik tümörü olarak kabul edilir. Cerrahi olarak çıkarılan primer kemik tümörlerinin yaklaşık %2–3'ü osteoid osteoma tanısı almaktadır. Hastalık erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir. Osteoid osteoma en sık adolesanlar ve genç erişkinlerde, özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkar ve olguların büyük çoğunluğu 20 yaşın altındaki bireylerde görülür. Buna karşılık 5 yaşın altındaki çocuklarda ve 40 yaş üzerindeki erişkinlerde görülme olasılığı belirgin şekilde daha düşüktür (Kitsoulis, Mantellos, & Vlychou, 2006; Ward et al., 1993).

Osteoid osteoma (OO), yapısal olarak merkezde yer alan küçük bir nidus ve bunu çevreleyen reaktif sklerotik kemik alanı ile karakterizedir. Nidus, örgümsü kemik (woven bone) ve osteoid matriks içeren küçük bir odaktan oluşur. Genellikle yuvarlak veya oval şekillidir ve çapı çoğu zaman 1,5–2 cm'yi geçmez. Nidus içinde değişen derecelerde kemik mineralizasyonu içeren merkezi bir alan bulunabilir. Lezyonun etkilenen kemik içindeki yerleşimine göre osteoid osteoma kortikal, medüller (spongiyöz) ve subperiosteal olmak üzere üç ana tipe ayrılmaktadır (Mauri, Orsi, & Sconfienza, 2016) (Hashemi, Gharahdaghi, Ansari-pour, Jedi, & Hashemi, 2011).

Kortikal osteoid osteoma en sık görülen formdur ve tipik olarak merkezi nidus ile bunu çevreleyen belirgin periferik skleroz ile karakterizedir. Medüller osteoid osteoma daha çok femur boynunda, küçük kemiklerde ve vertebral kolonda görülürken, subperiosteal tip genellikle etkilenen kemiğin intraartiküler yüzeyine yakın bölgelerde yerleşim gösterir.

Medüller ve subperiosteal osteoid osteoma tipleri daha nadir görülür ve bu formlarda genellikle periferik kemik sklerozu daha az belirgindir. Bu durum bazı olgularda radyolojik tanının güçleşmesine neden olabilmektedir (Ghanem, 2006).

Özel immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, osteoid osteomanın nidus yapısı içerisinde sinir liflerinin bulunduğu ve bu liflerin özellikle nidusu çevreleyen sklerotik kemik alanında yoğunlaştığı gösterilmiştir. Nidus çevresindeki bu sinir liflerinin, prostaglandin salınımına bağlı olarak bölgedeki kan akımının artmasıyla uyarıldığı düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalar, osteoid osteoma dokusunda prostaglandin düzeylerinin normal kemik dokusuna kıyasla yaklaşık 100 ila 1000 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu belirgin artışın, lezyon bölgesinde gelişen lokalize ağrının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (Laurence et al., 2012).

Yapılan çalışmalarda, lezyonun merkezinde yer alan nidus içinde yüksek düzeylerde prostaglandin E<sub>2</sub> ve prostasiklin bulunduğunu göstermiştir. Bu mediatörlerin, lokal inflamasyon ve vazodilatasyona yol açarak klinik bulguların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Mungo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, nidus içindeki osteoblastlarda siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) osteoid osteomada semptomatik rahatlama sağlamanın, büyük ölçüde COX-2 inhibisyonu yoluyla gerçekleştiği kabul edilmektedir (Mungo et al., 2002).

Bu inflamatuvar mediatörlerin ayrıca osteoid osteomaların çoğunda gözlenen perilezyonel sklerozun gelişimine de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra lezyon içerisinde bulunan yüksek yoğunluktaki miyelinsiz sinir lifleri, hastalığın karakteristik özelliği olan şiddetli ve özellikle gece artan ağrının patogenezinde rol oynamaktadır (SCHULMAN & DORFMAN, 1970) (Hasegawa et al., 1993).

### 1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Osteoid osteomada en sık görülen klinik semptom ağrıdır. Bu ağrı genellikle başlangıçta hafif ve aralıklı olan, zamanla şiddeti ve sürekliliği artan künt karakterde bir ağrı şeklindedir. Ağrı çoğu olguda gece saatlerinde belirgin şekilde artma eğilimindedir ve genellikle salisilatlar ile non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt verir. Lezyonun subkutan yerleşimli bir kemikte bulunması durumunda hastalar çoğu zaman lokal şişlik, eritem ve hassasiyet ile başvurabilir.

Proksimal femur veya pelvis tutulumu söz konusu olduğunda hastalarda dize yansıyan ağrı görülebilir. Eklem içi veya juxta-artiküler yerleşimli osteoid osteoma olgularında ise sinovit gelişebilir. Sürecin ilerlemesi halinde hastalarda eklem ağrısı, fleksiyon kontraktürü, eklem hareket açıklığında azalma ve topallama veya antalgik yürüyüş ortaya çıkabilir. Çocuk hastalarda bazı durumlarda topallama tek klinik bulgu olarak görülebilir.

Lezyonun açık fizisi (büyüme plağını) tutması durumunda ekstremitelerde uzunluk farkı gelişebilir ve buna bağlı olarak koronal ve/veya sagittal düzlemde hizalanma bozuklukları ortaya çıkabilir.

Aksiyel iskelet yerleşimli olgularda ise yansıyan ağrı ve kas atrofisi, bazen nörolojik bir hastalıkla karışabilecek klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle paravertebral kas spazmına bağlı postüral skolyoz gelişebilir; ancak bu durum genellikle lezyonun tedavisinden sonra gerileyebilen bir bulgudur (Boscainos, Cousins, Kulshreshtha, Oliver, & Papagelopoulos, 2013).

#### **1.4. Osteoid Osteoma Tanısında Direkt Grafi**

Osteoid osteomadan (OO) şüphelenilen olgularda ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir. Direkt grafilerde tipik olarak çapı çoğunlukla 1,5 cm'den küçük olan yuvarlak ya da oval şekilli radyolüsent bir nidus ve bunu çevreleyen değişken derecede fakat düzenli fusiform kemik sklerozu izlenir (Şekil 1). Daha büyük lezyonlarda nidus içerisinde merkezi kemik mineralizasyonu saptanabilir. Bununla birlikte bazı olgularda periferik reaktif kemik sklerozunun belirgin olması, altta yer alan radyolüsent nidusun radyografide gizlenmesine ve tanının güçleşmesine neden olabilir.



**Şekil 1.** Direkt grafi bulguları. Sol femur proksimal metafizer–diyafizer bölgede, kortikal kemikte belirgin kalınlaşma ve reaktif skleroz ile karakterize bir lezyon izlenmektedir. Lezyonun orta kesiminde radyolüsent bir odak nidus ile uyumlu görünüm göstermektedir. Bulgular, çevresinde gelişen reaktif kemik değişiklikleri ile birlikte değerlendirildiğinde osteoid osteoma ile uyumlu olarak izlenmiştir

### **Osteoid Osteoma Tanısında Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi (BT), osteoid osteomanın değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. BT, hem nidusun hem de çevresindeki reaktif sklerotik kemik dokusunun saptanması ve ayrıntılı karakterizasyonu açısından önemli avantajlar sağlar. Özellikle küçük boyutlu osteoid osteomaların, periferik sklerozun daha az belirgin olduğu lezyonların (özellikle medüller ve subperiosteal tipler) değerlendirilmesinde ve direkt grafilerin tanı açısından yetersiz kaldığı durumlarda büyük önem taşır.

BT incelemesinde nidus genellikle iyi sınırlı, küçük bir radyolüsent odak şeklinde izlenir ve çoğunlukla yumuşak doku attenüasyon değerleri gösterir. Nidus, erken fazda vasküler kontrast tutulumu gösterebilmekle birlikte, çoğu olguda intravenöz kontrast madde uygulanması kesin tanı için gerekli değildir. Ayrıca nidus içerisinde sıklıkla değişken derecelerde, bazen punktat tarzda merkezi mineralizasyon odakları izlenebilir (**Şekil 2a–b.**). Bunun yanı sıra BT’de lezyonu çevreleyen ince vasküler olukların (vascular grooves) varlığı, osteoid osteomanın diğer radyolüsent kemik tümörlerinden ayırt edilmesinde oldukça özgül bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Liu, Kujak, Roberts, & de Chadarevian, 2011) (Iyer, Chapman, & Chew, 2012).



**Şekil 2a–b. BT bulguları:** Tibia diafiz orta–distal 1/3 bileşkesi düzeyinde, kortikal kalınlaşma(b) ve reaktif skleroz alanı içerisinde yer alan, yaklaşık 6 mm çapında iyi sınırlı hipodens nidus(ok) izlenmektedir. Görüntüleme bulguları osteoid osteoma ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

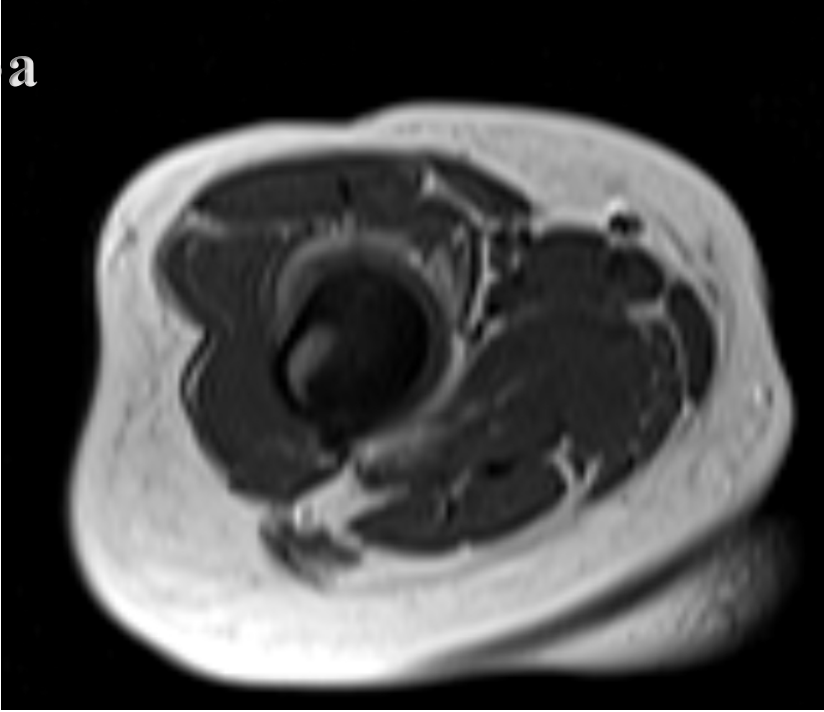
### **Osteoid Osteoma Tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), osteoid osteoma (OO) tanısında bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla daha düşük tanısal özgüllüğe sahip olmakla birlikte, kemik iliği ve çevre yumuşak dokularda gelişen ödem ve inflamatuvar reaksiyonların gösterilmesinde oldukça duyarlıdır. Nidus genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde düşük veya orta derecede sinyal intensitesi gösterirken, T2 ağırlıklı görüntülerde değişken sinyal intensitesi izlenebilir(Şekil 3a-b).

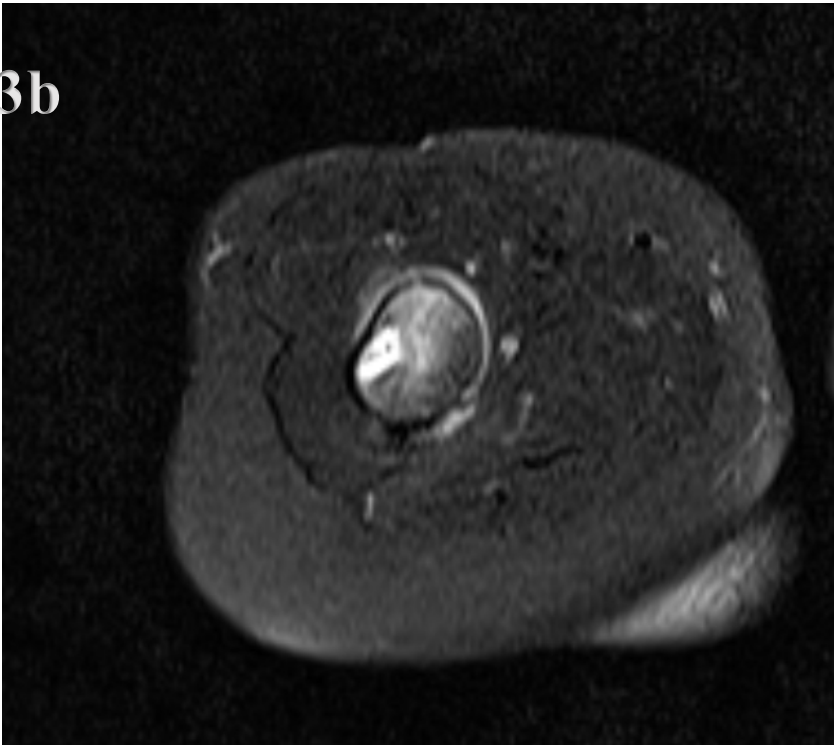
Periferdeki reaktif sklerotik kemik dokusu ve nidus içindeki kalsifikasyon odakları, hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülür. Bununla birlikte, MRG bulgularının mutlaka direkt grafi veya BT ile korele edilmesi önerilmektedir; çünkü tek başına MRG kullanımı bazı olgularda yanlış tanıya yol açabilecek bulgulara neden olabilmektedir (Boscainos et al., 2013; Davies, Cassar-Pullicino, Davies, McCall, & Tyrrell, 2002).

**Şekil 3a-b. Mrg Bulguları** Sağ femur proksimal 1/3 metafizodiafizer bileşke düzeyinde T1A görüntülerde kortikal kemikte fusiform kalınlaşmaya yol açan ve korteks ile devamlılık gösteren bir lezyon izlenmektedir (Şekil 3a). Lezyona komşu kemik dokusunda ve çevre yumuşak doku planlarında T2 ağırlıklı görüntülerde (Şekil 3b) sinyal artışı izlenmiş olup bu bulgular kemik iliği ve yumuşak doku ödemi ile uyumludur. Görüntüleme bulguları osteoid osteoma ile uyumludur.

3a



3b



## Osteoid Osteoma Tanısında PET

Pozitron emisyon tomografisi (PET), osteoid osteomanın ilk tanısında ve tedavi sonrası izleminde potansiyel bir role sahip olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, tümörün nidus bölgesinde  $^{18}\text{F}$ -FDG ile artmış glukoz metabolizması izlendiği, buna karşın çevredeki reaktif sklerotik kemik dokusunda belirgin FDG tutulumu olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca radyofrekans ablasyonu (RFA) sonrası yapılan takip incelemelerinde, başarılı tedaviyi takiben hipermetabolik aktivitenin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar PET görüntülemenin özellikle spinal yerleşimli osteoid osteoma olgularında yararlı olabileceğini ileri sürmektedir. Bununla birlikte, PET'in osteoid osteomanın tanı ve izlemindeki yerinin net olarak belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Banzo, Hernandez–Allende, Quirce, & Carril, 2005; Farid, El-Deeb, & Vigneron, 2010; Imperiale et al., 2009; Ryan & Fogelman, 1994).

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'ye ek olarak, genellikle prostat kanserinin evreleme ve yeniden evreleme süreçlerinde kullanılan  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/BT ile osteoid osteoma olgusunun saptandığına ilişkin bildirimler de bulunmaktadır. Bu görüntüleme bulgusunun, osteoid osteomada görülen artmış osteoblastik aktiviteye bağlı PSMA tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/BT'nin osteoid osteoma tanısındaki özgüllüğü ve tanısız doğruluğunu ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Carra, Chen, & Bui-Mansfield, 2016; Castello & Lopci, 2018).

## KAYNAKÇA

- Banzo, I., Hernandez–Allende, R., Quirce, R., & Carril, J. M. (2005). Bone SPECT in an osteoid osteoma of transverse process of first lumbar vertebra. *Clinical nuclear medicine*, 30(1), 28-29.
- Boscainos, P. J., Cousins, G. R., Kulshreshtha, R., Oliver, T. B., & Papagelopoulos, P. J. (2013). Osteoid osteoma. *Orthopedics*, 36(10), 792-800.
- Carra, B. J., Chen, D. C., & Bui-Mansfield, L. T. (2016). The Half-Moon Sign of the Femoral Neck Is Nonspecific for the Diagnosis of Osteoid Osteoma. *American Journal of Roentgenology*, 206(3), W54-W54.
- Castello, A., & Lopci, E. (2018). Incidental identification of osteoid osteoma by 68Ga-PSMA PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(3), 509-510.
- Davies, M., Cassar-Pullicino, V. N., Davies, M. A., McCall, I. W., & Tyrrell, P. N. (2002). The diagnostic accuracy of MR imaging in osteoid osteoma. *Skeletal radiology*, 31(10), 559-569.
- Dookie, A. L., & Joseph, R. M. (2026). Osteoid Osteoma. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.
- Farid, K., El-Deeb, G., & Vigneron, N. C. (2010). SPECT-CT improves scintigraphic accuracy of osteoid osteoma diagnosis. *Clinical nuclear medicine*, 35(3), 170-171.
- Ghanem, I. (2006). The management of osteoid osteoma: updates and controversies. *Current opinion in pediatrics*, 18(1), 36-41.
- Hasegawa, T., Hirose, T., Sakamoto, R., Seki, K., Ikata, T., & Hizawa, K. (1993). Mechanism of pain in osteoid osteomas: an immunohistochemical study. *Histopathology*, 22(5), 487-491.
- Hashemi, J., Gharahdaghi, M., Ansaripour, E., Jedi, F., & Hashemi, S. (2011). Radiological features of osteoid osteoma: pictorial review. *Iranian Journal of radiology*, 8(3), 182.
- Imperiale, A., Moser, T., Ben-Sellem, D., Mertz, L., Gangi, A., & Constantinesco, A. (2009). Osteoblastoma and osteoid osteoma: morphofunctional characterization by MRI and dynamic F-18 FDG

- PET/CT before and after radiofrequency ablation. *Clinical nuclear medicine*, 34(3), 184-188.
- Iyer, R. S., Chapman, T., & Chew, F. S. (2012). Pediatric bone imaging: diagnostic imaging of osteoid osteoma. *American Journal of Roentgenology*, 198(5), 1039-1052.
- Kitsoulis, P., Mantellos, G., & Vlychou, M. (2006). Osteoid osteoma. *Acta orthopaedica belgica*, 72(2), 119.
- Kulkarni, S. S., Shetty, N. S., Polnaya, A. M., Janu, A., Kumar, S., Puri, A., . . . Rangarajan, V. (2017). CT-guided radiofrequency ablation in osteoid osteoma: Result from a tertiary cancer centre in India. *Indian J Radiol Imaging*, 27(3), 318-323. doi:10.4103/ijri.IJRI\_30\_17
- Laurence, N., Epelman, M., Markowitz, R. I., Jaimes, C., Jaramillo, D., & Chauvin, N. A. (2012). Osteoid osteomas: a pain in the night diagnosis. *Pediatr Radiol*, 42(12), 1490-1501; quiz 1540-1492. doi:10.1007/s00247-012-2495-y
- Liu, P. T., Kujak, J. L., Roberts, C. C., & de Chadarevian, J.-P. (2011). The vascular groove sign: a new CT finding associated with osteoid osteomas. *American Journal of Roentgenology*, 196(1), 168-173.
- Mauri, G., Orsi, F., & Sconfienza, L. M. (2016). Systemic effects of local tumor ablation: oncogenesis and antitumor induced immunity. *Radiology*, 279(1), 322-323.
- Mungo, D. V., Zhang, X., O'Keefe, R. J., Rosier, R. N., Puzas, J. E., & Schwarz, E. M. (2002). COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(1), 159-162.
- Noordin, S., Allana, S., Hilal, K., Nadeem, N., Lakdawala, R., Sadruddin, A., & Uddin, N. (2018). Osteoid osteoma: Contemporary management. *Orthop Rev (Pavia)*, 10(3), 7496. doi:10.4081/or.2018.7496
- Ryan, P., & Fogelman, I. (1994). Bone SPECT in osteoid osteoma of the vertebral lamina. *Clinical nuclear medicine*, 19(2), 144-145.
- SCHULMAN, L., & DORFMAN, H. D. (1970). Nerve fibers in osteoid osteoma. *JBJS*, 52(7), 1351-1356.
- Ward, W. G., Eckardt, J. J., Shayestehfar, S., Mirra, J., Grogan, T., & OPPENHEIM, W. (1993). Osteoid osteoma diagnosis and management with low morbidity. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 291, 229-235.

## CHAPTER 12

### **EFFECTIVENESS OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY AND EXERCISE-BASED INTERVENTIONS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW<sup>1</sup>**

Assoc. Prof. Dr. Zafer Hasan Ali SAK<sup>2</sup>

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.19364978>

---

<sup>1</sup> This book chapter is an expanded and updated version of the abstract published in the abstract book of the MEETCON-Medicine International Congress of Medical and Health Sciences (Şanlıurfa, January 23–24, 2026)

<sup>2</sup> Harran University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Şanlıurfa, Turkey

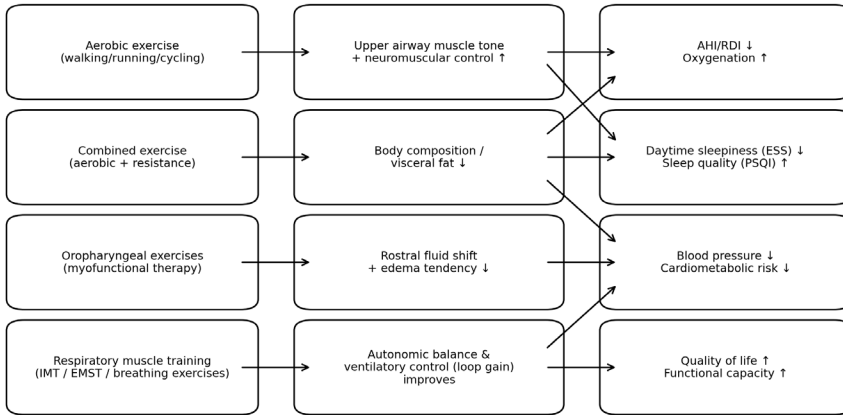


## **1. Introduction**

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway collapse during sleep, resulting in apneas/hypopneas, arousals, and oxygen desaturations. OSA is associated with excessive daytime sleepiness, cognitive impairment, and increased cardiometabolic risk [4,6]. The global burden is substantial; a literature-based analysis reported that OSA may affect large populations within the 30–69-year age range [2].

Polysomnography (PSG) or validated respiratory polygraphy provides the apnea–hypopnea index (AHI) or respiratory event index (REI), which are key severity metrics [4,6]. Continuous positive airway pressure (CPAP) is a first-line therapy that effectively lowers AHI and improves symptoms [3]. However, variable adherence and long-term use have prompted interest in weight management, positional therapy, oral appliances, surgery, and evidence-based adjunct approaches in selected patients [5–7].

Respiratory physiotherapy (oropharyngeal/orofacial myofunctional exercises, respiratory muscle training, and breathing exercises) and structured physical exercise programs are low-cost, non-pharmacological interventions with a relatively favorable safety profile. These interventions may influence OSA severity and patient-centered outcomes through mechanisms such as increased upper airway dilator muscle activation, improved neuromuscular control, stabilization of ventilatory control, reduced rostral fluid shift, and cardiometabolic improvements [1,12,15].



**Figure 1.** Potential mechanisms by which respiratory physiotherapy and exercise may affect OSA outcomes (schematic).

## 2. Objective

The aim of this book chapter is to summarize the current evidence on the effectiveness of respiratory physiotherapy and exercise-based interventions in OSA within a systematic review framework, and to provide a practical roadmap for searching and synthesizing the literature for clinical application [1].

## 3. Methods

This chapter expands the systematic review framework reported in the MEETCON 2026 abstract [1] and is structured in accordance with the PRISMA 2020 statement to support transparent reporting and methodological standardization [8].

### 3.1. Research question and eligibility criteria (PICOS)

- Population (P): Individuals aged  $\geq 16$  years with a diagnosis of OSA (defined by PSG or respiratory polygraphy with AHI or REI).
- Intervention (I): Respiratory physiotherapy (oropharyngeal/orofacial myofunctional exercises, respiratory muscle training [IMT/EMST],

breathing exercises) and/or structured physical exercise programs (aerobic, resistance, combined, HIIT).

- Comparator (C): Standard care, sham/placebo, wait-list, CPAP alone, or other active interventions.
- Outcomes (O): Primary—AHI/REI and oxygenation metrics (e.g., ODI, T90). Secondary—daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale), sleep quality (PSQI), quality of life, blood pressure, and other cardiometabolic markers.
- Study design (S): Primarily randomized controlled trials (RCTs), controlled clinical trials, and systematic reviews/meta-analyses of these studies.

### 3.2. Information sources and literature search

To minimize the risk of missing relevant evidence, systematic reviews should search multiple bibliographic databases and trial registries. Suggested sources for this topic are categorized by strength below.

Category	Recommended sources	Rationale / notes
Mandatory / core (must be searched)	MEDLINE (PubMed/Ovid) Embase Cochrane Library (CENTRAL) Web of Science Core Collection Scopus CINAHL SPORTDiscus PEDro ClinicalTrials.gov WHO ICTRP	Core health-science coverage capturing biomedical + allied health/rehabilitation + exercise science literature. Trial registries support identification of ongoing/unpublished studies.
Field-specific – strong additional sources	PsycINFO Dentistry & Oral Sciences Source (myofunctional therapy / dental literature) REHABDATA / Rehabilitation & Sports Medicine Source	Helps capture sleep medicine, behavioral science, rehabilitation, and dental/OMT evidence. Guidelines contextualize clinical practice and research gaps [3–7].

	IEEE Xplore (if wearables/tele-rehabilitation are relevant) Guideline repositories (e.g., AASM, ERS, ATS, NICE)	
Regional & grey literature (recommended)	ProQuest Dissertations & Theses Global OpenDissertations / ND LTD / DART-Europe / EThOS Google Scholar (structured searching) medRxiv/bioRxiv/OSF Preprints ULAKBİM TR Dizin, DergiPark, TürkMedline Turkish National Thesis Center (YÖK) LILACS, African Index Medicus, IMEMR (as needed)	Captures unpublished/thesis/preprint studies and regional journals, reducing publication bias. TR Dizin and the Turkish National Thesis Center are especially important for Turkey-based evidence.

**Table 1.** Suggested literature search sources for respiratory physiotherapy and exercise-based interventions in OSA.

### 3.3. Sleep medicine guidelines (e.g., AASM)

Beyond primary research, searching relevant clinical practice guidelines can help frame intervention categories, clinical priorities, and evidence gaps. Key guideline sources for OSA include:

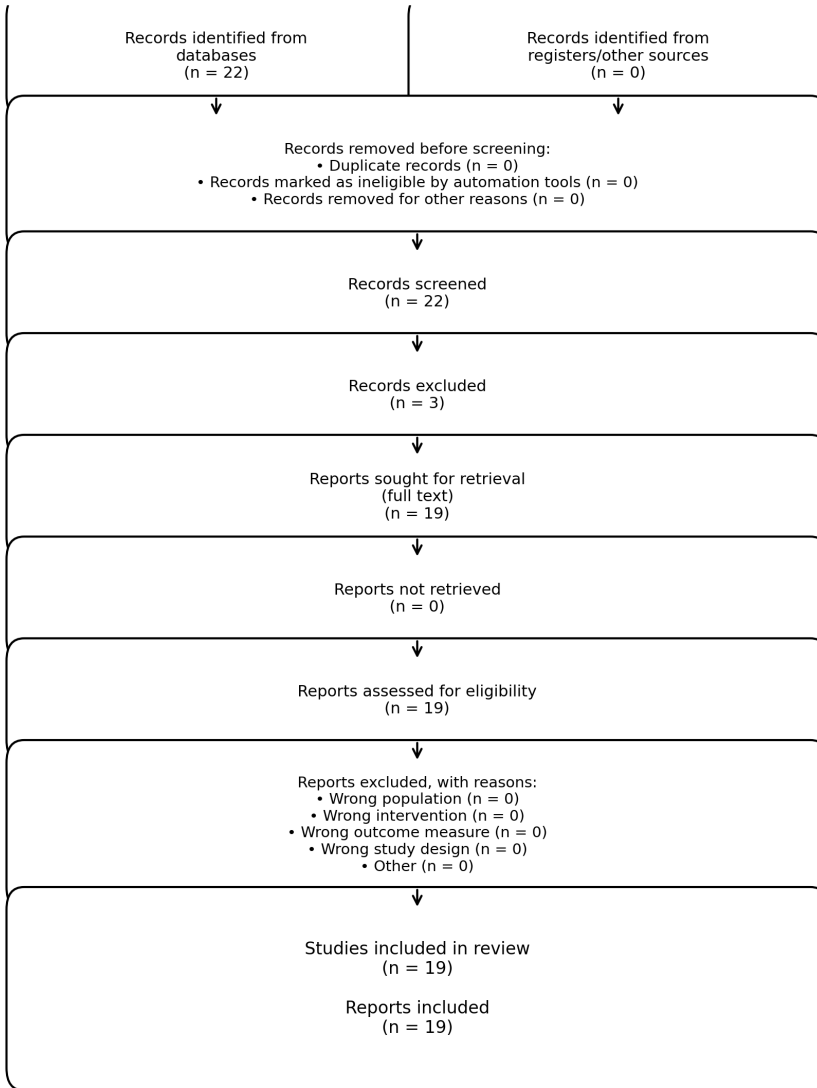
- American Academy of Sleep Medicine (AASM): diagnostic algorithms and treatment approaches (PAP, oral appliances, referral for surgery, etc.) [3,4].
- European Respiratory Society (ERS): evidence-based recommendations on non-CPAP therapies [5].
- American Thoracic Society (ATS): recommendations on weight management and lifestyle interventions in OSA [7].
- NICE (UK): comprehensive diagnostic and management guideline for OSA/OHS (NG202) [6].

### **3.4. Search strategy**

The main concepts were defined as: (1) OSA, (2) respiratory physiotherapy / respiratory muscle training / myofunctional therapy, and (3) exercise training. For each database, controlled vocabulary (MeSH/Emtree) and free-text keywords should be combined and adapted. An example PubMed strategy is provided in Appendix 1. No language restrictions are recommended, and at minimum English and Turkish literature should be considered.

### **3.5. Study selection, data extraction, and risk of bias assessment**

This book chapter is based on the PubMed/MEDLINE search reported in the MEETCON 2026 abstract (database inception to 13 January 2026) and summarizes evidence meeting the PICOS criteria (primarily RCTs and systematic reviews/meta-analyses) using a narrative synthesis [1]. Using the full-text study list added to this chapter, the PRISMA 2020 flow diagram was quantified as follows: 22 records were identified, 3 records were excluded during title/abstract screening, and 19 full-text reports were assessed for eligibility and included in the review (Figure 2).



**Figure 2.** PRISMA 2020 flow diagram (PubMed/MEDLINE search: database inception to 13 January 2026).

### **3.6. Reference and manual searching**

A reviewer-favored complementary step is backward reference searching and forward citation tracking of included studies. In practice:

- Reference lists of all included systematic reviews and RCTs are screened.
- Newer studies citing key articles are checked via Scopus/Web of Science/Google Scholar.
- Targeted hand-searching can be performed in core journals in sleep medicine and rehabilitation (e.g., Sleep, Journal of Clinical Sleep Medicine, Sleep Medicine, Chest, European Respiratory Journal, Respiratory Medicine).
- When grey literature (theses/preprints) is identified, authors may be contacted to request additional data.

## **4. Results and evidence summary**

This section summarizes findings from PubMed-indexed systematic reviews/meta-analyses and selected randomized trials on exercise and respiratory physiotherapy in OSA [1,9–21]. Because many studies have small sample sizes and heterogeneous intervention protocols, certainty of evidence may be low-to-moderate for some outcomes; nevertheless, consistent patterns are observed for selected endpoints [12,18].

### **4.1. Structured exercise training**

Structured exercise (aerobic, resistance, or combined training) has been studied as an adjunct approach that can reduce OSA severity. One meta-analysis reported a mean reduction in AHI of approximately 6 events/h, accompanied by improved sleep efficiency and reduced daytime sleepiness, with benefits sometimes observed without meaningful changes in body mass index [9]. Subsequent systematic reviews/meta-analyses also demonstrated favorable effects of exercise on AHI and Epworth Sleepiness Scale (ESS) scores [10].

In a randomized trial (12-week exercise training), clinically meaningful reductions in AHI were reported in sedentary overweight/obese adults, and the effect may not be fully explained by weight loss alone [11]. A 2024 network meta-analysis suggested that both aerobic exercise and combined exercise

improve AHI, with combined programs ranking highest for AHI improvement [12].

#### **4.2. Orofacial/oropharyngeal myofunctional therapy**

Myofunctional therapy aims to reduce upper airway collapsibility by training the tongue, soft palate, oropharyngeal, and facial muscles. A classic randomized trial reported significant improvements in OSA severity and symptoms with oropharyngeal exercises [13]. A Cochrane review concluded that myofunctional therapy may improve AHI and symptoms, although certainty is limited by heterogeneity and small sample sizes across trials [14].

A meta-analysis evaluating respiratory muscle therapies (including oropharyngeal exercises and respiratory muscle training) reported reductions in AHI and improvements in patient-centered outcomes such as ESS and PSQI [15]. In the 2024 network meta-analysis, oropharyngeal exercises ranked among the most effective interventions for improving daytime sleepiness (ESS) and sleep quality (PSQI) [12].

#### **4.3. Respiratory muscle training (IMT/EMST) and respiratory physiotherapy**

Respiratory muscle training includes inspiratory muscle training (IMT/IMST) and expiratory muscle strength training (EMST) protocols. A 2023 meta-analysis reported that IMT may reduce systolic and diastolic blood pressure and improve sleep quality and daytime sleepiness, whereas effects on AHI were inconsistent [17]. A 2024 systematic review/meta-analysis similarly noted potential improvements in some patient-centered outcomes but emphasized uncertainty regarding AHI effects [18].

A pilot randomized trial suggested that inspiratory muscle strength training (IMST) may reduce blood pressure and sympathetic activity in older adults with OSA [19]. For EMST, a double-blind RCT in individuals with severe OSA treated with non-invasive mechanical ventilation reported improvements in disease severity and symptoms, with potentially greater benefits at higher intensity [20]. A more recent double-blind RCT suggested EMST may reduce systemic inflammation and oxidative stress markers [21].

#### 4.4. Combined programs and adjunct use with CPAP

Combining respiratory rehabilitation and oropharyngeal exercises with CPAP may provide additional benefits in selected outcomes. For example, an individualized 6-week pulmonary rehabilitation plus oropharyngeal exercise program added to CPAP was associated with improvements in anthropometric measures and lung function compared with CPAP alone [16]. These findings support the potential of exercise and physiotherapy to enhance overall clinical benefit and possibly support CPAP adherence and cardiometabolic health [7,16].

##### Evidence summary tables

Intervention	Source	Sample / Duration	Main findings (summary)
Exercise training	Iftikhar et al., 2014 (meta-analysis) [9]	5 studies, 6 cohorts; 129 participants	Mean AHI reduction $-6.27$ events/h; sleep efficiency $\uparrow$ ; Epworth sleepiness score decreased.
Exercise training	Aiello et al., 2016 (systematic review/meta-analysis) [10]	8 studies; 182 participants	Exercise improved AHI and ESS.
Aerobic exercise and combined exercise	Tang et al., 2024 (network meta-analysis) [12]	24 studies; 956 participants	Aerobic and combined exercise improved AHI; combined exercise ranked highest for AHI improvement.
Aerobic exercise program	Kline et al., 2011 (RCT) [11]	12 weeks; sedentary overweight/obese adults	Clinically meaningful reduction in AHI; effect may not be explained by weight loss alone.

Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises)	Guimarães et al., 2009 (RCT) [13]	3 months; moderate OSA	Significant improvement in OSA severity and symptoms.
Myofunctional therapy	Rueda et al., 2020 (Cochrane review) [14]	Systematic review; multiple RCTs	Possible improvements in AHI and symptoms; certainty limited by heterogeneity.
Respiratory muscle therapies (OMT + RMT)	Hsu et al., 2020 (meta-analysis) [15]	Multiple RCTs	AHI reduced by $\approx -7.6$ events/h; PSQI and selected symptom measures improved.
Inspiratory muscle training (IMT)	Chen et al., 2023 (meta-analysis) [17]	7 RCTs; 160 participants	SBP $\approx -10.8$ mmHg and DBP $\approx -4.6$ mmHg; ESS/PSQI may improve; AHI effect uncertain.
Respiratory muscle training	Silva de Sousa et al., 2024 (systematic review/meta-analysis) [18]	13 RCTs	IMT may improve some patient-centered outcomes; AHI effects inconsistent.
Expiratory muscle strength training (EMST)	Erturk et al., 2023 (double-blind RCT) [20]	8 weeks; severe OSA (on NIMV)	Improvements in AHI, sleep quality, and symptoms; higher intensity may yield larger effects.
EMST	Erturk et al., 2024 (double-blind RCT) [21]	Moderate OSA; males	Reductions in systemic inflammation and oxidative stress markers.

Pulmonary rehabilitation + OMT (adjunct to CPAP)	Neumannova et al., 2018 (RCT) [16]	6 weeks; CPAP vs CPAP+PR	Additional improvements in anthropometry and lung function when PR was added to CPAP.
--	------------------------------------	--------------------------	---

**Table 2.** Selected evidence summary of respiratory physiotherapy and exercise-based interventions in OSA.

## 5. Discussion

Current evidence supports a primarily adjunct role for exercise and respiratory physiotherapy in OSA management. Across studies, exercise training is associated with modest but clinically meaningful reductions in AHI and improvements in daytime sleepiness and sleep efficiency [9–12]. The high ranking of combined (aerobic + resistance) exercise for AHI improvement [12] may reflect the combined effects of enhanced cardiorespiratory fitness, strength gains, and metabolic benefits.

Myofunctional therapy directly targets upper airway neuromuscular control and may have a more pronounced effect on symptoms and AHI, particularly in mild-to-moderate OSA [13,14]. However, evidence is limited by heterogeneity in protocols, suboptimal adherence measurement, and scarce long-term sustainability data [14,18].

In respiratory muscle training, IMT may provide clinically relevant benefits for blood pressure and symptoms [17,19], whereas its effect on AHI remains uncertain. More recent RCTs on EMST suggest improvements in AHI and inflammatory/oxidative stress markers [20,21], but sample sizes are still limited, and intervention dose and concomitant CPAP/NIMV use may influence generalizability [18,20].

In clinical practice, the most reasonable approach is to position exercise and physiotherapy as evidence-based adjuncts rather than replacements for high-evidence treatments such as CPAP—especially in moderate-to-severe disease. These strategies may be particularly valuable when CPAP adherence is low, cardiometabolic risk is high, or patients are motivated for lifestyle change [3,5–7].

## **6. Practical recommendations for clinical implementation**

The following suggestions are offered as a pragmatic framework based on published protocols and general principles of exercise and rehabilitation; individualized prescription should be guided by clinical assessment:

### **6.1. Exercise training**

- Duration: At least 8–12 weeks (many RCTs use this range) [11].
- Content:  $\geq 3$  days/week of moderate-intensity aerobic exercise  $\pm$  2 days/week of resistance training; HIIT formats may be considered in appropriate patients [10–12].
- Monitoring: Adherence, cardiovascular safety, and key symptoms (ESS, PSQI) should be monitored regularly.

### **6.2. Myofunctional therapy**

- Program: Daily exercises targeting the tongue, soft palate, and oropharyngeal muscles, typically for  $\geq 2$ –3 months [13,14].
- Adherence: Effectiveness is highly dependent on correct technique and regular practice.

### **6.3. Respiratory muscle training (IMT/EMST)**

- IMT: Potential benefits for blood pressure and symptoms; effect on AHI may remain uncertain [17–19].
- EMST: Recent RCTs suggest improvements in AHI and biomarkers, but protocols remain heterogeneous [20,21].

### **6.4. Combination and integration**

- In CPAP users, exercise and rehabilitation programs may support treatment success by improving anthropometry and functional capacity [16].

## **7. Conclusion**

Respiratory physiotherapy and exercise-based interventions are evidence-based adjunct strategies in OSA management. Available data suggest that structured exercise training (particularly combined programs) improves AHI and symptoms, myofunctional therapy may yield notable benefits in mild-to-moderate OSA, and respiratory muscle training appears promising—

especially for blood pressure and selected patient-centered outcomes [9–21]. Future research should standardize intervention dose, objectively measure adherence, and focus on long-term clinical outcomes and additive effects with CPAP or oral appliances [12,18].

## **Appendices**

### **Appendix 1. Example PubMed/MEDLINE search strategy**

1) ("Sleep Apnea, Obstructive"[MeSH] OR "obstructive sleep apnea" OR OSA OR OSAS OR OSAHS)

2) (exercise OR "exercise training" OR "physical activity" OR rehabilitation OR "pulmonary rehabilitation" OR physiotherapy OR "respiratory physiotherapy" OR "breathing exercise\*" OR "respiratory muscle training" OR IMT OR "inspiratory muscle training" OR IMST OR EMST OR "expiratory muscle strength training" OR "myofunctional therapy" OR "oropharyngeal exercise\*" OR "orofacial exercise\*" OR "tongue exercise\*")

3) #1 AND #2

Note: A study-design filter is not mandatory for systematic reviews; however, if focusing only on RCTs, filters such as randomized controlled trial[pt] can be added.

### **Appendix 2. Suggested data extraction form (fields)**

- Study identification: author, year, country, design
- Sample: n, age, sex, OSA severity (AHI/REI), BMI, comorbidities
- Intervention: type (exercise/OMT/IMT/EMST), dose (frequency–intensity–time), duration, provider, follow-up
- Comparator: standard care/sham/CPAP, etc.
- Outcomes: AHI/REI, ODI, T90, ESS, PSQI, QoL scales, blood pressure, etc.
- Results: effect size, confidence interval, clinical relevance
- Risk of bias: RoB2/ROBINS-I results
- Notes: adverse events, adherence measures, funding sources

### **Appendix 3. Reporting checklist**

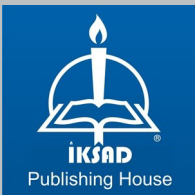
For systematic review reporting, use of the PRISMA 2020 checklist (27 items) and flow diagram is recommended [8].

## References

1. Sak ZHA. Effects of respiratory physiotherapy and exercise on obstructive sleep apnea: a systematic review. MEETCON-Medicine International Congress of Medical and Health Sciences; January 23–24, 2026; Şanlıurfa, Turkey. Congress abstract.
2. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
3. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343. doi:10.5664/jcsm.7640.
4. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506.
5. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: European Respiratory Society guideline. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210200. doi:10.1183/16000617.0200-2021.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s (NG202). 2021 (updates may exist).
7. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):e70-e87. doi:10.1164/rccm.201807-1326ST.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
9. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-184. PMID:24077936.
10. Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam A, Mookadam F. Effect of exercise training on sleep apnea: a systematic review and

- meta-analysis. *Respir Med.* 2016;116:85-92. doi:10.1016/j.rmed.2016.05.015.
11. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011;34(12):1631-1640. PMID:22131599.
  12. Tang R, et al. Effectiveness of different types of exercises in improving obstructive sleep apnea: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med.* 2024. PMID:39476608.
  13. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):962-966. doi:10.1164/rccm.200806-981OC.
  14. Rueda JR, Mugueta-Aguinaga I, Vilaró J, Rueda-Etxebarria M. Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD013449. doi:10.1002/14651858.CD013449.pub2.
  15. Hsu B, Emperumal CP, Grbach VX, Padilla M, Enciso R. Effects of respiratory muscle therapy on obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(5):785-801. doi:10.5664/jcsm.8318.
  16. Neumannova K, Hobzova M, Sova M, et al. Pulmonary rehabilitation and oropharyngeal exercises as an adjunct therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Med.* 2018;52:92-97. doi:10.1016/j.sleep.2018.03.022.
  17. Chen TA, Mao H, Huang Y, et al. Effects of inspiratory muscle training on blood pressure- and sleep-related outcomes in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2023. doi:10.1007/s11325-022-02773-1. PMID:36576599.
  18. Silva de Sousa A, Pereira da Rocha A, Brandao Tavares DR, et al. Respiratory muscle training for obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2024;33(3):e13941. doi:10.1111/jsr.13941.
  19. Ramos-Barrera GE, DeLucia CM, Bailey EF. Inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and sympathetic activity in older adults

- with OSA: a randomized controlled pilot trial. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(3):449-458. doi:10.1152/japplphysiol.00024.2020.
20. Erturk N, Ozdilekcan C, Ozcakil O, et al. High- and low-intensity expiratory muscle strength training in individuals with severe obstructive sleep apnea treated with non-invasive mechanical ventilation: a double-blind randomized controlled trial. *Heart Lung*. 2023;60:240-247. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.06.011.
21. Erturk N, et al. Expiratory muscle strength training reduces systemic inflammation and oxidative stress in males with obstructive sleep apnea: a double-blind randomized controlled trial. *Sleep*. 2024;47(12):zsae221. doi:10.1093/sleep/zsae221.



**ISBN: 978-625-378-627-4**