



SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

MAYIS 2021

CİLT 4

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLIOĞLU
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ

YAZARLAR

MELİS OYA ATEŞ
ZELİHA UĞUR AYDIN
MELİSA USUL
MERVE SEVİM
AYŞE GÜNEŞ BAYIR
MUSA ACARTÜRK
AHMET TUĞRUL ERUYAR
EMRE ÖZCAN

SEMA NUR ÖZER
NUREVŞAN GÖKYAR
TÜLAY ERSARI
FATİH TAŞKESEN
ÇAĞLAR MACİT
AHU SOYOCAK
HATİCE NUR HALİPÇİ TOPSAKAL
FATMA KÖKSAL ÇAKIRLAR

GAMZE NALCI
FUAD SADIQLI
HÜLYA YENİ BAYRAKTAR
GUPSE TURAN
NAZLI DİZEN NAMDAR
ŞEYHMUS BAKIR

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • PROF. DR. CEM EVEREKLİÖĞLU
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ
Birinci Basım / First Edition • © Mayıs 2021
ISBN • 978-625-7411-83-7

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.

Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler

Mayıs 2021

Cilt 4

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLIOĞLU¹

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ²

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye,
evereklioglu@erciyes.edu.tr

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
duygugulmez@erciyes.edu.tr

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 54

ENDODONTİDE KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI
TOMOĞRAFI (KİBT) KULLANIMI

Melis Oya ATEŞ, Zeliha Uğur AYDIN 1

BÖLÜM 55

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI
BESLENMENİN ETKİSİ

Melisa USUL, Merve SEVİM, Ayşe GÜNEŞ BAYIR 19

BÖLÜM 56

DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER

Musa ACARTÜRK..... 49

BÖLÜM 57

GASTROİNTESTİNAL STROMAL
TÜMÖR (GİST) LERE GENEL BAKIŞ

Ahmet Tuğrul ERUYAR, Emre ÖZCAN 61

BÖLÜM 58

KEMOTERAPİ HASTALARININ BESLENMESİ VE
İLAÇ-BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Sema Nur ÖZER, Nurevşan GÖKYAR,
Tülay ERSARİ, Ayşe GÜNEŞ BAYIR 87

BÖLÜM 59

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİ

Fatih TAŞKESEN 121

BÖLÜM 60

DEPRESYON TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLERİN YERİ

Çağlar MACİT 137

BÖLÜM 61

EPIGENETİK MEKANİZMALAR İLE KORONAVİRÜS 19
(COVID-19) HASTALIĞININ İLİŞKİSİ

Ahu SOYCAK 155

BÖLÜM 62

ENTEROBACTERİACEAE ÜYELERİNDEN ESCHERİCHİA
COLİ' NİN HIZLI TEŞHİSİ İÇİN DNA APTAMERLERİNİN
KULLANIMI

Hatice Nur HALİPÇİ TOPSAKAL, Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR .. 175

BÖLÜM 63

DENTAL PULPADA YAŞAM DÖNGÜSÜ

Gamze NALCI, Fuad SADIQLI 193

BÖLÜM 64

LARİNGEAL KARSİNOMLARIN HİSTOPATOLOJİSİ,
SINIFLANDIRMA VE EVRELEME PRENSİPLERİ

Hülya Yeni BAYRAKTAR, Gupse TURAN 213

BÖLÜM 65

DERMATOLOJİK HASTALIKLARIN BESLENME İLE İLİŞKİSİ

Nazlı Dizen NAMDAR 239

BÖLÜM 66

DEFANSİF TIP UYGULAMALARI,
NEDEN VE SONUÇLARI

Şeyhmus BAKIR 257

Bölüm 54

ENDODONTİDE KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (KİBT) KULLANIMI

Melis Oya ATEŞ¹

Zeliha Uğur AYDIN²

1 Arş. Gör. , Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı melisoyaates@hotmail.com 0000-0001-6478-3479

2 Doç. Dr. , Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı zlhugur@gmail.com 0000-0002-1773-9114

1. GİRİŞ

Endodontik prosedürlerin güvenilir yönetimi için yeterli klinik ve radyolojik teşhis değerlendirmesi gereklidir. Doğru tanı koymak için klinik muayene bulgularıyla eşleşen ayrıntılı tanısall görüntüleme bulgularına ihtiyaç vardır (**Krug et al., 2019**). Bu sebeple endodontik problemlerin tanı ve yönetiminde en önemli aşamalardan biri radyografik inceleme olarak kabul görmektedir. Periapikal radyografi, periapikal lezyonların varlığını, yerini ve boyutunu tespit etmek için endodonti alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (**Patel, Kanagasingam, & Mannocci, 2010**).

Geleneksel 2D periapikal radyografiler, klinisyenlere uygun maliyetli ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağladıkları için günümüzde endodonti alanında periapikal patolojinin değerlendirilmesinde hala baskın bir rol oynamaktadır. Ancak periapikal radyografilerin anatomik gürültü (**Bender & Seltzer, 1961**), görüntülerin iki boyutla sahip olması (**Brynnolf, 1967**) ve spongiöz kemikle sınırlı periapikal lezyonların doğru tespitini engelleyebilecek çeşitli derecelerde geometrik distorsiyon (**Forsberg & Halse, 1994**) gibi sınırlamaları mevcuttur. Endodontide başarı, obtüre edilmiş kanallara komşu periapikal kemiğin iyileşmesiyle değerlendirilmektedir. Goldman ve ark. (**Goldman, Pearson, & Darzenta, 1972**), periapikal lezyonların iyileşmesini 2D periapikal radyografiler kullanarak değerlendirirken, altı araştırmacı arasında sadece % 47 oranında uzlaşma olduğunu rapor etti. Goldman ve ark. ayrıca (**Goldman, Pearson, & Darzenta, 1974**), aynı incelemecilerin aynı radyografileri iki farklı zamanda değerlendirdiklerinde, iki değerlendirme arasında yalnızca % 19 - % 80 uyum sağladıklarını bildirdi.

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)'nin endodontide belki de en önemli avantajı ağız içi, panoramik ve sefalometrik görüntülerin gösteremeyeceği anatomik özellikleri 3D olarak göstermesidir (**Brito-Júnior, Quintino, Camilo, Normanha, & Faria-e-Silva, 2010**). KIBT, periapikal radyografilere göre daha düşük uzaysal çözünürlük sağlamasına rağmen, üç boyutlu yapıların gösterilmesi ile bu dezavantajı telafi etmektedir.

KIBT'nin geleneksel yöntemlere göre daha fazla endodontik radyografik bulgu ortaya çıkardığı defalarca farklı çalışmalarda bildirilmiştir (**Abella et al., 2012; Cheung, Wei, & McGrath, 2013; Christiansen, Kirkevang, Gottfredsen, & Wenzel, 2009; Estrela, Bueno, Leles, Azevedo, & Azevedo, 2008; Lofthag-Hansen, Huuonen, Gröndahl, & Gröndahl, 2007; Low, Dula, Bürgin, & von Arx, 2008; Moura, Guedes, De Alencar, Azevedo, & Estrela, 2009; Ordinola-Zapata et al., 2011; Patel, Wilson, Dawood, & Mannocci, 2012; Pigg, List, Petersson, Lindh, & Petersson, 2011**). Esas olarak in vitro çalışmalara dayanan literatürde, KIBT'nin

apikal periodontitis, kök kırıkları ve kök rezorpsiyonlarını tespit etmede periapikal radyografilere göre daha yüksek doğruluğu olan bir yöntem olduğu hipotezini desteklemektedir (Avsever et al., 2014; Bernardes et al., 2012; D'Addazio et al., 2011; de Paula-Silva, Wu, Leonardo, da Silva, & Wesselink, 2009; Edlund, Nair, & Nair, 2011; Hassan, Metska, Ozok, van der Stelt, & Wesselink, 2009, 2010; Metska, Aartman, Wesselink, & Özok, 2012; Patel, Dawood, Mannocci, Wilson, & Pitt Ford, 2009; Stavropoulos & Wenzel, 2007; Tsai, Torabinejad, Rice, & Azevedo, 2012).

KIBT endodontik tanıda, köklerin ve kök kanallarının görüntülenmesini kolaylaştırır ve hatta bazı durumlarda ilgi alanındaki lateral kanallar, kanal kurvatürü, apikal dallanmalar, pulpa taşları, obliterasyonlar, kök kırıkları ve kemik defektleri gibi incelenmesi son derece zor olan anatomik yapıları göstermektedir (Jeger, Janner, Bornstein, & Lussi, 2012; Liang et al., 2014; Low et al., 2008; Metska et al., 2014; Park, Kim, Park, Kim, & Ko, 2013; Weber, Stratz, Fleiner, Schulze, & Hannig, 2015).

Tüm bu avantajları göz önünde bulundurulduğunda, KIBT'nin endodontide kullanımında istikrarlı bir artış olduğu bildirilmektedir (Setzer, Hinckley, Kohli, & Karabucak, 2017). Dişhekimliğinde uluslararası önemli kuruluşların konuyla ilgili yayınladığı durum değerlendirmeleri KIBT'nin yaygın kullanımında önemli rol oynamaktadır (Fayad et al., 2015; Patel et al., 2014).

Klinisyenler, KIBT talep etmeden önce KIBT hakkında temel bilgilere sahip olmalı ve bilgilerini düzenli olarak güncellemelidir (Brown et al., 2014). Radyasyondan korunma ilkelerine uyulmalıdır (Britain, Health, & Commission, 2000; Holroyd & Gulson, 2009; S Patel & K Horner, 2009). Bir KIBT taraması, bir hastanın şüphelenilen endodontik probleminin yönetimine net bir fayda sağlamalıdır. Klinisyen ve hasta arasında kapsamlı bir tartışma yapılmalıdır; ancak o zaman hastanın KIBT prosedürüne girme onayı geçerlilik kazanır. Spesifik endodontik endikasyonlarda, KIBT seçeneği, sınırlı görüş alanı (FOV), yeterli uzaysal çözünürlük ve nispeten düşük radyasyon dozu nedeniyle haklı ve oldukça faydalı olabilmektedir. Hastaya radyasyon dozunun makul olan en düşük (ALARA) seviyesiyle sınırlandırılması, herhangi bir endodontik müdahale için bir zorunluluktur. Güncel bildiriler, KIBT'nin endodontide kullanımına ilişkin uygun karar verme için gerekli temeli sağlamaktadır ("AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update," 2015; Patel et al., 2014).

2. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografik (KIBT) görüntüleme, 2001 yılında Gıda ve İlaç Dairesi onayından sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde

diş hekimliği alanında tanıtıldı (**Chogle et al., 2020**). Günümüzde 3D görüntülemenin gerekli olduğu diş hekimliği alanlarında, KIBT bazı klinisyenler tarafından standart prosedür olarak kabul edilmektedir (**A. Farman, Levato, & Scarfe, 2007; A. G. Farman, 2006; Hayakawa, Sano, Sukovic, Scarfe, & Farman, 2005; Kursaglu, Sukovic, Scarfe, & Farman, 2005; William C Scarfe & Farman, 2007; William C Scarfe, Allan G Farman, & Predag Sukovic, 2006**). Kökeni geleneksel tıbbi bilgisayarlı tomografiye (BT) dayanmaktadır. Bununla birlikte, KIBT birkaç temel yönden farklılık gösterir; farklılıklar dental görüntüleme için uygunluğunu optimize etmektedir (**Durack & Patel, 2012**).

KIBT, bir X-ışını kaynağı ve dedektörün sabitlendiği döner bir cihaz kullanılarak gerçekleştirilir. Farklı bir piramidal veya konik şeklindeki iyonlaştırıcı radyasyon kaynağı, ilgilenilen alanın ortasından, hastanın karşı tarafındaki bir alan X-ışını dedektörüne yönlendirilir. X ışını kaynağı ve dedektör, ilgili alan içinde sabit bir dayanak noktası etrafında döner. Poz dizisi sırasında, en az 180 ° 'lik bir yay içinde FOV'a ait yüzlerce düzlemsel projeksiyon görüntüsü elde edilir. Bu tek dönüşte KIBT, hassas, esasen anında ve doğru 3D radyografik görüntüler sağlar. KIBT pozlaması tüm FOV'u içerdiğinden, görüntü yeniden yapılandırması için yeterli veriyi elde etmek için cihazın yalnızca bir rotasyonel dizisi gereklidir. KIBT, 2D görüntüleme yöntemlerinin yerini almaktan çok, spesifik uygulamalar için tamamlayıcı olmayı hedefleyen bir yöntemdir (**A. Farman et al., 2007; A. G. Farman, 2006; Hayakawa et al., 2005; William C Scarfe & Farman, 2007; William C Scarfe et al., 2006**).

Her biri özel ayarlara (mA, kV, görüntüleme modu, tarama modu, voksel boyutu, FOV) sahip çok çeşitli KIBT birimleri vardır ve bu faktörlerin tümü dental teşhisi etkileyebilecek faktörlerdir. Çalışmalar, daha küçük voksel boyutları (**da Silveira et al., 2013; Kamburoğlu, Murat, Yüksel, Cebeci, & Horasan, 2010; Melo, Bortoluzzi, Abreu, Corrêa, & Corrêa, 2010; Özer, 2011; Wenzel, Haiter-Neto, Frydenberg, & Kirkevang, 2009**) veya FOV (**Avsever et al., 2014**) kullanıldığında tanı için daha yüksek bir doğruluk oranı tanımlamaktadır.

2.1 Görüş Alanı (FOV)

Çok sayıda KIBT ekipman üreticisi vardır ve birçok model mevcuttur. Genel olarak KIBT, "görüş alanı" boyutuna göre büyük, orta ve sınırlı hacimli birimler olarak kategorize edilir. Görüş alanının (FOV) boyutu değişken olabildiğinden KIBT cihazlarını dentoalveolar (FOV <8 cm), maksillomandibular (FOV 8-15 cm), iskelet (FOV 15–21 cm) ve baş ve boyun (FOV > 21 cm) şeklinde 4 alt kategoride kabul eden görüşler de mevcuttur (**Christiansen et al., 2009; Kau et al., 2009; Patel, 2009; Patel, Dawood, Whaites, & Pitt Ford, 2009**).

FOV'un boyutu, KIBT cihazlarının tarama hacmini tanımlar. Bu hacim, dahil edilen anatominin kapsamını belirler. Dedektör boyutuna ve şekline, ışın projeksiyon geometrisine ve ışını birleştirme yeteneğine bağlıdır. Pratik olduğu ölçüde, FOV, ilgilenilen anatominin boyutlarını yalnızca biraz aşmalıdır. Genel olarak, FOV ne kadar küçükse, çalışmayla ilişkili doz o kadar düşük olur. Işın kolimasyonu, ilgilenilen bölgedeki radyasyon maruziyetini sınırlar ve hastalık seviyesine göre optimal bir FOV'un seçilebilmesine yardımcı olur. Daha küçük tarama hacimleri genellikle daha yüksek çözünürlüklü görüntüler üretir. Endodonti, periodontal ligament aralanması gibi küçük değişiklikleri tespit etmeye dayandığından, optimal çözünürlük aranmaktadır (Venskutonis, Plotino, Juodzbals, & Mickevičienė, 2014).

2.2. Dozla İlgili Hususlar

Tehşis için en uygun görüntüleme protokolünün seçilmesi, hastanın etkili radyasyon dozuna “makul şekilde elde edilebilecek kadar düşük” miktarda maruz kalması için her türlü çaba gösterilmeli aynı zamanda ALARA ilkeleriyle tutarlı olmalıdır. Bir KIBT için radyasyon dozu, intraoral radyografiden daha yüksek olduğu için, klinisyenler zaman içinde genel radyasyon dozunu göz önünde bulundurmalıdır. Örneğin, hasta açısından bir KIBT alınması kararı verilirken ‘gelecekte ek görüntüleme prosedürlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldıracak mı?’ sorusuna cevap aranmalıdır. Darbeli bir edinim modu ile bağlantılı olarak mümkün olan en küçük FOV, en küçük vokselle boyutu, en düşük mA ayarı ve en kısa maruz kalma süresinin seçilmesi önerilir (“AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update,” 2015).

KIBT taramalarının etkili dozu, çok kesitli bilgisayarlı tomografik görüntülemeye göre daha düşük olmasına rağmen, yine de periapikal veya panoramik radyografiden önemli ölçüde daha yüksektir (Patel et al., 2015). Ek olarak, endodontik uygulamada KIBT kullanımının yol açabileceği uzun vadeli sağlık riskleri henüz net değildir (Berrington de González et al., 2009; D. Brenner, Elliston, Hall, & Berdon, 2001; D. J. Brenner & Hall, 2007; Fayad et al., 2015; Pearce et al., 2012; Rehani & Berry, 2000). Bu nedenle, endodontik tedaviye yönelik etkili radyasyon dozunu azaltmak için her türlü çaba gösterilmelidir (Fayad et al., 2015).

Radyasyon riskinin anlamlı bir karşılaştırması için radyasyona maruz kalım, Sieverts (Sv) cinsinden ölçülen etkili doza dönüştürülmektedir. Sv, büyük bir birimdir; örneğin maksillofasial görüntülemede 10^{-3} ; mSv veya 10^{-6} ; μ Sv rapor edilmiştir. Spesifik dokularda radyasyon dozu ölçülür, görüş alanındaki o dokunun miktarına göre ayarlanır ve dokunun radyasyon duyarlılığına göre ağırlıklandırılır. Ağırlıklı doku / organ dozları

daha sonra etkili dozu değerlendirmek için toplanır. Geçmişte doğal yolla maruz kalınan radyasyona göre karşılaştırmalar yapılabilmektedir (**W. C. Scarfe, M. D. Levin, D. Gane, & A. G. Farman, 2009**).

Etkili doz ayrıca taranan ağız boşluğunun bölgesine de bağlıdır (**Loubele et al., 2009; Pauwels et al., 2012**). Çenelerin belirli alanları taranırken radyasyona duyarlı dokular (örn. tükürük ve tiroid bezi) ışınlanacaktır. Sadece ilgilenilen bölgenin değil, tüm FOV'un yorumlanması ve rapor edilmesi esastır (**S. Patel & K. Horner, 2009**). Uygun koşullar sağlanarak uzman bir radyologdan radyolojik bir rapor alınmalıdır (**W. C. Scarfe, A. G. Farman, & P. Sukovic, 2006**).

Etkili dozu hesaplamak için kullanılan dokular / organlar, Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) tarafından belirlenir. Başın görüntülenmesi için etkili dozu hesaplamak için kullanılan organlar arasında kemik iliği, tiroid, yemek borusu, deri, kemik yüzeyi, tükürük bezleri, beyin ve “kalan” dokular bulunmaktadır (**Valentin, 2008**). Dijital panoramik radyografiler için yayınlanmış etkili dozlar 5,5 ila 22,0 μSv arasında değişirken (**Ludlow, Davies-Ludlow, & Brooks, 2003**), dijital sefalometrik radyografiler 2,2 ila 3,4 μSv etkili dozlara sahiptir. Bu, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaklaşık 3.000 μSv 'lik (3.0 mSv) arka plan radyasyonundan elde edilen ortalama yıllık etkili dozla karşılaştırılmaktadır (**Gijbels et al., 2004**).

2.3. Görüntü Oluşumu

Görüntü oluşum süreci 2 ana aşamadan oluşur: Edinim ve yeniden yapılandırma ve ardından görüntüleme (**Abramovitch & Rice, 2014; Pauwels, Araki, Siewerdsen, & Thongvigitmanee, 2015**). Veri işlemeyi kolaylaştırmak için, verilerin ayrı bir edinim bilgisayarı tarafından alınmasını ve yeniden yapılandırma için başka bir işlem bilgisayarına (iş istasyonu) aktarılmasını gerektirmektedir. Veri rekonstrüksiyonu genellikle Windows tabanlı platformlarda gerçekleştirilmektedir (**Nasseh & Al-Rawi, 2018**).

3. KIBT'nin Diş Hekimliğinde Uygulama Alanları

KIBT'nin ortaya çıkışı, diş yapısını, maksillofasiyal iskeleti ve anatomik yapıların ilişkisini 3D olarak görselleştirmeyi mümkün kılmaktadır. Diş hekimliği mesleğinde KIBT kullanımı, ekipman üreticilerinin artması ve bu görüntüleme yönteminin artan kabulü nedeniyle katlanarak artmaktadır (**Nasseh & Al-Rawi, 2018**).

Geleneksel 2D periapikal radyografiler, klinisyenlere uygun maliyetli ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağladıkları için günümüzde endodontik alanında periapikal patolojinin değerlendirilmesinde hala baskın bir rol oynamaktadır. KIBT'nin endodontide belki de en önemli

avantajı ağız içi, panoramik ve sefalometrik görüntülerin gösteremeyeceği anatomik özellikleri 3D olarak göstermesidir (**Brito-Júnior et al., 2010; W. C. Scarfe et al., 2009**).

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, geleneksel radyografinin sınırlamalarının üstesinden gelmektedir. Bu nedenle, anatominin karmaşık olduğu endodontide bu görüntüleme sisteminin potansiyel faydaları çok fazladır. Bu avantajlar, KIBT donanımının ve taramalarının maliyetinin ve boyutunun azalmasıyla birleştiğinde, geleneksel BT ile karşılaştırıldığında, son yıllarda diş hekimliği uygulamalarında bu görüntülemenin tercih edilebilirliği artmaktadır (**W. C. Scarfe et al., 2006**).

3.1. KIBT'nin Endodontide Uygulama Endikasyonları

Endodontide KIBT endikasyonları aşağıda sıralanmış maddeleri içermektedir:

- Kök kanal morfolojisinin değerlendirilmesi (en iyi yol kromdan köke uzanan aksiyel kesitlere bakmaktır),
- Periapikal patolojinin 3 boyutlu gösterilmesi,
- Endodontik ve endodontik orijinli olmayan patolojilerin ayırt edilmesi ve değerlendirilmesi,
- Tedavi edilmemiş veya gözden kaçan bir kanalın belirlenmesi,
- Taşkın doldurulmuş kök kanal dolum materyalinin belirlenmesi,
- Dış ve iç kök rezorpsiyonunun analiz edilmesi,

Vertikal ve horizontal kök kırıklarının değerlendirilmesidir (**“AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update,” 2015; William C Scarfe, Martin D Levin, David Gane, & Allan G Farman, 2009**).

Yi ve ark. (**Yi et al., 2017**) eksternal kök rezorpsiyonunu tespit etmede KIBT görüntülemenin ve dijital periapikal radyografinin tanısal doğruluğunu karşılaştırmak için sistematik bir inceleme yapmıştır. Sonuçlara bakıldığında, KIBT görüntülemenin dijital periapikal radyografiden önemli ölçüde daha duyarlı olduğunu rapor edilmiştir, bu da KIBT'nin eksternal kök rezorpsiyonunun varlığını tespit etmek için güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Schloss ve ark. (**Schloss, Sonntag, Kohli, & Setzer, 2017**) tarafından yapılan bir çalışma, KIBT görüntülemenin periapikal lezyonları ve endodontik mikrocerrahiden sonra iyileşmeyi dijital periapikal radyografiden daha kesin olarak değerlendirdiğini bildirmiştir.

Takeshita ve ark. (**Takeshita, Chicarelli, & Iwaki, 2015**), üstün performansı nedeniyle eksternal kök rezorpsiyonu ve vertikal kök kırıklarının tespit edilebilmesi için KIBT ile görüntülemeyi önermiştir.

4. Endodontide KIBT Kullanımının Avantajları

KIBT'nin endodontide belki de en önemli avantajı ağız içi, panoramik ve sefalometrik radyografilerin gösteremeyeceği anatomik özellikleri 3 boyutlu olarak göstermesidir. KIBT birimleri, üç ortogonal düzlemde (eksenel, sagittal ve koronal) karşılıklı ilişkisel görüntüler sağlamak için projeksiyon verilerini yeniden yapılandırır. Ek olarak, KIBT verilerinin yeniden yapılandırılması kişisel bir bilgisayar kullanılarak yerel olarak gerçekleştirildiğinden, veriler gerçek mekansal ilişkilerinde yeniden yerleştirilebilmektedir (W. C. Scarfe et al., 2009).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar (Ee, Fayad, & Johnson, 2014; Mota de Almeida, Knutsson, & Flygare, 2015), preoperatif CBCT görüntülemenin periapikal radyografileriyle karşılaştırıldığında ek bilgi sağladığını ve vakaların % 35-62'sinde tanı ve tedavi planı değişikliklerine yol açtığını belirtmiştir.

KIBT'de X-ışını pulsatil olabileceğinden, hasta genellikle genel tarama süresinin sadece küçük bir kısmı boyunca radyasyona maruz kalır. Ek olarak, X-ışını kaynağı, hastanın ihtiyaçlarına uygun ve ilgili spesifik bir veri hacmi (FOV) üreterek, yalnızca ilgilenilen alan ışınlanacak şekilde paralel hale getirilebilir. FOV ne kadar küçükse, hastaya radyasyon maruziyeti o kadar az olmaktadır (Bartling et al., 2007).

Hacimsel veri setini oluşturan inşa edilmiş hacim elemanlarının yani 'voksellerin' izotropik yapısı nedeniyle, görüntü verileri ortogonal olmayan bölümlere ayrılabilir. Çoğu yazılım, çok düzlemli reformasyonda çeşitli eksenlere sahip olmayan 2D görüntüler sağlar. Bu tür çok düzlemli modlarda, çeşitli teşhis görevleri için belirli anatomik bölgeleri vurgulamak için kullanılabilen eğik, kavisli düzlemsel reform ("simüle edilmiş" distorsiyonsuz panoramik görüntüler sağlar) ve seri transplanar reformu (enine kesitler sağlar) içermektedir. Yakınlaştırma, büyütme, seviye ayarlamaları ve metin veya ok açıklaması dahil geliştirmeler uygulanabilmektedir. İmleçle çalışan ölçüm algoritmaları, klinisyene gerçek zamanlı boyutsal değerlendirme için etkileşimli bir kabiliyet sağlamaktadır. Ekrandaki ölçümlerde ise bozulma ve büyütme yoktur (W. C. Scarfe et al., 2009).

Edinim yüksek çözünürlüklü üç boyutlu hacimsel veriler olarak gerçekleştiğinden ve etkileşimli görüntüler olarak gösterilebildiğinden, KIBT teknolojisi klinisyene dişler arasındaki genellikle maksiller sinüs ve mandibular kanal ve foramen gibi karmaşık ilişkilerin, sınırların, alveol ve çenelerdeki ilişkili patolojinin ve anatomik özelliklerin benzersiz bir görselleştirmesini sağlamaktadır (W. C. Scarfe et al., 2009).

5. KIBT'nin Limitasyonları

Metal restorasyonlar, metal postlar ve kök dolguları ve belirli bir dereceye kadar ilgili bölgeye yakın diş implantları tipik olarak rekonstrükte

görüntülerde artefaktlara neden olmaktadır (**W. C. Scarfe & Farman, 2008**). Bunun yeniden yapılandırılmış görüntüler üzerindeki potansiyel olarak oluşturabileceği zararlı etki, KIBT alınması düşünülmenden önce dikkate alınmalıdır (**Bueno, Estrela, De Figueiredo, & Azevedo, 2011; Soğur, Baksi, & Gröndahl, 2007**).

Endodontide KIBT görüntüleri için optimal çözünürlük her zaman vakaya özgüdür ancak; endodonti çoğu yönüyle küçük yapıların görüntülenmesini içerir. Liedke ve ark. (**Liedke, da Silveira, da Silveira, Dutra, & de Figueiredo, 2009**), eksternal rezorpsiyonunun tespiti için 0,3 mm'lik minimum voksel çözünürlüğü önermişlerdir. Yapılan bir başka ex vivo araştırma (**Bauman, 2009**), izotropik voksel boyutlarının, maksiller birinci daimi molar dişinin mezyobukkal kökündeki ikinci kanalların varlığı veya yokluğunun klinisyenin tespiti üzerindeki etkisini belirlemiştir. Klinisyenler arası güvenilirlik ve mezyobukkal kanalların tespiti, 0.12 mm'lik bir voksel çözünürlüğü ile %93'ten fazla doğrulukla artan çözünürlükle önemli ölçüde artmıştır, ancak doğruluk 0.4 mm çözünürlükle ancak % 60'ın üzerinde rapor edilmiştir. Ortalama boyutu 0.2 mm olan periodontal ligament aralığını içeren diğer hassas durumların (örneğin apikal periodontitisin ilk aşamaları) teşhisi de yüksek çözünürlük gerektirir.

KIBT'nin uzaysal çözünürlüğü mm^{-1} başına yaklaşık 2 çizgi çiftidir (**Yamamoto, Ueno, Seo, & Shinohara, 2003**) ve mm^{-1} başına 15-20 çizgi çifti düzeninde bir uzaysal çözünürlüğe sahip olan geleneksel dental radyografiden daha düşüktür (**A. G. Farman & Farman, 2005**). Ek olarak, KIBT'nin kontrast çözünürlüğü zayıftır (**W. C. Scarfe & Farman, 2008**) ve yüksek kontrast çözünürlüğe sahip olan BT'ye göre daha düşüktür (**Durack & Patel, 2012**).

KIBT ile ilgili American Association of Endodontists ve American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology (**William C Scarfe et al., 2009**) kılavuzlarına göre, tüm radyografik muayeneler bireysel ihtiyaç temelinde gerekçelendirilmeli ve her maruziyet risklerden daha ağır basmalıdır. Böylece hastaya fayda sağlayacak seçim yapılmalıdır. Hastaların röntgen ışınlarına maruz kalması hiçbir durumda “rutin” olarak kabul edilemez ve kesinlikle KIBT önerisi, başlangıçta kapsamlı bir tıbbi anamnez ve klinik muayene alınmadan yapılmamalıdır.

KAYNAKÇA

- AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update. (2015). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 120(4), 508-512. doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.033
- Abella, F., Patel, S., Duran-Sindreu, F., Mercadé, M., Bueno, R., & Roig, M. (2012). Evaluating the periapical status of teeth with irreversible pulpitis by using cone-beam computed tomography scanning and periapical radiographs. *J Endod*, 38(12), 1588-1591. doi: 10.1016/j.joen.2012.09.003
- Abramovitch, K., & Rice, D. D. (2014). Basic principles of cone beam computed tomography. *Dent Clin North Am*, 58(3), 463-484. doi: 10.1016/j.cden.2014.03.002
- Avsever, H., Gunduz, K., Orhan, K., Uzun, I., Ozmen, B., Egrioglu, E., & Midilli, M. (2014). Comparison of intraoral radiography and cone-beam computed tomography for the detection of horizontal root fractures: an in vitro study. *Clin Oral Investig*, 18(1), 285-292. doi: 10.1007/s00784-013-0940-4
- Bartling, S. H., Majdani, O., Gupta, R., Rodt, T., Dullin, C., Fitzgerald, P. F., & Becker, H. (2007). Large scan field, high spatial resolution flat-panel detector based volumetric CT of the whole human skull base and for maxillofacial imaging. *Dentomaxillofac Radiol*, 36(6), 317-327. doi: 10.1259/dmfr/19164138
- Bauman, M. (2009). *The effect of cone beam computed tomography voxel resolution on the detection of canals in the mesiobuccal roots of permanent maxillary first molars*. MS thesis, University of Louisville School of Dentistry, Louisville, Ky, USA.
- Bender, I., & Seltzer, S. (1961). Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. *The Journal of the American Dental Association*, 62(2), 152-160.
- Bernardes, R. A., de Paulo, R. S., Pereira, L. O., Duarte, M. A., Ordinola-Zapata, R., & de Azevedo, J. R. (2012). Comparative study of cone beam computed tomography and intraoral periapical radiographs in diagnosis of lingual-simulated external root resorptions. *Dent Traumatol*, 28(4), 268-272. doi: 10.1111/j.1600-9657.2011.01113.x
- Berrington de González, A., Mahesh, M., Kim, K. P., Bhargavan, M., Lewis, R., Mettler, F., & Land, C. (2009). Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*, 169(22), 2071-2077. doi: 10.1001/archinternmed.2009.440
- Brenner, D., Elliston, C., Hall, E., & Berdon, W. (2001). Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*, 176(2), 289-296. doi: 10.2214/ajr.176.2.1760289
- Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*, 357(22), 2277-2284. doi: 10.1056/NEJMra072149

- Britain, G., Health, & Commission, S. (2000). *The Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2000*: HM Stationery Office.
- Brito-Júnior, M., Quintino, A. F., Camilo, C. C., Normanha, J. A., & Faria-e-Silva, A. L. (2010). Nonsurgical endodontic management using MTA for perforative defect of internal root resorption: report of a long term follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110(6), 784-788. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.07.008
- Brown, J., Jacobs, R., Levring Jäghagen, E., Lindh, C., Baksi, G., Schulze, D., & Schulze, R. (2014). Basic training requirements for the use of dental CBCT by dentists: a position paper prepared by the European Academy of DentoMaxilloFacial Radiology. *Dentomaxillofacial Radiology*, 43(1), 20130291.
- Brynolf, I. (1967). *A Histological and Roentgenological Study of the Periapical Region of Human Upper Incisors I*. Brynolf: Gleerup.
- Bueno, M. R., Estrela, C., De Figueiredo, J. A., & Azevedo, B. C. (2011). Map-reading strategy to diagnose root perforations near metallic intracanal posts by using cone beam computed tomography. *J Endod*, 37(1), 85-90. doi: 10.1016/j.joen.2010.08.006
- Cheung, G. S., Wei, W. L., & McGrath, C. (2013). Agreement between periapical radiographs and cone-beam computed tomography for assessment of periapical status of root filled molar teeth. *Int Endod J*, 46(10), 889-895. doi: 10.1111/iej.12076
- Chogle, S., Zuaitar, M., Sarkis, R., Saadoun, M., Mecham, A., & Zhao, Y. (2020). The Recommendation of Cone-beam Computed Tomography and Its Effect on Endodontic Diagnosis and Treatment Planning. *J Endod*, 46(2), 162-168. doi: 10.1016/j.joen.2019.10.034
- Christiansen, R., Kirkevang, L. L., Gotfredsen, E., & Wenzel, A. (2009). Periapical radiography and cone beam computed tomography for assessment of the periapical bone defect 1 week and 12 months after root-end resection. *Dentomaxillofac Radiol*, 38(8), 531-536. doi: 10.1259/dmfr/63019695
- D'Addazio, P. S., Campos, C. N., Özcan, M., Teixeira, H. G., Passoni, R. M., & Carvalho, A. C. (2011). A comparative study between cone-beam computed tomography and periapical radiographs in the diagnosis of simulated endodontic complications. *Int Endod J*, 44(3), 218-224. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01802.x
- da Silveira, P. F., Vizzotto, M. B., Liedke, G. S., da Silveira, H. L., Montagner, F., & da Silveira, H. E. (2013). Detection of vertical root fractures by conventional radiographic examination and cone beam computed tomography - an in vitro analysis. *Dent Traumatol*, 29(1), 41-46. doi: 10.1111/j.1600-9657.2012.01126.x
- de Paula-Silva, F. W., Wu, M. K., Leonardo, M. R., da Silva, L. A., & Wesselink, P. R. (2009). Accuracy of periapical radiography and cone-beam

- computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard. *J Endod*, 35(7), 1009-1012. doi: 10.1016/j.joen.2009.04.006
- Durack, C., & Patel, S. (2012). Cone beam computed tomography in endodontics. *Braz Dent J*, 23(3), 179-191. doi: 10.1590/s0103-64402012000300001
- Edlund, M., Nair, M. K., & Nair, U. P. (2011). Detection of vertical root fractures by using cone-beam computed tomography: a clinical study. *J Endod*, 37(6), 768-772. doi: 10.1016/j.joen.2011.02.034
- Ee, J., Fayad, M. I., & Johnson, B. R. (2014). Comparison of endodontic diagnosis and treatment planning decisions using cone-beam volumetric tomography versus periapical radiography. *J Endod*, 40(7), 910-916. doi: 10.1016/j.joen.2014.03.002
- Estrela, C., Bueno, M. R., Leles, C. R., Azevedo, B., & Azevedo, J. R. (2008). Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *J Endod*, 34(3), 273-279. doi: 10.1016/j.joen.2007.11.023
- Farman, A., Levato, C., & Scarfe, W. (2007). A primer on cone beam computed tomography. *Inside Dentistry*, 3, 90-92.
- Farman, A. G. (2006). Image guidance: The present future of dental care. *Pract Proced Aesthet Dent*, 18(6), 342-344.
- Farman, A. G., & Farman, T. T. (2005). A comparison of 18 different x-ray detectors currently used in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99(4), 485-489. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.04.002
- Fayad, M. I., Nair, M., Levin, M. D., Benavides, E., Rubinstein, R. A., Barghan, S., . . . Ruprecht, A. (2015). AAE and AAOMR joint position statement: use of cone beam computed tomography in endodontics 2015 update. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 120(4), 508-512.
- Forsberg, J., & Halse, A. (1994). Radiographic simulation of a periapical lesion comparing the paralleling and the bisecting-angle techniques. *Int Endod J*, 27(3), 133-138.
- Gijbels, F., Sanderink, G., Wyatt, J., Van Dam, J., Nowak, B., & Jacobs, R. (2004). Radiation doses of indirect and direct digital cephalometric radiography. *Br Dent J*, 197(3), 149-152.
- Goldman, M., Pearson, A. H., & Darzenta, N. (1972). Endodontic success--who's reading the radiograph? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 33(3), 432-437. doi: 10.1016/0030-4220(72)90473-2
- Goldman, M., Pearson, A. H., & Darzenta, N. (1974). Reliability of radiographic interpretations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 38(2), 287-293. doi: 10.1016/0030-4220(74)90070-x

- Hassan, B., Metska, M. E., Ozok, A. R., van der Stelt, P., & Wesselink, P. R. (2009). Detection of vertical root fractures in endodontically treated teeth by a cone beam computed tomography scan. *J Endod*, 35(5), 719-722. doi: 10.1016/j.joen.2009.01.022
- Hassan, B., Metska, M. E., Ozok, A. R., van der Stelt, P., & Wesselink, P. R. (2010). Comparison of five cone beam computed tomography systems for the detection of vertical root fractures. *J Endod*, 36(1), 126-129. doi: 10.1016/j.joen.2009.09.013
- Hayakawa, Y., Sano, T., Sukovic, P., Scarfe, W., & Farman, A. (2005). Cone beam computed tomography: a paradigm shift for clinical dentistry. *Nippon Dental Review*, 65, 125-132.
- Holroyd, J., & Gulson, A. (2009). The radiation protection implications of the use of cone beam computed tomography (CBCT) in dentistry—what you need to know. *Health Protection Agency, Leeds, UK*.
- Jeger, F. B., Janner, S. F., Bornstein, M. M., & Lussi, A. (2012). Endodontic working length measurement with preexisting cone-beam computed tomography scanning: a prospective, controlled clinical study. *J Endod*, 38(7), 884-888. doi: 10.1016/j.joen.2012.03.024
- Kamburoğlu, K., Murat, S., Yüksel, S. P., Cebeci, A. R., & Horasan, S. (2010). Detection of vertical root fracture using cone-beam computerized tomography: an in vitro assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(2), e74-81. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.09.005
- Kau, C. H., Bozic, M., English, J., Lee, R., Bussa, H., & Ellis, R. K. (2009). Cone-beam computed tomography of the maxillofacial region--an update. *Int J Med Robot*, 5(4), 366-380. doi: 10.1002/rcs.279
- Krug, R., Connert, T., Beinicke, A., Soliman, S., Schubert, A., Kiefner, P., & Sonntag, D. (2019). When and how do endodontic specialists use cone-beam computed tomography? , 45(3), 365-372. doi: 10.1111/aej.12337
- Kursaglu, P., Sukovic, P., Scarfe, W., & Farman, A. (2005). Dental Volumetrik Bilgisayarli Tomografi. *Akademik Dental*, 26, 30-36.
- Liang, Y. H., Jiang, L., Gao, X. J., Shemesh, H., Wesselink, P. R., & Wu, M. K. (2014). Detection and measurement of artificial periapical lesions by cone-beam computed tomography. *Int Endod J*, 47(4), 332-338. doi: 10.1111/iej.12148
- Liedke, G. S., da Silveira, H. E. D., da Silveira, H. L. D., Dutra, V., & de Figueiredo, J. A. P. (2009). Influence of voxel size in the diagnostic ability of cone beam tomography to evaluate simulated external root resorption. *J Endod*, 35(2), 233-235.
- Lofthag-Hansen, S., Huuonen, S., Gröndahl, K., & Gröndahl, H. G. (2007). Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(1), 114-119. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.01.001

- Loubele, M., Bogaerts, R., Van Dijck, E., Pauwels, R., Vanheusden, S., Suetens, P., . . . Jacobs, R. (2009). Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *Eur J Radiol*, 71(3), 461-468. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.06.002
- Low, K. M., Dula, K., Bürgin, W., & von Arx, T. (2008). Comparison of periapical radiography and limited cone-beam tomography in posterior maxillary teeth referred for apical surgery. *J Endod*, 34(5), 557-562. doi: 10.1016/j.joen.2008.02.022
- Ludlow, J., Davies-Ludlow, L., & Brooks, S. (2003). Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: NewTom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofacial Radiology*, 32(4), 229-234.
- Melo, S. L., Bortoluzzi, E. A., Abreu, M., Jr., Corrêa, L. R., & Corrêa, M. (2010). Diagnostic ability of a cone-beam computed tomography scan to assess longitudinal root fractures in prosthetically treated teeth. *J Endod*, 36(11), 1879-1882. doi: 10.1016/j.joen.2010.08.025
- Metska, M. E., Aartman, I. H., Wesselink, P. R., & Özok, A. R. (2012). Detection of vertical root fractures in vivo in endodontically treated teeth by cone-beam computed tomography scans. *J Endod*, 38(10), 1344-1347. doi: 10.1016/j.joen.2012.05.003
- Metska, M. E., Liem, V. M., Parsa, A., Koolstra, J. H., Wesselink, P. R., & Ozok, A. R. (2014). Cone-beam computed tomographic scans in comparison with periapical radiographs for root canal length measurement: an in situ study. *J Endod*, 40(8), 1206-1209. doi: 10.1016/j.joen.2013.12.036
- Mota de Almeida, F. J., Knutsson, K., & Flygare, L. (2015). The impact of cone beam computed tomography on the choice of endodontic diagnosis. *Int Endod J*, 48(6), 564-572. doi: 10.1111/iej.12350
- Moura, M. S., Guedes, O. A., De Alencar, A. H., Azevedo, B. C., & Estrela, C. (2009). Influence of length of root canal obturation on apical periodontitis detected by periapical radiography and cone beam computed tomography. *J Endod*, 35(6), 805-809. doi: 10.1016/j.joen.2009.03.013
- Nasseh, I., & Al-Rawi, W. (2018). Cone Beam Computed Tomography. *Dent Clin North Am*, 62(3), 361-391. doi: 10.1016/j.cden.2018.03.002
- Ordinola-Zapata, R., Bramante, C. M., Duarte, M. H., Ramos Fernandes, L. M., Camargo, E. J., de Moraes, I. G., . . . Garcia, R. B. (2011). The influence of cone-beam computed tomography and periapical radiographic evaluation on the assessment of periapical bone destruction in dog's teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(2), 272-279. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.031
- Özer, S. Y. (2011). Detection of vertical root fractures by using cone beam computed tomography with variable voxel sizes in an in vitro model. *J Endod*, 37(1), 75-79.

- Park, J. B., Kim, N., Park, S., Kim, Y., & Ko, Y. (2013). Evaluation of root anatomy of permanent mandibular premolars and molars in a Korean population with cone-beam computed tomography. *Eur J Dent*, 7(1), 94-101.
- Patel, S. (2009). New dimensions in endodontic imaging: Part 2. Cone beam computed tomography. *Int Endod J*, 42(6), 463-475. doi: 10.1111/j.1365-2591.2008.01531.x
- Patel, S., Dawood, A., Mannocci, F., Wilson, R., & Pitt Ford, T. (2009). Detection of periapical bone defects in human jaws using cone beam computed tomography and intraoral radiography. *Int Endod J*, 42(6), 507-515. doi: 10.1111/j.1365-2591.2008.01538.x
- Patel, S., Dawood, A., Whaites, E., & Pitt Ford, T. (2009). New dimensions in endodontic imaging: part 1. Conventional and alternative radiographic systems. *Int Endod J*, 42(6), 447-462. doi: 10.1111/j.1365-2591.2008.01530.x
- Patel, S., Durack, C., Abella, F., Roig, M., Shemesh, H., Lambrechts, P., & Lemberg, K. (2014). European Society of Endodontology position statement: the use of CBCT in endodontics. *Int Endod J*, 47(6), 502-504. doi: 10.1111/iej.12267
- Patel, S., Durack, C., Abella, F., Shemesh, H., Roig, M., & Lemberg, K. (2015). Cone beam computed tomography in Endodontics - a review. *Int Endod J*, 48(1), 3-15. doi: 10.1111/iej.12270
- Patel, S., & Horner, K. (2009). The use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int Endod J*, 42(9), 755-756.
- Patel, S., & Horner, K. (2009). The use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int Endod J*, 42(9), 755-756. doi: 10.1111/j.1365-2591.2009.01607.x
- Patel, S., Kanagasingam, S., & Mannocci, F. (2010). Cone beam computed tomography (CBCT) in endodontics. *Dent Update*, 37(6), 373-379. doi: 10.12968/denu.2010.37.6.373
- Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., & Mannocci, F. (2012). The detection of periapical pathosis using periapical radiography and cone beam computed tomography - part 1: pre-operative status. *Int Endod J*, 45(8), 702-710. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01989.x
- Pauwels, R., Araki, K., Siewerdsen, J. H., & Thongvigitmanee, S. S. (2015). Technical aspects of dental CBCT: state of the art. *Dentomaxillofac Radiol*, 44(1), 20140224. doi: 10.1259/dmfr.20140224
- Pauwels, R., Beinsberger, J., Collaert, B., Theodorakou, C., Rogers, J., Walker, A., . . . Horner, K. (2012). Effective dose range for dental cone beam computed tomography scanners. *Eur J Radiol*, 81(2), 267-271. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.11.028

- Pearce, M. S., Salotti, J. A., Little, M. P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K. P., . . . Berrington de González, A. (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 380(9840), 499-505. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60815-0
- Pigg, M., List, T., Petersson, K., Lindh, C., & Petersson, A. (2011). Diagnostic yield of conventional radiographic and cone-beam computed tomographic images in patients with atypical odontalgia. *Int Endod J*, 44(12), 1092-1101. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01923.x
- Rehani, M. M., & Berry, M. (2000). Radiation doses in computed tomography. The increasing doses of radiation need to be controlled. *Bmj*, 320(7235), 593-594. doi: 10.1136/bmj.320.7235.593
- Scarfe, W. C., & Farman, A. G. (2007). Cone beam computed tomography: a paradigm shift for clinical dentistry. *Australasian Dental Practice*, 102.
- Scarfe, W. C., & Farman, A. G. (2008). What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am*, 52(4), 707-730, v. doi: 10.1016/j.cden.2008.05.005
- Scarfe, W. C., Farman, A. G., & Sukovic, P. (2006). Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*, 72(1), 75-80.
- Scarfe, W. C., Farman, A. G., & Sukovic, P. (2006). Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Journal-Canadian Dental Association*, 72(1), 75.
- Scarfe, W. C., Levin, M. D., Gane, D., & Farman, A. G. (2009). Use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int J Dent*, 2009.
- Scarfe, W. C., Levin, M. D., Gane, D., & Farman, A. G. (2009). Use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int J Dent*, 2009, 634567. doi: 10.1155/2009/634567
- Schloss, T., Sonntag, D., Kohli, M. R., & Setzer, F. C. (2017). A Comparison of 2- and 3-dimensional Healing Assessment after Endodontic Surgery Using Cone-beam Computed Tomographic Volumes or Periapical Radiographs. *J Endod*, 43(7), 1072-1079. doi: 10.1016/j.joen.2017.02.007
- Setzer, F. C., Hinckley, N., Kohli, M. R., & Karabucak, B. (2017). A Survey of Cone-beam Computed Tomographic Use among Endodontic Practitioners in the United States. *J Endod*, 43(5), 699-704. doi: 10.1016/j.joen.2016.12.021
- Soğur, E., Baksi, B. G., & Gröndahl, H. G. (2007). Imaging of root canal fillings: a comparison of subjective image quality between limited cone-beam CT, storage phosphor and film radiography. *Int Endod J*, 40(3), 179-185. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01204.x

- Stavropoulos, A., & Wenzel, A. (2007). Accuracy of cone beam dental CT, intraoral digital and conventional film radiography for the detection of periapical lesions. An ex vivo study in pig jaws. *Clin Oral Investig*, 11(1), 101-106. doi: 10.1007/s00784-006-0078-8
- Takeshita, W. M., Chicarelli, M., & Iwaki, L. C. (2015). Comparison of diagnostic accuracy of root perforation, external resorption and fractures using cone-beam computed tomography, panoramic radiography and conventional & digital periapical radiography. *Indian J Dent Res*, 26(6), 619-626. doi: 10.4103/0970-9290.176927
- Tsai, P., Torabinejad, M., Rice, D., & Azevedo, B. (2012). Accuracy of cone-beam computed tomography and periapical radiography in detecting small periapical lesions. *J Endod*, 38(7), 965-970. doi: 10.1016/j.joen.2012.03.001
- Valentin, J. (2008). *The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection*: Elsevier.
- Venskutonis, T., Plotino, G., Juodzbalsys, G., & Mickevičienė, L. (2014). The importance of cone-beam computed tomography in the management of endodontic problems: a review of the literature. *J Endod*, 40(12), 1895-1901. doi: 10.1016/j.joen.2014.05.009
- Weber, M. T., Stratz, N., Fleiner, J., Schulze, D., & Hannig, C. (2015). Possibilities and limits of imaging endodontic structures with CBCT. *Swiss Dent J*, 125(3), 293-311.
- Wenzel, A., Haiter-Neto, F., Frydenberg, M., & Kirkevang, L. L. (2009). Variable-resolution cone-beam computerized tomography with enhancement filtration compared with intraoral photostimulable phosphor radiography in detection of transverse root fractures in an in vitro model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108(6), 939-945. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.07.041
- Yamamoto, K., Ueno, K., Seo, K., & Shinohara, D. (2003). Development of dento-maxillofacial cone beam X-ray computed tomography system. *Orthod Craniofac Res*, 6 Suppl 1, 160-162. doi: 10.1034/j.1600-0544.2003.249.x
- Yi, J., Sun, Y., Li, Y., Li, C., Li, X., & Zhao, Z. (2017). Cone-beam computed tomography versus periapical radiograph for diagnosing external root resorption: A systematic review and meta-analysis. *Angle Orthod*, 87(2), 328-337. doi: 10.2319/061916-481.1

Bölüm 55

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI BESLENMENİN ETKİSİ

Melisa USUL¹

Merve SEVİM²

Ayşe GÜNEŞ BAYIR³

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-mail: melisa_usul.1999@icloud.com;
ORCID ID: 0000-0002-4520-4125

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-mail: dyt.mervesevim@hotmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-3208-1397

3 Doç. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-mail: agunes@bezmialem.edu.tr;
ORCID ID: 0000-0002-9993-7850

KISALTMALAR

ESPEN; Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği

PCR; Protein katabolizma oranı

BMI; Beden kütle indeksi

MAMC; Orta kol kas çevresi

SGA; Subjektif global değerlendirme

HG; El kavrama

PEM; Protein-enerji malnütrisyonu

TSF; Triceps deri kıvrımı

MAMC; Orta-kol kası çevresi

TPN; Total parenteral beslenme

TF; Tüple beslenme

EEN; Erken Enteral Beslenme

LDL; Düşük yoğunluklu lipoproteinler

HDL; Yüksek yoğunluklu lipoproteinler

LTx; Akciğer nakli

NODAT; Transplantasyondan sonra yeni başlayan diyabet

KF; Kistik Fibroz

RDA; Önerilen diyet ödeneği

AI; Yeterli alım

MAO; Monoamin oksidaz

KCAL; Kilokalori

Kg; Kilogram

Mg; Miligram

G; Gram

CHO; Karbonhidrat

Ca; Kalsiyum

P; Fosfor

mmHg; Milimetre civa

MCT; Orta zincirli yağ asitleri

PEJ; Perkütan endoskopik jejunostomi

FDA; Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi

1.GENEL BİLGİLER

Organ nakli, bir organın donörden alınıp alıcıya transfer edilmesi işlemidir (Rosen ve diğerleri, 2020). Vücuttaki görevini yerine getiremeyen bir organın ölümcül ve geri döndürülemez durumda olduğunda yani organ yetmezliğinde transplantasyon en etkili tedavidir (Grinyó,2013). Organ nakli, yirminci yüzyıl tıbbının mucizesi olarak kabul görülmektedir. Çünkü ölümcül ve geri döndürülemez organ yetmezliğinde en iyi tedavi yöntemidir. Organ nakli bekleyen alıcı sayısı her geçen gün artmakta olup verici sayısı bu artışı karşılayamamaktadır (Akış ve diğerleri, 2008). Organ nakli, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. En yaygın olarak nakledilen katı organ böbrek olup son dönem böbrek hastalığının rehabilitasyonu için en uygun yöntemken, karaciğer, kalp ve akciğer nakilleri sadece oldukça rehabilite edici değil, aynı zamanda hayat kurtaran, geri dönüşü olmayan hastalıkları tedavi etmek için vazgeçilmez bir yöntemdir (Rosen ve diğerleri, 2020; Grinyó, 2013). Pankreas ve bağırsak nakli de yapılıyor olsa da ne yazık ki daha az yaygındır (Rosen ve diğerleri, 2020). Nakil kayıtları, böbrek ve kalp nakli olmuş hastaların 40 yılı aşan uzun vadeli sağ kalım verileri ile dünya çapında kaydedilmiş 1 milyondan fazla katı organ naklinin olduğunu rapor etmektedir (Ward, 2009). Kronik iltihaplı hastalıklarla mücadele de diyet ve beslenme hızla önem kazanmaktadır (Zeltzer ve diğerleri, 2015). Bu olgu, diyet ve beslenmenin transplantasyon alanında da etkin role sahip olacağını düşündürmektedir. Optimal bir beslenme, daha iyi nakil sonrası sonuçlar ve hayatta kalma ile bağlantılıdır (Jomphe ve diğerleri, 2018). Büyük cerrahi operasyon geçiren hastalarda kötü beslenme durumu, ameliyat sonrası morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olduğu saptanmıştır (Finlay ve diğerleri, 2017). Bu durum çift yönlü ok gibidir çünkü son zamanlarda yapılan diğer çalışmalar, uygulanan cerrahinin beslenme desteğine yanıt etkilediğini ve aynı zamanda hastalarda perioperatif rutinlerin çoğunun, postoperatif dönemde uygulanan farklı beslenme tedavilerinin ne kadar iyi tolere edildiği üzerinde de önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Weimann ve diğerleri, 2006). Organ nakli alıcılarına beslenme desteği sağlamak oldukça zordur (Hasse, 2001). Çünkü organ nakli adayları organ yetmezliğine bağlı semptomlar nedeniyle yetersiz beslenirler ve sıklıkla beslenme anormallikleri yaşarlar. Bu nedenle; cerrahi operasyon geçiren hastalarda uygun beslenme desteğini planlayabilmek için yaralanmayla birlikte vücut metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri anlamak gereklidir (Weimann ve diğerleri, 2006). Nakil sonrası diyet ve beslenme alıcının kayıp enerji depolarını doldurmaya ve metabolik talepleri desteklemeye yardımcı olmaktadır. Çünkü, nakil sonrası metabolik ihtiyaçlar normal seviyenin üstündedir (Zeltzer ve diğerleri, 2015). Organ

Transplantasyonu dahil cerrahide beslenme yönetimi, Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) kılavuzlarında iyi tanımlanmıştır (Weimann ve diğerleri, 2006). Bu çalışmada, nakil öncesi ve sonrası uzun dönemde diyet ve beslenme durumları ve bu alandaki çalışmalar incelenip organ naklinde uzun vadeli diyetin önemi incelenecektir.

2.ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ

Çoklu organ yetmezliği, kalp ve damar sisteminin fonksiyon bozukluğu sebebiyle yoğun kan dolaşımı yetersizliği, komplikasyonlu cerrahi işlem, şiddetli çoklu sistem travması, ciddi ve yaygın inflamatuvar süreçler sonucunda oluşmaktadır (Baue, 1991). Ciddi pankreas iltihabı ve sepsis de dahil olmak üzere çeşitli akut olaylarla indüklenen iki veya daha fazla organda veya organ sisteminde fonksiyon bozukluğu gelişmesi ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Sepsis, vücutta mevcut olan herhangi bir enflamasyona karşı oluşan ciddi ve yoğun inflamatuvar yanıtıdır (Topeli, 2001). Ağır sepsis, yatan hastaların yaklaşık olarak %1'inde görülen, gerekli tedavi uygulansa bile mortalite oranı çokça yüksek olan ve birden fazla organ yetmezliğinin gelişmesine sebep olabilecek derin metabolik değişiklikler üreten bir durumdur (Baue, 1991; Topeli, 2001). Sepsis olan hastalarda görülen ölümlerin en önemli nedeni çoklu organ yetmezliğidir (Sungur, 2005). Çoklu organ yetmezliği, oldukça kompleks, maliyeti yüksek, morbidite ve mortalite görülme sıklığı oldukça yüksek olup bu hastalara bakım oldukça zordur (Baue, 1991). Bu sebeple, çoklu organ yetmezliğinin oluşmasını önlemek ve dahil olan organ sayısını azaltmaya çalışmak en iyi çözüm olacaktır. Organ yetmezliğinde aktif ve başarılı bir mücadele sepsis tedavisinin en önemli parçasından biridir (Sungur, 2005). Çoklu organ yetmezliğinde sebep ne olursa olsun fonksiyonu bozulan organ veya sistemlerin sayısı ile orantılı olarak yüksek bir ölüm riski görülmektedir (Baue, 1991).

3.TRANSPLANTASYON

Organ ve doku nakli(transplantasyon); vücuttaki görevini yerine getiremeyen bir organın-dokunun yerine aynı görevi yapacak organın-dokunun bir kişiden (donör) alınıp başka bir kişiye (alıcıya) nakledilmesi işlemidir (Rosen ve diğerleri, 2020). Bir kişinin hayatta iken kendi iradesi ile tıbben yaşamı sona erdikten sonra doku ve organlarının başka hastaların tedavileri amacı için kullanılmasına onay verip bunu belgelendirmesine organ-doku bağıışı denilmektedir (Akış ve diğerleri., 2008). Ülkemizde nakli yapılan organlar; böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas, ince bağırsak, nakli yapılan dokular ise; kemik, kemik iliği, kornea, kalp kapağı olarak sayılmaktadır. Organ bağıışıyla ilgili toplumun bilinçli olması, nakil klinik uygulamaların en iyi şekilde uygulanması ve farklı sağlık bakım sistemlerinin en iyi şekilde sunulması gibi taahhütler, katı organ

nakli alıcılarının klinik durumlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Grinyó, 2013). Transplantasyon tıpta oldukça eşsiz bir öneme sahiptir (Elmas, 2016). Solid organ naklinin klinik önemi, nakil popülasyonunun hasta sağ kalımı, komorbiditenin azalması ve küresel yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine göre değerlendirilebilir (Grinyó, 2013). Organ nakli ve bağışıklık sistemini stimüle edici alanlarda görülen tıbbi gelişmelerle birlikte nakil sayısı artmaktadır (Boudi, 2020).

4.TRANSPLANTASYONDA BESLENMENİN ÖNEMİ

Beslenme, insan vücudunun fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ve gelişmesinde anahtar rol oynamaktadır (Lerret ve diğerleri, 2019). Özellikle organ naklinde beslenme durumu, oldukça önemli bir etkidir (Jomphe ve diğerleri, 2018). Transplantasyon alanında yapılan çalışmalar ne yazık ki, yalnızca nakil sonrası reddin üstesinden gelme, nakli yapılan organa toleransı arttırma ve immün sistemi baskılamaya ve iyileştirilmeye odaklanmıştır (Ward, 2009). Ancak bu çalışmalarda uzun süreli beslenme ve metabolik komplikasyonları iyileştirmeye yönelik araştırmalar eksiktir. Bu alanda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır çünkü organ nakli adaylarına tıbbi beslenme desteği uygulamak oldukça karmaşıktır (Hasse, 2001). Peri-operatif tıbbi beslenme desteği sağlanmasının cerrahi işlem sonrası iyileşmeyi hızlandırdığı ve cerrahiyle bağlantılı komplikasyonların görülme olasılığını en aza indirdiği Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) kılavuzlarında açıklanmıştır (Weimann ve diğerleri, 2006).

4.2 Transplantasyonda Beslenme Durum Değerlendirilmesi

Transplantasyon adaylarında yetersiz beslenmenin görülmesinin birçok sebebi vardır (Bakshi & Singh, 2014). Anormal besin ve kalori alımı, bağırsak emiliminin azalması metabolik bozukluklar, tat algı bozuklukları, zayıflama, mide bulantısı, kusma, ishal, erken doyma ve iştahsızlık gibi komplikasyonlar ihtiyaca uygun beslenebilmeyi engeller (Lerret ve diğerleri, 2019). Böbrek transplantasyonu sonrası kas ve kilo azalması, besin öğeleri eksikliği ve iskorbüt görülebilmektedir (Ward, 2009). Beden kütle indeksi düşük olan böbrek ve kalp nakli adaylarında transplantasyon öncesi ölüm ve kaşeksi görülme oranı bağlantılıdır. Karaciğer nakil adaylarında yağsız vücut kütlesi düşüş halindedir. Dolayısıyla, transplantasyon hastaları malnütrisyon açısından yüksek riskli bir gruptur (Ferreira ve diğerleri, 2009). Bu sebeple bu hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Bakshi & Singh, 2014). Beslenme durum değerlendirmesi erken dönemde başlamalı ve düzenli takibi yapılmalıdır (Boudi, 2020). Ancak, beslenme durum değerlendirme yöntemini doğru bir şekilde belirlemek zordur (Hasse,2001). Diğer yandan, beslenme değerlendirilmesinde kullanılan standart parametreler çoğunlukla ileri organ yetmezliğinde başarılı sonuç vermemektedir (Bakshi & Singh, 2014). Bu da beslenme durumunun

belirlenmesi ve değerlendirilmesinde sorunlara yol açmaktadır. Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği'nin (ESPEN) kılavuzları, beslenme durum değerlendirmesi için herhangi bir yöntemin öngörücü geçerliliğinin olmasını söylemektedir (Bianchi ve diğerleri, 2008). Kılavuz, bu beslenme durum değerlendirilmesinde beden kütle indeksinin (BMI) veya orta kol kas çevresi (MAMC) ile ilgili ölçüm bilgilerinin, son kilo kaybı ve besin tüketim durumunun yer aldığı bir değerlendirmeyi tavsiye etmektedir. Hastaların 72 saatlik besin tüketim kaydı doldurmalarının üzerinde durulmalı ve ilaç-besin etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Nesnel ve sübjektif parametrelerin bir arada kullanılması, bu hastalardaki beslenme durum değerlendirilmesinde en iyi çözüm olarak görülmüştür (Bakshi & Singh, 2014).

4.3 Transplantasyon Öncesi Beslenme

Hastanın beslenme durumu transplantasyon sonrası başarıyı etkileyen önemli etkindir, bu yüzden beslenme durumunun en iyi hale getirilmesi oldukça önemlidir (Weimann ve diğerleri, 2006). Transplantasyon öncesi beslenme müdahalelerinin amacı, transplantasyon sonrası erken ve geç dönem sonuçlarını en iyi duruma getirebilmektir (Teplan ve diğerleri, 2009). Cerrahi öncesi hastaların beslenme durumunun tespiti ve düzenli takip edilmesi değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Weimann ve diğerleri, 2006). Transplantasyon öncesi beslenme müdahaleleri ESPEN kılavuzlarında açık bir şekilde belirtilmiştir. Nakil öncesi beslenme durum bozukluğu, enfeksiyon riski artışına, cerrahi yara iyileşme durumunun yavaşlamasına ve nakil sonrası morbite ve mortalite oranını artmasına sebep olmaktadır (Teplan ve diğerleri, 2009). Nakil bekleme listesinde yer alan malnütrisyonlu adayların bu süreçte durumları daha da kötüleşebilmektedir (Ferreira ve diğerleri, 2009). Bu sebeple, erken dönemde alıcıların beslenme durumları saptanmalıdır. Bekleme listesinde yer alan nakil adayları için uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin amaçları: (a) yetersiz beslenme gözlenen adaylara uygun beslenme planı uygulamak, (b) yeterli kas ve enerjiye sahip olan adayların bu durumunu stabilize etmek, (c) beden kütle indeksi yüksek çıkan aşırı kilolu adaylar da zayıflamayı teşvik etmek ve (d) adayların yaşam kalitelerini en üst düzeye çekebilmek için var olan semptomları yönetmektir (Boudi, 2020). Yetersiz beslenme sonucunda görülen komplikasyonlar ve artan mortalite oranı incelendiğinde beslenme değerlendirmesinin önemi görülmektedir (Kerwin & Nussbaum, 2011).

4.4 Transplantasyon Sonrası Beslenme

ESPEN kılavuzları, Erken Enteral Beslenme (EEN) dahil cerrahi sonrası beslenmenin faydasını ve önemini açıklamaktadır (Finlay ve diğerleri, 2017). Cerrahi sonrası uygun beslenme müdahaleleri, iyileşmeyi hızlandırır, cerrahi komplikasyonları görülme oranını en az olmasını sağlar. Nakil sonrası diyet ve beslenme tedavisi, alıcının kayıp enerji

depolarını doldurmaya, katabolizmayı tedavi etmeye yönelik olmalıdır (Zeltzer ve diğerleri, 2015). Çünkü nakil sonrası metabolik ihtiyaçlar normal seviyenin üstündedir (Hasse, 2001). Ek olarak kan glukoz seviyesi ve elektrolit anormallikleri takip edilmeli, uygun görülen tedavi uygulanmalıdır. Post-transplantasyon hastalarında genellikle görülen birkaç komplikasyon bulunmaktadır (Teger, 2019). Bunlar kilo artışı, hiperkalemi, hipertansiyon, insülin direnci, beslenme kaynaklı enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklardır. Bu sebeple, nakil sonrası diyabet, dislipidemi, ve obezite gibi metabolik hastalıkları önlemeye çalışmaya ve aşı reddi ile immünoterapinin kronik komplikasyonlarını kontrol altında tutmaya dikkat edilmelidir (Finlay ve diğerleri, 2017).

5.KALP TRANSPLANTASYONU

Kalp yetmezliği, kalp krizi, kalp damar ve kalp kapakçık hastalıkları ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların kalbin pompalama gücünü zayıflatmasıyla oluşur (Meseri Dalak, 2014). Kalp yetmezliğinde uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin hedefi, gücü azalan kalbin yorulmasını önlemektir. Son yirmi yılda kalp yetmezliğinin hem insidansında hem de prevalansında kayda değer bir azalışın gözlenmediği, özellikle batı ülkelerinde önemli bir kardiyovasküler hastalıktır (Amarelli ve diğerleri, 2012). Kalp nakli, tıbbi tedaviye cevap veremeyen kalp hastalıklarında altın bir tedavi yöntemidir (Guida, 2009). Kalp nakli adaylarının beş yıllık hayatta kalma oranının %70 olduğu açıklanmıştır. İleri derece kalp yetmezliği olan hastalarda nakil olmazsa yaşam süresi haftalar veya aylar olarak ölçülmektedir (Amarelli ve diğerleri, 2012). Ancak, nakil olan hastaların ömrü transplantasyon sonrası 10-20 yıl uzayabilmektedir ve hatta 20 yıldan daha uzun yaşayan hastalarda bulunmaktadır. Donör sayısı oldukça kısıtlı olduğundan kalp nakli tedavisinden optimum sonuç elde edebilmek için tedavi süreci ve hasta seçimi iyileştirilmelidir. Kalp nakli alıcılarında sodyum ve sıvı kısıtlanmalıdır (Meseri Dalak, 2014). Sodyum yetmezlik evrelerine göre 2000-3000 mg arasında kısıtlanmalıdır. Sıvı kısıtlanması ise 1.5-2 litre olmalıdır. Aşırı kafein kan basıncı yükselmesine ve ritim bozukluğuna sebep olduğundan en fazla bir bardak olarak tüketilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi gerekli görülen hastalarda nakil öncesi kg başına 35-40 kalori ve kg başına 1.5-2 gram protein şeklinde beslenme önerilmektedir.

6.AKCIĞER TRANSPLANTASYONU

Akciğer nakli, geri dönüşü olmayan bir dizi son dönem akciğer hastalığı için standart bir terapötik seçenektir (Shah & Orens, 2013). Akciğer nakli endikasyonları; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibroz ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur (Jomphe ve diğerleri, 2018).

Beslenme, akciğer transplantasyon tedavisinde hayati öneme sahiptir. Son yirmi yıllık süreçte post-transplantasyonda iyileşme görülmesine rağmen diğer organ nakillerine oranla transplantasyonla ilişkili morbidite ve mortalite görülme sıklığı daha fazladır (Shah & Orens, 2013). Bu sebeple risk faktörleri belirlenmeli ve iyileştirilmelidir. Diyetisyenin akciğer nakil ekibindeki rolü, kapsamlı bir beslenme durum değerlendirmesi yapmak, kontrendikasyon oluşturabilecek beslenme problemlerini açıklamak ve nakil öncesi sonrası beslenme tedavisi uygulamaktır (Tynan ve diğerleri, 2004). Akciğer nakli adaylarında anoreksiyaya sebep olan hipoksinin yanında ödem, asit, erken doyma ve düşük oral beslenme gibi komplikasyonlar malnütrisyon görülme oranında artışa sebep olur (Jomphe ve diğerleri, 2018). Beslenme durumu nakil sonrası sonuçlar üzerine oldukça etkilidir ve bunun incelendiği birkaç çalışma yapılmıştır (González-Castro, 2006). Beden kütle indeksi, akciğer nakli alıcılarında kısa süreli komplikasyonların tespitinde doğru bir risk belirleyicisi olarak düşünülmektedir (Boudi, 2020). Ancak bu hasta grubu için uygun beden kütle indeksi henüz tespit edilememiştir. Yapılan bir çalışmada obezitenin mortalite riskini artırdığı açıklanmıştır (González-Castro, 2006). Çalışmada nakil öncesinde beden kütle indeksi 27,5 kg / m²'den daha yüksek olan hastalarda nakil sonrası ölüm riski ile bağlantılı olduğu söylenmiştir. Akciğer transplantasyonunda beslenme durumunun nakil sonrası başarıya etkisini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Akciğer nakli öncesi yetersiz beslenmenin görüldüğü durumlarda kg başına 35-40 kalori ve kg başına 1,5-2,0 gram protein içeren beslenme müdahalesi önerilmektedir (Boudi, 2020).

7.KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer, karbonhidrat, yağ, protein ve vitaminlerin metabolik reaksiyonlarının gerçekleştiği, safra salgılanmasında ve atılmasında önemli rol oynayan en büyük ve en önemli metabolik organdır (Hammad ve diğerleri, 2017). Karaciğer hastalıklarına bağlı ölüm, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir (Giusto ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer yetmezliğinin tedavisinde önemli bir devrim yaratarak ölüm oranlarında önemli bir azalmanın görülmesini sağlamıştır (Akbulut, 2020). Karaciğer naklinin hedefi, tedavisi gerçekleşemeyecek son dönem karaciğer hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğunun normale dönmesini sağlamaktır. Karaciğer nakil alıcılarında nakil öncesi malnütrisyon ve nakil sonrası aşırı kilo artışı görülmektedir. Bu hastalarda malnütrisyon görülmesinin sebepleri, katabolik kronik hastalıklar, oral alımın azalmasının negatif enerji dengesine yol açmasıdır (Anastácio & Davisson Correia, 2016). Karaciğer yetmezliği, makro besin metabolizmasının kapasitesini, protein sentezinde ve glikojenin depo edilmesinde azalmaya sebep olur, ek olarak glikojenolizi de olumsuz

etkilemektedir. İleri derecede karaciğer yetmezliği görülen hastalarda, plazma ve yağ dokusunda n-6 ve n-9 seviyelerinde yükseliş ve n-3 yağ asitlerinde düşüş görülmekle birlikte, çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde bozulmalar da görülebilmektedir. Gastrointestinal kanama ve sık paresentezden kaynaklanan protein kayıpları protein-enerji malnütrisyonunun ve hipoalbümineminin gelişmesine yol açar (Hammad ve diğerleri, 2017). Protein-enerji malnütrisyonu (PEM), son dönem karaciğer hastalığı görülen hastalarda yaygındır (Bakshi & Singh, 2014). Protein eksikliği sirozun erken döneminde görülebilir ve ileri evre sirozda daha sık görülmektedir. Yetişkinlerde en yaygın transplantasyon nedeni sirozdur. Varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar görüldüğünde hastalar acil olarak transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir (Akbulut, 2020).

7.2 Karaciğer Transplantasyonu Öncesi Beslenme Tedavisi

Sirozda sağ kalım malnütrisyon şiddeti arttıkça azalmaktadır (Bakshi & Singh, 2016). Bu hastalarda yetersiz beslenme durumu, nakil sonrası sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu ve çoklu organ yetmezliğine yol açan yüksek sitokin yanıtı tetikleyebilir. Sirozlu hastalarda hücre zarlarının lipid peroksidasyonuna duyarlılığının artmasından dolayı, suda çözünen vitaminler (B ve C) ve yağda çözünen vitaminler de (A, E, D ve K) yetersizlikler gözlenebilmektedir. Transplantasyon öncesi beslenme tedavisinin hedefi, daha fazla besin ve kas kaybını önlemek, protein enerji yetersizliğini tedavi etmek ve besin eksikliklerini takviyelerle optimize etmektir (Hammad ve diğerleri, 2017). Nakil öncesi tıbbi beslenme tedavisi yaklaşık birkaç ay önce başlamalıdır. Karaciğer transplantasyon adaylarının beslenme durumları morbidite ve mortalite ile bağlantılıdır (Bakshi & Singh, 2014). Beslenme tedavisinin klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermeyi amaçlayan randomize klinik çalışmaların yer aldığı bir meta analiz çalışması, ne yazık ki hipotezini kanıtlayamamıştır (Anastácio & Davisson Correia, 2016). Ancak siroz hastalarında, ağız yoluyla beslenme, enteral ve parenteral beslenmenin ölüm görülme riskini azalttığı bilinmektedir. Enerji olarak bazal metabolik hızın en az 1-2 katına (yaklaşık 30-35 kcal/kg/gün) denk gelecek bir kalori miktarı verilmelidir (Campos ve diğerleri, 2002). Nakil adayları, kompanse veya dekompanse karaciğer hastalığı durumlarına bakılarak, kuru vücut ağırlığı göre günlük 1.0 ± 2.0 g protein/kg alabilir. Karbonhidrat yalnızca glikoz olarak verilmelidir ve glikoz intoleransı varsa basit karbonhidratlar yasaklanmalıdır (Hammad ve diğerleri, 2017).

7.3 Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Beslenme Tedavisi

Cerrahi öncesi gece yarısından itibaren aç kalmanın ve cerrahi sonrası beslenmenin kesilmesinin gerekli olmadığı ve çoğu hastada kontrendike olduğunu bildirmek oldukça önemlidir (Anastácio & Davisson Correia, 2016). Çünkü, ölü donör naklinde transplantasyon zamanını tahmin etmek

güçtür. Transplantasyon öncesi malnütrisyon durumu, cerrahi işlem stresi, böbrek fonksiyon bozulmaları ve sepsis, transplantasyon sonrası erken dönemde katabolik duruma bir duruma yol açan faktörlerdir (Campos ve diğerleri, 2002). İndirekt kalorimetre mevcut değilse günde 25 ila 30 kcal/kg arasında enerji verilebilir (Anastácio & Davisson Correia, 2016). Ameliyattan sonraki erken dönemde, protein katabolizması artar ve hastalara yaklaşık 1.5-2.0 g / kg protein sağlanmalıdır. İhtiyacına uygun beslenebilen hastaların, beslenme desteğine ihtiyaçları olmamaktadır (Campos ve diğerleri, 2002). Nakil sonrası, 3-4 gün sıvı diyet verilir eğer hiperglisemi hala görülüyorsa genel diyete şekerli olarak geçilir.

8.BÖBREK TRANSPLANTASYONU

8.1.Böbrek Transplantasyonu Nedir

Böbrek hastalıkları yaşayan bireylerde böbrek transplantasyonu günümüzde olumlu sonuçlanmaktadır (Hori ve diğerleri, 2019; Kluch ve diğerleri, 2020). Böbrek transplantasyonu ile beraber bağışıklık sisteminin direncini bastıran ilaçların kullanılması da önemlidir (Kluch ve diğerleri, 2020). Böbrek transplantasyonunun diğer tedavi yöntemlerinden daha çok tercih edilmesinin sebebi ise daha ekonomik oluşudur (Hori ve diğerleri, 2019). Böbrek nakli olan bireylerde tansiyon yüksekliği, kandaki yağ oranı düzeylerinin artması, kan şekerlerinde değişiklik ve vücut kütle indeksinde artış gibi istenmeyen etkiler gözlemlenebilir (Kluch ve diğerleri, 2020). Bu etkiler zamanla kalp ve damar hastalıklarına sebep olabilir. İstenmeyen etkilere rağmen böbrek hastalığı ilerlemiş bireylerde böbrek nakli en çok fayda görülen yöntemlerden biridir (Sabbatini ve diğerleri, 2019). Böbrek nakli gerçekleştiren bireylerde böbreklerdeki işlevsellik arttıkça, nakil öncesinde oluşan hasarlar zamanla azalır. Böbrek nakline ihtiyaç olmasına rağmen nakil bağışı oldukça azdır (Hori ve diğerleri, 2019). Sadece böbrek naklinde değil diğer organ nakillerinde de donör az bulunmaktadır. Çoğu ülkede donörler canlı kişilerden oluşmaktadır (Barlow & Ghoneima, 2020). Çocuklarda da böbrek nakli yapılabilmektedir. Yaşı küçük bireylerde böbrek naklinden kaynaklanan sorunlar daha fazla görülmektedir (Gholamrezaie ve diğerleri, 2020). Yaşı küçük bireylerde kan dolaşımındaki hareketliliği düzenlemek çok kolay değildir. Bu yüzden bu hastalar, daha fazla yan etki görülme eğilimindedirler. Hemodiyaliz ve periton diyalizine fazla giren bireylerde böbrek nakli isteği daha fazladır (Hori ve diğerleri, 2019). Diyaliz sonucu oluşan yorgunluk sebebiyle bireylerin yaşamları olumsuz etkileniyor (Hori ve diğerleri, 2019; Kluch ve diğerleri, 2020). Böbrek nakliyle hasta bireyler hayatlarını daha rahat idame edebiliyorlar. Her ne kadar böbrek nakli çalışmaları gelişmiş de olsa böbrek nakli yapan bireylerin yaşlılarıyla karşılaştırıldığında ölüm yüzdeleri daha fazladır (Hori ve diğerleri, 2019). Böbrek nakli yapılan bireylerde özel bağışıklık sisteminin direncini bastıran ilaçların alınması sindirim sisteminde

bazı problemlere yol açar (Savvidaki ve diğerleri, 2012). Bu ilaçlardan kaynaklanan sindirim problemleri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Sindirim sisteminde oluşan bu yan etkiler sebebiyle bu ilaçların kullanım miktarlarının düşürülmesine ve bağışıklık sisteminin nakledilen organa saldırmasına sebep olabilir (Ponticelli ve diğerleri, 2010). Böbrek hastalığının devam etmesiyle beraber metabolizmanın yıkımı gerçekleşeceğinden dolayı vücutta bazı farklılıklar gözlenir (Mlinšek, 2016). Yapılan çalışmalara göre hemodiyaliz ve periton diyalizine uzun süre giren böbrek yetmezliği hastalarında vücut kitle indekslerinde düşüş saptanmıştır ancak yağ oranlarında herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür (Netto ve diğerleri, 2012). Nakil gerçekleştirilecek bireylerde ishal oldukça fazla görülür (Savvidaki ve diğerleri, 2012; Kiberd, 2014).

8.2.Böbrek Transplantasyonu Öncesi Beslenme

8.2.1.Hemodiyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Beslenme

Hemodiyalize giren bireylerin düzenli ve yeteri kadar beslenemedikleri bilinmektedir (Laville & Fouque, 2000). Bunun sebeplerinden bazıları; protein miktarı, besin çeşitliliğinin azalması, yemek yeme isteğinin olmaması ve yemeklerin tatlarının alınmamasıdır. Protein ve kalori miktarı yönünden kötü beslenme hemodiyalize giren bireylerde sıklıkla görülmektedir (Bergström, 1995). Hemodiyalize giren bireylerde makro ve mikro besin öğelerinde azalmalar görülür (Laville & Fouque, 2000). Protein ve enerji kaybı yaşayan bireylerde, ölüm yüzdesi artar ve buna bağlı olarak yan etkiler oluşur (Marsen ve diğerleri, 2017). Hemodiyalize giren hastalarda diyaliz miktarı; kandaki asit oranını dengelemek, zehirli maddelerin atılması ve kandaki tokluk hormonunun artmasıyla oluşan yemek yeme isteksizliğini azaltmak için uygun miktarda verilmelidir (Laville & Fouque, 2000). Hasta, uygun miktarda besin alamazsa başka türlü farklı yollarla besin alımı sağlanmalıdır. Uygun beslenmenin göstergelerinden birisi prealbumin miktarıdır (Marsen ve diğerleri, 2017). Prealbumin düzeyi arttıkça, bireylerin hayatta kalma yüzdesi artar. Tedavi aşamasını olumlu yönde etkiler. Hemodiyalize giren bireylerin çoğunda kötü beslenme tespit edilmiştir (Laville & Fouque, 2000; Marsen ve diğerleri, 2017). Yapılan çalışmalara göre, hastalar günde 3 ana öğün yemek yerine bazı öğünleri atladıkları görülmüştür (Laville & Fouque, 2000). Bunun nedenleri; operasyona girmeden önce aç kalma zorunlulukları, hemodiyalize girme zamanlarının farklılık göstermesi, hemodiyaliz bittikten sonra bireyin kendini halsiz hissetmesi ve besin tercihlerinin farklı olması sayılabilir. Bireylerde görülen yeme bozuklukları da besin alımını engelleyebiliyor. Hemodiyalize giren bireylerin alacağı enerji miktarı ve protein miktarı oldukça önemlidir (Laville & Fouque, 2000; Marsen ve diğerleri, 2017; Kopple, 2001). Bireylerin diyetlerinden alacağı enerji miktarı 35 kcal/kg/gün'dür (Kopple, 2001). Birey 60 yaşında

veya 60 yaşından büyükse 30 kcal/kg/gün enerji alınmalıdır. Protein miktarı hemodiyalize giren bireylerde 1,2 g protein/kg/gün'dür. Ağızdan beslenemeyen bireyler intradiyalitik parenteral yoluyla besin alımı gerçekleştirebilir (Bergström, 1995). Diyaliz esnasında parenteral beslenme uygulayan bireylerin prealbumin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (Bergström, 1995; Marsen ve diğerleri, 2017). Yapılan çalışmalara göre diyaliz esnasında parenteral beslenme tedavisinin 7 günde 3 defa uygulanmasıyla olumlu etki gösterir. Malnütrisyon gelişen hemodiyalize giren bireylerde diyaliz esnasında parenteral yoluyla besin alımı önemli bir gereksinimdir (Bergström, 1995). Subjektif Global Değerlendirme testinde hafif-orta dereceli malnütrisyonlu bireylerde diyaliz esnasında parenteral beslenmenin yeterli olmadığı ama ilk başta uygulandığında olumlu faydaları gözlemlendiği saptanmıştır (Marsen ve diğerleri, 2017). Yüksek malnütrisyonlu bireylerde ise etkisi oldukça az ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmesi gerekmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre; belli bir gruba içeriğinde glikoz, aminoasit ve lipid bulunan üçü bir arada solüsyonlarından verilmiştir (Liu ve diğerleri, 2016). Ancak uygulanan bu karışımın her bireye olumlu etki etmediği görülmüştür. Bu 3 besin maddesinin aynı anda hastalara verilmesi tedaviye fayda sağlamadığını göstermiştir. Oysa sadece %50 glikoz verildiği takdirde bireylerin daha rahat oldukları ve tedaviyi olumlu etkilediği gözlenmiştir. Hemodiyalize giren hastaların çoğun B6 vitamini eksikliği mevcuttur (Descombes ve diğerleri, 1993). B6 vitamininin ek olarak 100-150 mg verilmesi sonucu hastada eksiklik giderilir. Aynı zamanda 7 günde bir 200-300 mg B1 vitamini verilmesi, B1 vitaminini uygun aralığa getirir.

8.2.2.Periton Diyalizi Tedavisi Gören Hastalarda Beslenme

Periton diyalizine giren bireylerde yanlış yeme alışkanlıklarından dolayı ölüm oranları yükselmiştir (Yang ve diğerleri, 2020). Aynı zamanda bu bireylerin hayatlarını idame ettirmeleri zorlaşmaktadır. Bu hastaların tüketmeleri gereken besinler, kişiden kişiye farklılık gösterir (Lindholm & Bergström, 1992). Bu sebeple yanlış yeme alışkanlıkları bu bireylerde sık görülür (Yang ve diğerleri, 2020 ; Lindholm & Bergström, 1992). Periton diyalizine giren kişilerin yemek yeme isteklerinin, beden kitle indeksinin, tükettiği besinlerin ve kan değerlerinin sık sık kontrol edilmesi gerekir (Lindholm & Bergström, 1992). Beslenme tedavisinin bu çizelgelere göre planlanması oldukça önemlidir. Albümin seviyesinin düşük olması yeteri kadar besin tüketilemediğinde ortaya çıkar (Lindholm & Bergström, 1992; Taylor ve diğerleri, 2002). Albüminin düşük olmasıyla beraber kalp ve damar hastalıkları ve damar sertleşmesi görülebilir (Yang ve diğerleri, 2020). Bir çalışmaya göre bir grup hastaya, amino asit ağırlıklı diyalize giren hastalara uygun çözelti verilmiştir (Taylor ve diğerleri, 2002). Bu ürünün etkisi hastalar üzerinde incelenmiştir. Hastaların kullanımının

uygun olabileceğini aynı zamanda ölüm yüzdeliğini düşürdüğü ve karın zarının iltihaplanma riskini azalttığı saptanmıştır. Ancak diyalizin kalitesi riske uğramıştır. Genelde periton diyalizi çözeltilerinde fazla miktarda glikoz bulunur (Kiebalo ve diğerleri, 2020). Beden kitle indeksi yüksek ve şeker hastalığı olan bireylerde kullanımı önerilmemektedir. Bu sebeple yeni diyaliz ürünleri çıkmaya başlamıştır. İçeriğinde amino asit bulunan ürünlerde bazı hastalara fayda sağlayabilir (Taylor ve diğerleri, 2002; Kiebalo ve diğerleri, 2020). Glukoz ve amino asit bazlı ürünlerin kullanımı, kişiden kişiye değişmektedir (Kiebalo ve diğerleri, 2020). İkisinin birlikte kullanımıyla protein ile enerji de sağlanmış olur. Periton diyalizine giren bireylerin hemodiyalizde olduğu gibi alınması gereken enerji 35 kcal/kg/gün'dür (Kopple, 2001). 60 yaşında ve 60 yaşından büyükse 30 kcal/kg/gün'dür. Periton diyalizine giren bireylerin alması gereken protein miktarı ise 1,2-1,3 g protein/kg'dır. Buna rağmen periton diyalizine giren bireylerin büyük bir kısmı bu kadar protein tüketemiyor (Piraino, 1996). Periton diyalizine giren bireylerin potasyum miktarının günlük olarak 2500 mg ile sınırlanmalıdır (Kiebalo ve diğerleri, 2020). Aynı zamanda fosfor miktarının 4000 mg ile sodyum miktarının 3000 mg'ı geçmemesi önerilir. İleri yaşlarda kasların erimemesi gereklidir (Johansson, 2015). Bundan dolayı tüketmesi gereken protein miktarına dikkat edilmelidir, bu bireyler uygun miktarda protein almalıdır. Ve böbrekler yoluyla atılması gereken asit iyonlarının birikimi veya aşırı bikarbonat iyonunu kaybedilmesi engellenmelidir.

8.3.Böbrek Transplantasyonu Sonrası Beslenme

Böbrek nakli yapıldıktan sonra bireye uygun yeme düzeni ile ameliyatın olumsuz etkileri daha hızlı düzelir (Mlinšek, 2016). Aynı zamanda inflamasyonun oluşumunu engeller ve bağışıklık baskılayıcı ilaçların yan etkileri olan sıvı ve elektrolit metabolizması bozukluklarını düzeltir. Böbrek nakli yapıldıktan sonra bireyler genellikle karbonhidrat içeriği yüksek olan tahıl ve ürünlerinden, aynı zamanda şekerli gıdalar tüketmektedirler (Kluch ve diğerleri, 2020). Bu hastalar şekerli gıdalardan ve fazla tuz tüketiminden kaçınılmalıdır (Mlinšek, 2016). Hastaların kendilerine uygun kalorinin çok üstünde kalori aldıkları saptanmıştır (Kluch ve diğerleri, 2020). Böbrek nakli yapılan bireylere uygun miktarda besin verildikten sonra, bu hastaların ameliyatın olumsuz etkilerini daha çabuk atlattığı tespit edilmiştir (Hori ve diğerleri, 2019). Ameliyattan sonra oluşan inflamasyon, yanlış besin tercihlerinden kaynaklanır. Aynı zamanda böbrek nakli yapılan bireylerin ameliyattan önceki diyaliz girdiği miktar da inflamasyon etkiler. Nakil sonrası hastaların alması gereken kalori 30-35 kcal/kg/gün'dür (Mlinšek, 2016). Ameliyattan sonraki ilk dönemde alınması gereken protein miktarı 1.4 g/kg'dır. Sonraki dönemlerde ise alınması gereken protein miktarı 0.75-1.0 g/kg'dır. Bu hastaların alması gereken yağ miktarı da %30'un altında olmalıdır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne göre günlük alınan kaloride yağlardan gelen miktar %20-%35 olmalıdır (Kluch ve diğerleri,

2020). Günlük alınan kaloringin karbonhidratlardan gelen miktarı ise %50 olarak belirlenmiştir (Mlinšek, 2016). Kan şekeri seviyesini hızlı yükseltmeyen besinler ve bol posalı besinler tercih edilmelidir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne bakıldığında karbonhidratlardan gelen miktarın %45-%60 oranında olması gerekir (Kluch ve diğerleri, 2020). Aynı zamanda karbonhidrat, 130 g'ın altında alınmamalıdır. Bu hastalar 1000-1300 mg/gün Ca, 1000-1300 mg/gün P alınmalıdır (Mlinšek, 2016). Eğer, bu bireylerde potasyum fazlalığı görülürse potasyum da kısıtlanır. Bu bireyler başta 30 günde bir beslenmelerini kontrol ettirmeleri gerekir, daha sonra yılda bir kez kontrol ettirebilirler. Böbrek nakli yapılan birey sodyumdan kısıtlanmalı ve kullandığı tuz miktarına dikkat etmeli, hazır yemek ürünlerinden kaçınılmalı, tahıl ve türevlerinden az tüketmeli, sebze ve meyve günde en az dört porsiyon tüketmeli, et yemeklerinden her gün 1 defa tüketebilir ve 7 günde bir veya iki defa kurubaklagil tercih edilebilir (Sabbatini ve diğerleri, 2019). Yapılan çalışmalara göre böbrek nakli yapılan bireye damar yoluyla lipid tedavisi yapılmıştır (Sabbatini ve diğerleri, 2019; Mateude & Echeverría-Esna, 2016). Kullanılan bazı ilaçların olumsuz etkilerini azaltmıştır (Sabbatini ve diğerleri, 2019). Ama henüz kesin sonuca varmak için çalışmalar yetersizdir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

9.PANKREAS TRANSPLANTASYONU

9.1.Pankreas Transplantasyonu Nedir?

Pankreas nakli yapılan bireylerin çoğu; yaşlı, fazla kilolu, şeker hastalığına sahip bireylerdir (Tena & Vendrell, 2010). Kalp ve damar hastalıkları ile şeker hastalarında pankreas nakline duyulan ihtiyaç artar. Buna rağmen son zamanlarda yapılan araştırmalara göre pankreas nakli ameliyatlarının düştüğü saptanmıştır (Knight ve diğerleri, 2020). Böbrek nakli ile pankreas nakli karşılaştırıldığında, pankreas naklinde ölüm riski daha yüksektir. Kalp-damar hastalığı veya şeker hastalığı olan bireylerde ameliyat yapılmadan kalbi besleyen damarların görüntülenmesi yapılır (Tena & Vendrell, 2020). Nakil olacak bireyler bunun yanında birçok test ve taramadan geçirilir (Knight ve diğerleri, 2020). Pankreas nakli gerçekleştirildikten sonra kişilerin; asit-baz, mineral dengesizliğini gidermek, kalp belirtilerini gözlemlemek ve metabolizma reaksiyonlarını kontrol etmek için bir süre yoğun bakımda kalınması gereklidir (Tena & Vendrell, 2020). Özellikle şeker hastası bireylerde pankreas nakli yapılması endokrin sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunur (Knight ve diğerleri, 2020). Zamanla şeker hastalığının yan etkileri olan göz, sinir ve böbreklerde oluşan sorunları düzeltme eğilimi gösterir. Bazı araştırmalarda şişman bireylerde pankreas naklinin olumlu etkilediği belirtilmiştir (Arvanitakis ve diğerleri, 2020). Ancak bu araştırmalar yetersiz kaldığından daha çok araştırma ve çalışmalar yapılması gereklidir.

9.2.Pankreas Transplantasyonu Öncesi Beslenme

9.2.1.Akut Pankreatitte Beslenme

Ağır olmayan akut pankreatit hastalarında damardan beslenme tavsiye edilmez. Genellikle sert olmayan, yağ oranı azaltılmış besinler verilir. Eğer ki hastalar ağızdan beslenemiyorsa 3 gün sonra enteral yoluyla yiyecek alımı sağlanır (Arvanitakis ve diğerleri, 2020; Lodewijkx ve diğerleri, 2016). Ağır hastalarda kişiye özel besin planı uygulanmalıdır (Lodewijkx ve diğerleri, 2016). Bu hastalara polimerik bir ürün verilmelidir (Arvanitakis ve diğerleri, 2020). Enteral beslenme yapılacaksa, burundan, yutak ve yemek borusundan geçirilerek mideye ulaşan tüpler aracılığıyla yapılmalıdır (Arvanitakis ve diğerleri, 2020; Oláh & Romics, 2014). Yapılan çalışmalara göre, bu ürünlere glutamin ilavesi yapıldığında oluşan birçok yan etkinin azaldığı saptanmıştır (Oláh & Romics, 2014). Eğer ki bu hastalar mide problemleri yaşarlarsa kullanılan tüp değiştirilir ve burun, boğaz ve özefagustan geçerek mideye yerleştirilir (Arvanitakis ve diğerleri, 2020; Oláh & Romics, 2014). Ağır akut pankreatitli bireylerde karın içi basınç 15 mmHg'dan az ise tüp tercihleri değişebilir ancak 15 mmHg'dan fazla ise beslenme burun, boğaz ve özefagus yoluyla gerçekleşmelidir (Arvanitakis ve diğerleri, 2020). Karın içi basınç 20 mmHg'nın üzerine çıktığında damardan beslenme sağlanmalıdır. Bu ürünlerde glutamin ilavesi yapılmalıdır (Arvanitakis ve diğerleri, 2020; Oláh & Romics, 2014).

9.2.2.Kronik Pankreatitte Beslenme

Kronik pankreatitli bireylerde sıklıkla hatalı beslenme alışkanlıkları gözlenir (Arvanitakis ve diğerleri, 2020; Rasmussen ve diğerleri, 2013). Aynı zamanda mide problemleri hastalığın ilerlemesi ile görülür. Hatalı beslenme alışkanlıklarının sebepleri arasında alkol ve tütün kullanılması, az miktarda yemek yenmesi ve şeker hastalığının olması görülür. Bu bireylerin beslenme durumunun öğrenilmesi için detaylı testlerden geçirilmelidir. Bu hastalarda genellikle yağda eriyen vitaminler uygun değer altındadır. Kronik pankreatitli hastaların beslenmesine dair çok kural yoktur. Fazla kalorili ve protein oranı fazla olan besinlerden ara öğünlerde tüketilebilir. Fazla posalı besinler tercih edilmemelidir. Dışkıda fazla yağ bulunmadığı takdirde yağ oranında değişiklik yapılmaz (Arvanitakis ve diğerleri, 2020). Eğer hasta besini ağızdan alamıyorsa enteral yoluyla besin alımı sağlanmalıdır ve bu tedavi uzun süreceği için tüp karın duvarından hastanın midesine geçirilir. Genellikle standart ürünler tercih edilir bu ürün kullanılamazsa MCT içeren ürünler tercih edilebilir. Eğer hasta gastrointestinal problemler yaşarsa enteral ürün, burun boşluğundan mideyi ve on iki parmak bağırsağını geçip ince bağırsağa beslenme tüpü yerleştirilerek verilir. Hasta enteral beslenme yoluyla da besin tüketemezse parenteral beslenmeye geçilir. Bireye ana

toplardamar yoluyla giriş sağlanır. Bu hastalarda parenteral beslenme çok tercih edilmeyip uygulansa bile uzun süreli uygulanmaz. Bu sebeple çok parenteral beslenme yöntemi çok tercih edilen bir yöntem değildir.

9.3.Pankreas Transplantasyonu Sonrası Beslenme

Pankreas nakli yapılan bireylerde ameliyattan sonraki süreçte mineral dengesizlikleri gözlemlenebilir (Tena & Vendrell, 2020). Ameliyatın bir diğer yan etkisi de pankreasın inflamasyonudur (Knight ve diğerleri, 2020). Ameliyattan sonra sıklıkla karşılaşılan bir yan etkidir. Aynı zamanda operasyondan çok kısa bir süre sonra tansiyon yüksekliği sıklıkla görülür (Tena & Vendrell, 2020). Tansiyondan dolayı dokularda sıvı birikmesiyle ödeme ve damarlarda yan etkilere rastlanılabilir. Bu sebeple hasta sürekli takip altında bulunmalıdır. Bütün bu yan etkilere uygun hastaya özel diyet yazımı oldukça önemlidir. Nakil sonrası pankreas iltihaplanmış bireylerde sıvı toplanması kontrol altına alınmalıdır (Knight ve diğerleri, 2020). Bu bireylerde besin alımının damardan yarar sağlayabileceği kesin değildir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Adacık nakli yapılan hastalarda düşük kan şekeri var ise kan şekerinin dengelenmesinde, nakil etkin rol oynar. Nakil öncesi uygun beslenme hem ameliyatı etkileyip hem de nakil sonrasındaki yan etkileri azaltır ve bireyin beslenmesini etkiler. Böbrek pankreasa göre daha dayanıklıdır. Nakilde pankreasın bekleme zamanı 12 saatten az olmalıdır. Pankreasın doku hasarına karşı dayanıklılığı ne çok az ne de çok hassastır.

10.İNCE BAĞIRSAK TRANSPLANTASYONU

10.1.İnce Bağırsak Transplantasyonu Nedir?

Uzun yıllardan beri nakiller yapılmaktadır (Goulet ve diğerleri, 1997). Yapılan araştırmalara göre ince bağırsak nakli yapılan bireylerin 2 sene ve daha fazla süre zarfı değerlendirmesinde yarıdan fazla kişinin yaşamına devam ettiği belirtilmiştir. İnce bağırsak nakline ihtiyaç duyan bireyler son aşamada nakil düşünmemelidir (de Cos ve diğerleri, 2003). Bunun sebebi ise yapılan çalışmalara göre son aşamada nakil düşünenlerin belli bir kısmı nakil sırasında öldükleri saptanmıştır. Aynı zamanda operasyon sırasında da ölüm riskinin arttığı belirtilmiştir. Yaşı 18-65 olan hastalar, çocuk ve yaşlı hastalara göre ince bağırsak nakline toleransları daha fazladır (Mercer ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalara göre nakil yapılan hastaların yarısından fazlası bağırsaklarda emilim bozukluğu ile karşılaşmaktadır (Goulet ve diğerleri, 1997). Bununla birlikte diyare ve periton kanseri de görülmektedir. Bağırsak yetmezliği çabuk ilerlemiş kişilerin hızlı bir şekilde tedavileri yapılmalı ve en acil şekilde nakil için başvuru yapılmalıdır (Middleton ve diğerleri, 2019). Nakil gereken hastalar, nakil yapılmayan bir hastanede tedavi görüyorsa nakil yapılan merkezlere yönlendirilmelidir. Nakil operasyonunun olumlu yanlarının yanında olumsuz yanları da vardır (Desai ve diğerleri, 2012). Operasyon

sonucunda hastaların bağıışıklığı düşmektedir. Aynı zamanda bir diğer yan etki olarak da bireyler kuvvetsizlik gösterir.

10.2.İnce Bağırsak Transplantasyonu Öncesi Beslenme

İnce bağırsak nakli yapılacak bireylerin çoğunluğu nakil yapılmadan önce damardan beslenirler (Goulet ve diğerleri, 1997). İnce bağırsak yetersizliği yaşayan bireylerde damardan beslenme oldukça risk taşımaktadır (de Cos ve diğerleri, 2003). Karaciğer rahatsızlığı ve sürekli oluşan kan zehirlenmesi yaşayan kişilerin ince bağırsak nakli olması tavsiye edilir. Diğer nakillerle karşılaştırıldığında ölüm ve hastalık oranı ince bağırsak naklinde daha yüksektir. Çoğunlukla damardan beslenmenin yarattığı yan etkiler nedeniyle ince bağırsak nakli yapılmaktadır (Mercer ve diğerleri, 2014). Nakil yapılacak bireylerde bir ve beş senelik hayatta kalma oranlarına bakıldığında olumlu sonuçlar gözlenmiştir. En az yarı yarıya hayatta kalma oranı saptanmıştır (de Cos ve diğerleri, 2003). Parenteral beslenme ile ince bağırsak nakli karşılaştırıldığında sağ kalım oranları birbirlerine yaklaştıkça, bireyin rahatlığı daha çok önem kazanır (Middleton ve diğerleri, 2019). Bu yöntemlerle ölüm oranları çok büyük fark göstermediği için bireyin rahatlığına ve isteğine göre karar verilir. İnce bağırsak nakli, bağırsakları iyileştirmeye yönelik yapılan tedavilerin olumsuz sonuçlanması ve damardan beslenmenin verdiği olumsuz etkilerin sonunda tercih edilir (Desai ve diğerleri, 2012). Vücudun antijene karşı gösterdiği yanıtın önlenmesi ile yapılan tedavi ve nakil tedavisine yönelik çalışmalar ilerledikçe ince bağırsak nakli de bu yönde ilerleyecektir (Selvaggi & Tzakis, 2009). Bu süreç ilerledikçe operasyonların farklı yöntemlerini, değerlendirmeler sonucunda uyum sağlayan hastalara uygulanabilir.

İnce bağırsak ve karaciğer hastalıkları büyük risk taşırlar (Goulet ve diğerleri, 1997). Özellikle siroz gibi hastalıklarda nakil, tedavi yöntemlerinin en başında düşünülmektedir. Damardan beslenen hastaların 1/3'ü nakil ile hayatlarını daha rahat sürdürüyorlar (Middleton ve diğerleri, 2019). Her yaş grubuna ait bireylerin büyük bir kısmı, nakil sırasında karaciğerlerinde oluşan hasarla hayatlarını kaybederler (Goulet ve diğerleri, 1997 ; Middleton ve diğerleri, 2019). Nakil öncesi yapılan damardan beslenmenin birçok yan etkileri vardır (Middleton ve diğerleri, 2019). Bu yan etkiler; karaciğerde oluşan sorunlar, ağır seyreden kan zehirlenmeleri, toplardamarlara ulaşımın yeterli olmaması sayılabilir. Bu hastalar, organ bağıış çok yapılmamasından dolayı uzun zaman sırada beklerler (Ghanekar & Grant, 2001). Bundan dolayı bireyler nakil sırasına geç girmemelidir. Aynı zamanda uzun süre damardan beslenmeye göre, nakil ameliyatı olmak hastalara daha ekonomik geldiği bilinmektedir (Desai ve diğerleri, 2012). Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği'nin yaptığı araştırmaya göre, Fransa'da ev ortamında damardan beslenen erişkin bireylerin,

1/5'inin nakil yapması gerektiği saptanmıştır (Joly & Panis, 2012). Nakil yapılacak çocukların bir kısmı ağız yoluyla besin alamamasından dolayı tüp aracılığıyla besin alımı sağlanabilir (Boluda, 2015).

10.3.İnce Bağırsak Transplantasyonu Sonrası Beslenme

Nakil operasyonu bittiğinde bireylerin, besin alımı damar yolu aracılığıyla yapılır (Stahl, 2000). Belli bir süre geçtiğinde tüp ile sağlanır. Bu kişilerin beslenmesinde sindirim bozukluklarına, mineral ve vitamin miktarlarına, kullandıkları tıbbi farmasötik ürünlere, kişinin ağırlığı, gücü ve hareket sınırlarının sürekli kontrol edilmesi gerekir (Stahl, 2000; Gao ve diğerleri, 2015). İlerleyen zamanda ağız yardımıyla yemekler verilir (Stahl, 2000). Yapılan çalışmalara göre çoğu bireyler, bağırsak nakli bittiğinde ağız yoluyla besin alabiliyorlar (Gao ve diğerleri, 2015). Bu şekilde beslenen hastalarda ellerindeki kuvvetlilik derecesi artmıştır. Oysa diğer vücut ölçülerinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Operasyondan sonra bireylerin hayatları boyunca diyetleri kontrol edilmelidir (Stahl, 2000). Operasyon yapılmadan ve yapıldıktan sonra diyet planlanması oldukça önemlidir. Hastaların kullandıkları farmasötik ürünler ile yiyecekler arasındaki ilişkinin de dikkat edilmesi gereklidir.

11.KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

11.1.Kemik İliği Transplantasyonu Nedir?

Kemik iliği nakli, kalıtsal hastalıkların iyileştirilmesine katkı sağlar (Simpson & Dazzi, 2019). Naklin tarihçesi uzun bir süreye dayanmaktadır (Thomas, 1999). Yaklaşık elli senedir yapılan bir uygulamadır. Solid olarak bulunan urlar ve lizozomal enzim aktivitelerinde veya transportunda bozukluk olması durumunda hemopoietik kök hücre nakli gibi çözüm yöntemlerine başvurulabilir (Simpson & Dazzi, 2019). Kemik iliğindeki nakil operasyonu farklı tipteki yani selim tümörler veya malign tümörlerin düzeltilmesinde uygulanır (Hermann & Petruska, 1993). Nakil operasyonunu uygulandığı ilk zamanlarda genellikle olumsuz sonuçlanmıştır (Thomas, 1999). Olumsuz sonuçlanmasının sebeplerine bakıldığında kişilerin bağışıklık sistemlerinde kendinden olmayanı tanıması, gönüllü vericinin alıcı kişiyle kan bağı olmaması gibi sebepleri gösterilmiştir (Simpson & Dazzi 2019; Thomas, 1999). Zamanla doku antijeninde genetik varyasyonların görülmesinin, kök hücre naklinde önem arz ettiği anlaşılmıştır (Simpson & Dazzi, 2019). Sebebi ise birbirleriyle uygunluk olmayan doku antijenleri vücutta istenmedi (Simpson & Dazzi 2019; Thomas, 1999). Vücudun istememesiyle birlikte graft-versus-host hastalığı görülebilir (Simpson & Dazzi 2019). Kan bağı olan vericilerde bu sonusun görülme olasılığı düştü ancak kan bağı olmayan vericilerde bunun gibi olumsuz sonuçlar sıklıkla gözlenmektedir. Birçok kan hastalıklarında ve kalıtsal olarak görülen hastalıklarda kemik iliği nakil operasyonu

çözüm olarak uygulanabilir (Thomas, 1999). Kemik iliği naklinde fazla miktarda ilaçla tedavi ve ışın tedavisi uygulanır (Hermann & Petruska 1993). Bundan dolayı zarar verici dokular yayılabilir. Ameliyat sonrası karaciğer toplardamarın tıkanması, hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve metabolizmada sorunlarla karşılaşılabilir (Simpson & Dazzi 2019; Thomas, 1999). Kemik iliği naklinden sonra kişilere operasyon sonucu oluşabilecek komplikasyonlar söylenmelidir (Neumann, 2017).

11.2. Kemik İliği Transplantasyonu Öncesi Beslenme

Beslenme farklılıkları kişilerde kan hücrelerinin değişiminde farklılık gösterir (Wilkinson & Yamazaki 2018). Özellikle D, A ve C vitaminleri hematopoietik kök hücrelerin gelişmesine katkı sağlar (Wilkinson & Yamazaki 2018; Cabezas-Wallschei ve diğerleri, 2017). A vitamini, hematopoietik kök hücrelerin dinlenme halinin kontrolünde etkili olduğu gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında D vitamini hematopoietik kök hücrelerinin çoğalmasını ve hücrelerin baştan oluşmasına yardım eder (Wilkinson & Yamazaki 2018). C vitamini ise hematopoietik kök hücrelerin faaliyetinin artırılmasında etkili rol oynar. A vitamini düşüklüğü bulunan hayvanlarda hematopoietik kök hücrelerin çoğalmasının zarar gördüğü saptanmıştır (Cabezas-Wallschei ve diğerleri, 2017). Besinlerle alınan A vitamini, hematopoietik hücrelerdeki farklılaşmanın dengesini sağlar. Hayvanlarda uzun süre aç kalmanın sonucunda hematopoietik kök hücrelerin yenilenmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Wilkinson & Yamazaki 2018).). Glutaminin de hematopoietik kök hücrelerin birbirlerine tutulmalarına yardımcı olur. Kırmızı kan hücrelerin değişimleri üzerinde rol oynadığı için böyle bir etki gözlenir (Wilkinson & Yamazaki 2018; Hermetet ve diğerleri, 2019). Fazla kilolu bireylerde hematopoietik kök hücre dengesinin değiştiği görülmüştür (Hermetet ve diğerleri, 2019). Fazla kilo adipoz dokuda iltihaplanmaların aktivitesini arttırdığı için denge olumsuz yönde değişir. Aynı zamanda hematopoietik kök hücrelerin faaliyetlerinin düşmesine de sebep olur (Wilkinson & Yamazaki 2018).).

Besinler fazla tüketildiği zaman oluşan şişmanlık hematopoietik değişime neden olur. Bunlardan en önemlisi ise kemik iliğinde oluşan değişimdir. Şişmanlık ile kemik iliği dokularında değişimler gözlenir (Wilkinson & Yamazaki 2018; Hermetet ve diğerleri, 2019). Bu değişimler oluşurken yağ dokuları da yardımcı olur (Wilkinson & Yamazaki 2018). Yağ dokuları bu etkiyi gösterdiği için şişmanlık ve hematopoietik kök hücrelerin arasındaki bağlantıyı açıklar (Wilkinson & Yamazaki 2018; Hermetet ve diğerleri, 2019). Fazla yağ tüketimi öncül hücrelere zarar verebilir (Hermetet ve diğerleri, 2019). Fazla kiloyla ya da yaşın artmasıyla beraber kemik iliğindeki dokuların fazlalaşması hematopoietik kök hücrelerin işlevine zarar verdiği belirtilmektedir (Wilkinson & Yamazaki 2018). Hayvanlar

üzerinde yapılan çalışmalara göre, yüksek yağlı diyet tüketiminin kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerini azalttığı görülmüştür (Hermetet ve diğerleri, 2019). Başka bir araştırmaya bakıldığında ise farelerin yüksek yağlı diyet tüketimi ile hematopoietik kök hücrelerinin dengesinde büyük zararlar gözlenmiştir (Wilkinson & Yamazaki 2018; Hermetet ve diğerleri, 2019). Kan kanserinin son yıllarda kemik iliğindeki dokuların işlevlerine zarar vererek kişileri nakle kadar götürebiliyor (Wilkinson & Yamazaki 2018). Besinlerin vücudumuzda tanınmasını sağlayan reseptörler, hematopoietik kök hücre fonksiyonlarının kontrol edilmesine yardımcı olurlar.

11.3.Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Beslenme

Nakilden sonra bireylerde gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilir (Murray & Pindoria 2017). Bu rahatsızlıklar ile hastada yemek yeme isteği azalır. Bundan dolayı nakilden sonra genellikle tüp ya da damar aracılığıyla besin alımı gerçekleştirilir (Murray & Pindoria 2017; Raynard ve diğerleri, 2002). Öncelikle hastaların nasıl beslendiği iyice araştırılmalı ve beslenme biçimleri değerlendirilmelidir (Raynard ve diğerleri, 2002). Kişilerin vücut ölçülerine bakılmalı ve kilo kontrolü sağlanmalıdır. Hangi beslenme yönteminin doğru olduğu kişiden kişiye değişmektedir (Murray & Pindoria 2017; Raynard ve diğerleri, 2002). Ama yapılan çalışmalara göre ağız yoluyla besin alımının damar yoluyla besin alımına göre daha az yan etkisi görülmüştür (Murray & Pindoria 2017). Ağız yoluyla besin alımı sağlanan kişilerin hastaneden daha kısa sürede taburcu oldukları gözlenmiştir. Nakilden sonra damar yoluyla besin alımı ya da enteral yolla besin gereksinimleri karşılanabilir (104). Genellikle damar yolu ile beslenme daha çok tercih edilir (Hermann & Petruska 1993; Murray & Pindoria 2017). Damar yoluyla besleme daha rahat ve kolay bir beslenme şeklidir (Murray & Pindoria, 2017). Enteral besleme şekline bakıldığında bazı kişilerde vücudun bu yolla besin alımını kabul etmediği görülmüştür. Enteral yolla besin alımının daha çok faydası görülmektedir ama bu sebeple pek tercih edilmemektedir (Hermann & Petruska 1993; Murray & Pindoria 2017). Hastaya en uygun tedavi yöntemini doktor ve diyetisyen karar verir (Hermann & Petruska 1993). Glutaminin kemik iliği naklinden sonra etkisi araştırılmıştır (Herrera-Martínez ve diğerleri, 2015). Nakilden sonra gastrointestinal problemler olduğu için çoğu hastaya damardan beslenme uygulanıyor (Murray & Pindoria 2017; Herrera-Martínez ve diğerleri, 2015). Bundan dolayı hastaya beslenme uygulanırken glutamin takviyesi yapılabilir (Herrera-Martínez ve diğerleri, 2015). Ve glutamin takviyesi ile kişilerde ağız yarası oluşumunda düşüş olduğu görülmüştür. Ancak ağızdan takviye olarak verilen glutamin önerilmez (Raynard ve diğerleri, 2002). Parenteral yolla uygulandığında tercih edilebilir. Son yıllarda glutamin takviyesi oldukça sık kullanılmaktadır (Murray & Pindoria 2017). Ameliyattan sonra kolit oldukça sık rastlanılan yan

etkilerden biridir (Hermann & Petruska 1993; Khandelwal ve diğerleri, 2019). Bu yan etkinin özellikle çocuklarda anne sütü ile azaltılabileceği düşünülmektedir (Khandelwal ve diğerleri, 2019). Çocuklar üzerinde yapılan çalışmaya göre anne sütünün kemik iliği nakli sonrasında oluşan kolit oranını düşürdüğü gözlenmiştir. Kemik iliği nakli hastaları için anne sütü oldukça yararlı görülmektedir.

12.SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda organ ve doku nakli oldukça gelişmiştir. İnsanların ihtiyacının artması da nakil ameliyatlarının gelişmesi için sebep olmuştur. Gün geçtikçe nakle ihtiyaç artmaktadır. Her nakilden önce ve sonra beslenme farklılık gösterir. Özellikle hangi organ veya dokunun nakil yapılacağı beslenme üzerinde değişiklik yaratır. Ama aynı organ veya dokuda bile kişiden kişiye beslenmenin değişebileceği belirtilmektedir. Bunun için diyetisyenler kişiye göre besin alımı sağlamalıdır. Ama bazı nakil çeşitlerinde belirli beslenme tipleri bulunmaktadır. Bu nakil türlerinde prosedürleri uygulamak daha doğrudur. Kalp nakli adaylarında, malnütrisyonu ve nakil sonrası kilo alımına dikkat edilmesi gerekir. Malnütrisyon görülen adaylarda nakil öncesi kg başına 35-40 kalori ve kg başına 1,5-2 gram protein şeklinde beslenme önerilmektedir. Kistik fibrozlu kişilerde çok fazla sodyum ve klorür kayıpları görülmektedir. Bu sebeple hastalarda dehidratasyon, hiponatremi ve hipokloridemi durumları takip edilmelidir. Karaciğer nakli alıcılarında nakil öncesi bazal metabolik hızın en az 1,2 katına (yaklaşık 30-35 kcal/kg/gün) denk gelecek bir kalori miktarı verilmelidir. Protein miktarı ise kompanse veya dekompanse karaciğer hastalığı durumlarına bakılarak, kuru vücut ağırlığı göre günlük 1.0 ± 2.0 g protein/kg verilebilir. Nakil sonrası günde 25 ila 30 kcal/kg arasında enerji verilebilir. Özellikle böbrek naklinde ameliyattan sonra ve önce beslenme kılavuzuna uygun hastayı beslemek gerekir. Böbrek naklinden önce hastalar çoğunlukla hemodiyaliz ve periton diyalizine girerler. Diyalize girdikleri için özel beslenme kılavuzları mevcuttur. Hemodiyalize giren hastalar 35 kcal/kg/gün enerji almalıdır. Hastalar 60 yaşından büyükse alacakları günlük enerji 30 kcal/kg/gün olmalıdır. Hemodiyalize giren kişilerde günlük alınması gereken protein miktarı 1,2 g protein/kg/gün'dür. Hemodiyalize giren hastalarda genellikle B6 vitamin eksikliği görülür. B6 vitamini takviye olarak 100-150 mg verilmesi önerilebilir. Aynı zamanda haftada bir 200-300 mg B1 vitamini de takviye olarak verilebilir. Periton diyalizine giren hastalarda da 35 kcal/kg/gün enerji almaları gerekir, yine aynı şekilde 60 yaşından büyük hastalarda günlük kalori alımı 30 kcal/kg/gün olmalıdır. Alınması gereken protein miktarı ise 1,2-1,3 g protein/kg'dır. Bu kişilerde potasyum kısıtlanmalıdır. 2500 g ile potasyum kısıtlaması yapılabilir. Fosfor miktarı da 4000 mg, sodyum ise 3000 mg ile kısıtlanabilir. Nakilden sonra alınması gereken kalori 30-

35 kcal/kg/gün'dür. Nakilden sonraki sürecin başında protein miktarı 1.4 g/kg'dır. Daha sonraki süreçte 0,75-1,0 g/kg protein alınması önerilir. Toplam enerjinin %30'unu geçmeyecek kadar yağ alımı sağlanmalıdır. Karbonhidratlardan gelen enerji %50 sınırında olmalıdır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne göre ise bu oran %45-60 olabilir. 1000-1300 mg/gün kalsiyum ve 1000-1300 mg/gün fosfor önerilir. Hastalar tuzu kısıtlı tüketmeli, daha çok sebze ve meyve ile beslenmeli, et yemeklerinden günde 1 defa tüketmelidirler. Çocuklarda ise böbrek naklinden önce iyi besin alımı sağlanmalı. Nakilden sonraki durumu etkilemektedir. Pankreas naklinde hastalar akut pankreatit geçiriyorsa nakilden önce yağ oranı düşük besinlerle beslenmeleri gereklidir. Parenteral beslenme pek önerilmediği için enteral beslenme tercih edilebilir. Ürünlere glutamin takviyesi yapılarak oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilir. Nakilden sonra çok kilolu olmayan bireylerde hızlı ağırlık artışı görülür. Bundan dolayı kilo kontrolü yapılmalıdır. Sağlıklı besin alımı ve spor yapmak bu hastalarda oldukça önemlidir. Kemik iliği naklinde ameliyattan önce hematopoietik kök hücreler için vitamin tüketimi önerilir. Özellikle A, C, D vitaminleri tüketilmeli. Glutamin de hematopoietik kök hücreler için oldukça yarar sağlar. Yapılan literatür araştırmasına göre bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.

KAYNAKÇA

- Akbulut G. (2020).** *Çocuk, Yetişkin ve Yaşlılarda Enteral ve Parenteral Beslenme.* Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Akış, M., Katırcı, E., Uludağ, H. Y., Küçükkılıç, B., Gürbüz, T., Türker, Y., ... & Gül, H. (2008).** Süleyman Demirel Üniversitesi personelinin organ-doku bağıışı ve nakli hakkındaki bilgi ve tutumları. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 15(4).
- Amarelli, C., Buonocore, M., Romano, G., Maiello, C., & De Santo, L. S. (2012).** Nutritional issues in heart transplant candidates and recipients. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 662–668. <https://doi.org/10.2741/407>
- Anastácio, L. R., & Davisson Correia, M. I. (2016).** Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. *World journal of gastroenterology*, 22(4), 1513–1522.
- Arvanitakis, M., Ockenga, J., Bezmarevic, M., Giannotti, L., Krznaric, Ž., Lobo, D.N., Löser, C., Madl, C., Phillips, M., Rasmussen, H.H., Van Hooft, J.E., Bischoff, S.C. (2020).** ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition*, 39(3), 612–631
- Bakshi, N., & Singh, K. (2014).** Nutrition assessment in patients undergoing liver transplant. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(10), 672–681.
- Bakshi N, Singh K. (2016).** Diet and nutrition therapy in pre-liver transplant patients. *Hepatology Res*, 2, 207-215.
- Barlow, A. D., Ghoneima, A. S. (2020).** Kidney transplantation. *Surgery (Oxford)*, 38(7), 398-404
- Baue, A. E. (1991).** Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surgical Clinics of North America*, 71(3), 549-565.
- Bergström, J. (1995).** Nutrition and mortality in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 1329-1342
- Bianchi, G., Marzocchi, R., Lorusso, C., Ridolfi, V., & Marchesini, G. (2008).** Nutritional treatment of chronic liver failure. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 38 Suppl 1, S93–S101.
- Boluda, E. R. (2015).** Pediatric small bowel transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 20(5), 550-556
- Boudi, F. B. (2020).** Nutritional Requirements Before Transplantation. 2020:8(13) [Electronic Journal] <https://emedicine.medscape.com/article/431031-overview#a1>
- Cabezas-Wallschei, N., Buettner, F., Sommerkamp, P., Rieger, M. A., Stegle, O., Trumpp, A. (2017).** Vitamin A-Retinoic Acid Signaling Regulates Hematopoietic Stem Cell Dormancy. *A Cell Press journal*, 169(5), P807-823.E19

- Campos, A. C., Matias, J. E., & Coelho, J. C.** (2002). Nutritional aspects of liver transplantation. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 5(3), 297–307.
- de Cos, A. I., Gómez Candela, C., Vázquez, C., López Santamaría, M., Vicente, E., & Grupo NADYA-SENPE** (2003). Trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria [Intestinal transplant in patients with parenteral nutrition at home]. *Nutricion hospitalaria*, 18(6), 325–330
- Desai, C. S., Khan, K. M., Girlanda, R., & Fishbein, T. M.** (2012). Intestinal transplantation: a review. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 31(5), 217–222
- Descombes, E., Hanck, A. B., Fellay, G.** (1993). Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney International*, 43(6), 1319–1328
- ELMAS, İ.** (2016). Beyin Ölümü Kavramı ve Organ Transplantasyonu.
- Ferreira, Livia Garcia, Anastácio, Lucilene Rezende, Lima, Agnaldo Soares, & Correia, Maria Isabel Toulson Davisson.** (2009). Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55(4), 389–393.
- Finlay, S., Asderakis, A., Ilham, A., Elker, D., Chapman, D., & Ablorsu, E.** (2017). The role of nutritional assessment and early enteral nutrition for combined pancreas and kidney transplant candidates. *Clinical nutrition ESPEN*, 17, 22–27.
- Gao, R., Kratzing, C., Pither, C., Sharkey, L., West, S., Butler, A., Woodward, J., Duncan, S., Green, J., Chukualim, B., Gabe, S., Jamieson, N., Middleton, S.** (2015). Nutritional outcomes following small bowel transplantation – The first year post-operative nutritional nadir. *Clinical Nutrition ESPEN*, 10(5), e190–e191
- Ghanekar, A., Grant, D.** (2001). Small bowel transplantation. *Current Opinion in Critical Care*, 7(2), 133–137
- Gholamrezaie, H. R., Tabibi, A., Nikraves, N., Bagheri-Amiri, F., Mohsenirad, H.** (2020). Results of Pediatric Kidney Transplants in an 8-Year Period: A Retrospective Study. *Transplantation Proceedings*, 52(3), 793–799
- Giusto, M., Lattanzi, B., Di Gregorio, V., Giannelli, V., Lucidi, C., & Merli, M.** (2014). Changes in nutritional status after liver transplantation. *World journal of gastroenterology*, 20(31), 10682–10690.
- González-Castro, A., Llorca, J., Suberviola, B., Díaz-Regañón, G., Ordóñez, J., & Miñambres, E.** (2006). Influence of nutritional status in lung transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 38(8), 2539–2540.

- Goulet, O., Jan, D., Brousse, N., Revillon, Y., Ricour, C.** (1997). Small-intestinal transplantation. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 11(3), 573-592
- Grinyó J. M.** (2013). Why is organ transplantation clinically important?. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(6), a014985.
- Guida, B., Perrino, N. R., Laccetti, R., Trio, R., Nastasi, A., Pesola, D., Maiello, C., Marra, C., De Santo, L. S., & Cotrufo, M.** (2009). Role of dietary intervention and nutritional follow-up in heart transplant recipients. *Clinical transplantation*, 23(1), 101–107. 36
- Hammad, A., Kaido, T., Aliyev, V., Mandato, C., & Uemoto, S.** (2017). Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*, 9(10), 1126.
- Hasse J. M.** (2001). Nutrition assessment and support of organ transplant recipients. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 25(3), 120–131.
- Hermann, V. M., Petruska, P. J.** (1993). Nutrition Support in Bone Marrow Transplant Recipients. *Nutrition in Clinical Practise*, 8(1), 19-27
- Hermetet, F., Buffière, A., Aznague, A., Pais de Barros, J. P., Bastie, J. N., Delva, L., & Quéré, R.** (2019). High-fat diet disturbs lipid raft/TGF- β signaling-mediated maintenance of hematopoietic stem cells in mouse bone marrow. *Nature communications*, 10(1), 523
- Herrera-Martínez, A. D., Alhambra Expósito, M. R., Manzano García, G., Molina Puertas, M. J., Calañas Continente, A., Bahamondez Opazo, R., Muñoz Jiménez, C., Rojas Contreras, R., & Gálvez Moreno, M. A.** (2015). Uso de la glutamina en la nutrición parenteral total de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea [Use of glutamine in total parenteral nutrition of bone marrow transplant patients]. *Nutrición hospitalaria*, 31(4), 1620–1624
- Hori, S., Ichikawa, K., Morizawa, Y., Gotoh, D., Itami, Y., Nakai, Y., Miyake, M., Yoneda, T., Tanaka, N., Yoshida, K., Fujimoto, K.** (2019). Clinical Significance of Postoperative Nutritional Status as a Prognostic Factor in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 51(6), 1763-1772
- Johansson L.** (2015). Nutrition in Older Adults on Peritoneal Dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 35(6), 655–658.
- Joly, F., & Panis, Y.** (2012). Indications et résultats de la transplantation intestinale chez l'adulte [Indications and results of small bowel transplantation in adults]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 196(2), 393–404.
- Jomphe, V., Lands, L. C., & Mailhot, G.** (2018). Nutritional Requirements of Lung Transplant Recipients: Challenges and Considerations. *Nutrients*, 10(6), 790.

- Kerwin, A. J., & Nussbaum, M. S.** (2011). Adjuvant nutrition management of patients with liver failure, including transplant. *The Surgical clinics of North America*, 91(3), 565–578.
- Khandelwal, P., Andersen, H., Romick-Rosendale, L., Taggart, C. B., Watanabe, M., Lane, A., Dandoy, C. E., Lake, K. E., Litts, B. A., Morrow, A. L., Lee, M. L., Haslam, D. B., & Davies, S. M.** (2019). A Pilot Study of Human Milk to Reduce Intestinal Inflammation After Bone Marrow Transplant. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 14(3), 193–202
- Kiberd, B.** (2014). Chronic Diarrhea in Kidney Transplant Recipients.: Abstract# D2462. *Transplantation*, 98(p 625)
- Kiebalo, T., Holotka, J., Habura, I., & Pawlaczyk, K.** (2020). Nutritional Status in Peritoneal Dialysis: Nutritional Guidelines, Adequacy and the Management of Malnutrition. *Nutrients*, 12(6)
- Kluch, M., Kurnatowska, I., Matera, K., Łokieć, K., Puzio, T., Czkwianianc, E., Grzelak, P.** (2020). Nutrition Trends in Patients Over the Long Term After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 52(8), 2357-2362
- Knight, S., Vogel, T., Friend, P.** (2020). Pancreas transplantation. *Surgery (Oxford)*, 38(7), 418-424
- Kopple, J. D.** (2001). National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice for Nutrition in Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 37(1), S66-S70
- Laville, M., Fouque, D.** (2000). Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney International*, 58(76), S133-S139
- Lerret, S. M., Erato, G., Goday, P. S., & Silverman, A. H.** (2019). A clinical description of children with solid organ transplants who present with feeding disorder. *Pediatric transplantation*, 23(3), e13389.
- Lindholm, B., & Bergström, J.** (1992). Nutritional aspects on peritoneal dialysis. *Kidney international*. Supplement, 38, S165–S171.
- Liu, Y., Xiao, X., Qin, D. P., Tan, R. S., Zhong, X. S., Zhou, D. Y., Liu, Y., Xiong, X., & Zheng, Y. Y.** (2016). Comparison of Intradialytic Parenteral Nutrition with Glucose or Amino Acid Mixtures in Maintenance Hemodialysis Patients. *Nutrients*, 8(6), 220
- Lodewijx, P.J., Besselink, M.G., Witteman, B.J., Schepers, N.J., Gooszen, H.G., Van Santvoort, H.C., Bakker, O.J.** (2016). Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(5), 571-580
- Marsen, T. A., Beer, J., Mann, H.** (2017). Intradialytic parenteral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clinical Nutrition*, 36(1), 107-117

- Mateu-de Antonio, J., Echeverría-Esnal, D.** (2016). Intravenous lipid emulsions in kidney transplant patients requiring parenteral nutrition. *Nutrition*, 32(3), 397-398
- Mercer, D. F., Iverson, A. K., Culwell, K. A.** (2014). Nutrition and Small Bowel Transplantation. *Nutrition in Clinical Practice*, 29(5), 615-620
- MESERİ DALAK, R. E. C. İ.** (2014). **Nutrition in Heart Failure.** *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 5(5), 438-443.
- Middleton, S., Massey, D., Woodward, J., Sharkey, L.** (2019). Small bowel transplantation – the latest developments. *Medicine*, 47(5), 325-334
- Mlinšek, G.** (2016). Nutrition after kidney transplantation. *Clinical Nutrition ESPEN*, 14, 47-48
- Murray, S. M., & Pindoria, S.** (2017). WITHDRAWN: Nutrition support for bone marrow transplant patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD002920
- Netto, M. C. A. S., Alves-Filho, G., Mazzali, M.** (2012). Nutritional Status and Body Composition in Patients Early After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44(8), 2366-2368
- Neumann, J.** (2017). Nursing challenges caring for bone marrow transplantation patients with graft versus host disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 10(4), 192-194
- Oláh, A., & Romics, L., Jr.** (2014). Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World journal of gastroenterology*, 20(43), 16123–16131
- Piraino B.** (1996). Recommendations for dietary protein intake in CAPD patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis*, 12, 275–279.
- Ponticelli, C., Colombo, D., Novara, M., Basilisco, G.** (2010). Gastrointestinal symptoms impair quality of life in Italian renal transplant recipients but are under-recognized by physicians. *Transplant International*, 23(11), 1126-1134
- Rasmussen, H. H., Irtun, O., Olesen, S. S., Drewes, A. M., & Holst, M.** (2013). Nutrition in chronic pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 19(42), 7267–7275
- Raynard, B., Nitenberg, G., Gory-Delabaere, G., Bourhis, J. H., Bachmann, P., Bensadoun, R. J., Desport, J. C., Kere, D., Schneider, S., Senesse, P., Bordigoni, P., & Dieu, L.** (2002). Standards, options et Recommandations pour la nutrition artificielle au cours et au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [Standards, options and recommendations for nutritional support in bone marrow transplant patients]. *Bulletin du cancer*, 89(4), 381–398

- Rosen, R. D., Singh, A., & Burns, B.** (2020). Trauma Organ Procurement. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sabbatini, M., Ferreri, L., Pisani, A., Capuano, I., Morgillo, M., Memoli, A., Riccio, E., Guida, B.** (2019). Nutritional managements in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(4), 319-324
- Savvidaki, E., Kazakopoulos, P., Vardoulaki, M., Papasotiriou, M., Kalliakmani, P., Karavias, D., Goumenos, D.** (2012). Gastrointestinal Disorders Following Kidney Transplantation: 1472. *Transplantation*, 94, 10S-s 885
- Selvaggi, G., & Tzakis, A. G.** (2009). Small bowel transplantation: technical advances/updates. *Current opinion in organ transplantation*, 14(3), 262–266
- Shah, P., & Orens, J. B.** (2013). Impact of nutritional state on lung transplant outcomes: the weight of the evidence. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 32(8), 755–756.
- Simpson, E., & Dazzi, F.** (2019). Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Frontiers in immunology*, 10, 1246
- Stahl, P.** (2000). Nutrition Protocols for Small-bowel Transplant Patients. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(6), 689
- Sungur, M.** (2005). Sepsiste organ destek tedavileri. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5(2), 112-121.
- Taylor, G. S., Patel, V., Spencer, S., Fluck, R. J., & McIntyre, C. W.** (2002). Long-term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clinical nephrology*, 58(6), 445–450
- Teger N. B.** (2019). Owner’s Manual: Nutrition Care for Your Kidney Transplant. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 29(3), 249–255.
- Tena, B., Vendrell, M.** (2020). Perioperative considerations for kidney and pancreas-kidney transplantation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 34(1), 3-14
- Teplan, V., Valkovsky, I., Teplan, V., Jr, Stolova, M., Vyhnaneck, F., & Andel, M.** (2009). Nutritional consequences of renal transplantation. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 19(1), 95–100.
- Thomas E. D.** (1999). Bone marrow transplantation: a review. *Seminars in hematology*, 36(4 Suppl 7), 95–103
- Topeli, A.** (2001). Yoğun bakım ünitesinde beslenme. *Yoğun Bakım Dergisi*, 1(1), 11-20.

- Tynan, C., & Hasse, J. M.** (2004). Current nutrition practices in adult lung transplantation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 19(6), 587–596. <https://doi.org/10.1177/0115426504019006587>
- Ward H. J.** (2009). Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 19(1), 111–122.
- Weimann, A., Braga, M., Harsanyi, L., Laviano, A., Ljungqvist, O., Soeters, P., DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Jauch, K. W., Kemen, M., Hiesmayr, J. M., Horbach, T., Kuse, E. R., Vestweber, K. H., & ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)** (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(2), 224–244.
- Wilkinson, A. C., Yamazaki, S.** (2018). The hematopoietic stem cell diet. *Int J Hematol* 107, 634–641
- Yang, Y., Zhou, H., Zhang, P., Chao, W., Zou, Y., Yang, M.** (2020). Evaluation of objective nutritional indexes as predictors of worse outcomes in peritoneal dialysis patients. *Nutrition*, 79-80, 110963
- Zeltzer, S. M., Taylor, D. O., & Tang, W. H.** (2015). Long-term dietary habits and interventions in solid-organ transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 34(11), 1357–1365.

Bölüm 56

DIŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER

Musa ACARTÜRK¹

¹ Araştırma Görevlisi, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi
Anabilim Dalı ORCID ID 0000-0002-7386-805X

DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER

Lazer

Anlam olarak yoğunlaştırılmış ışık, demek olan lazer “ Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation ” kelimelerinin baş harflerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Einstein tarafından 1927 yılında bulunan kuantum kavramı, lazerin prensipleri üzerinde aydınlatıcı bir etki oluşturmuştur. Lazer kavramı 1954 yılında Colombia Üniversitesinde Townes ve arkadaşları tarafından Maser (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

İlerleyen teknoloji ile birlikte ilk lazer aleti Theodore Maiman tarafından 1960 yılında icat edilmiştir. İcadın bulunmasıyla birlikte lazer ile ilgili ilk deneysel çalışmalara 1967 yılında başlanarak lazerin biyostimulan etkileri açığa çıkmaya başlamıştır. Bu etkiler 1968 yılında Mester tarafından yapılan çalışmalar sonucunda; yüksek enerjili lazerlerin hücreler üzerinde inhibitör etki, düşük enerjili lazerlerin stimulan etki oluşturduğu belirlenmiştir (1).

Stern ve Sognaes ise diş sert dokularından mine ve dentin üzerinde ruby lazeri kullanarak diş hekimliği alanındaki lazer ile ilgili ilk çalışmayı gerçekleştirmişlerdir (2).

Lazer Işığının Temel Özellikleri

Elektromanyetik spektrumda, kızıl ötesi ve görünür ışık bölgelerinde bulunan lazer ışıklarının temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

- Monokromatizm

Tek bir dalga boyundan oluşan lazer ışınları tek renkli olarak görünürler. Bu durum özel durumlar ve belirli dokular için bazı dalga boylarının tercih edilebilmesine imkan sağlamaktadır. Galium-Arsenid cihazı kullanılarak 910 nm dalga boylu kızıl ötesi lazer ışını, Helium-Neon cihazı kullanılarak 632.8 nm dalga boylu kırmızı lazer ışınlarının tercih edilebilmesi bu duruma bir örnektir (1).

- Koherans

Doğal bir ışık kaynağı olan güneşten veya evlerde kullandığımız ampullerden çıkan ışıklar etrafa dağınık bir şekilde yayılırlar. Bu durum ışığı oluşturan elektromanyetik dalgaların aynı anda aynı fazda bulunamamalarından kaynaklanmaktadır. Lazer ışınları ise bu durumun aksine aynı yöndeki ve aynı fazdaki paralel dalgalardan oluştuğu için dağılma göstermeden ilerlerler. Lazer ışınları uyarılmış yayılım olduklarından dolayı düzenlidirler. Ancak normal ışık kaynakları spontan yayılım gösterdikleri için dağınık bir şekilde etrafa yayılmaktadırlar. Koherans özelliği sayesinde lazer ışınlarının enerjisi tek bir noktada toplanarak ışık sapması en alt seviyeye düşürülmektedir (3).

- Küçük Diverjans

Normal ışık kaynaklarından çıkan ışınlar, ilerlerken çok kısa mesafelerde ve sürede dağılım göstermektedirler. Lazer kaynaklarından çıkan ışınlar ise daha uzun mesafe ve süre ilerlemesine rağmen dağılım göstermeden hedeflerine ulaşabilmektedirler. Sahip oldukları küçük diverjanslıktan dolayı lazer ışınları için kolimasyon (doğrultulmuş ışın) ifadesi de kullanılabilmektedir (3).

- Enerji Taşıma

Elektromanyetik güce sahip olan lazer ışınlarının büyük bir enerji taşıma kapasiteleri vardır. Bu özellikleri sayesinde küçük alanlara büyük enerjiler aktarabilirler. Aynı zamanda bu ışınlar diğer cisimler tarafından yansıtılabilir, iletilir ve absorbe edilebilirler (4).

- Doğrusal (Lineer) Polarizasyon

Sadece 90° açı ile gelebilen ışınların, optik filtreler aracılığıyla geçişlerine imkân tanır (4).

Lazer Sınıflaması

Lazerlerin sınıflandırılması içerdikleri enerji yoğunluklarına göre; güçlü (sert) lazerler, orta güçlü (mild) lazerler ve düşük güçlü (yumuşak) lazerler olmak üzere üç farklı gruba ayrılarak yapılmaktadır (3).

- **Güçlü Lazerler:** Pek çok kullanım alanı bulunmasına rağmen genellikle sanayide ve cerrahi alanda sıklıkla tercih edilmektedir. Argon lazer, Neodyum YAG (Yttrium Alüminyum okside Garnet) lazer, Karbondioksit lazer gibi türleri bulunmaktadır. Göz hastalıklarının tedavisinde Argon lazer, mikro cerrahi uygulamalarında Karbondioksit lazer, yüksek yoğunluklu lazer fizik tedavi faaliyetlerinde ise Neodyum YAG lazerler kullanılmaktadırlar (5).

- **Orta Güçlü Lazerler:** Genellikle tedavi amacıyla kullanılan orta güçlü lazerler, içerdikleri Galyum Alüminyum Arsenid maddesini aktif madde olarak kullanılmaktadırlar. Bu lazerler bazı sınıflamalarda düşük güçlü lazerler başlığı altında da sınıflandırılabilir (1). Orta güçlü lazerler bazı araştırmacılar tarafından Diyod lazerler olarak da adlandırılmaktadır. Diyod lazerler non-kohorent özellik taşırlar. 5 cm derinliğe kadar indirekt penetrasyon gösterebilmektedirler (5).

- **Düşük Güçlü Lazerler:** Aktif madde olarak Helyum Neon gazını kulland düşük güçlü lazerler çoğunlukla transkutan ışınlama uygulamalarında kullanılmaktadırlar. Dalga boyları 632 nm civarında olup emniyetli ve kullanımı pratik olan lazerlerdir. Çalışma sırasında ışık kaynağına uzun süre bakılması göz ve çevresindeki dokularda yaralanmalara yol açabilmektedir. 10-15 mm derinliğe kadar indirekt penetrasyon gösterebilmektedirler (3).

Diğer lazer sınıflandırma türleri ise Tablo 1’de verilmiştir (6,7).

Aktif Maddesine Göre	Çalışma Yöntemine Göre	Dalga Boyuna Göre	Enerjisine Göre
Katı ortam lazerleri	Sürekli ışık veren	Kızıl ötesi lazerler	Düşük güçlü lazerler
Sıvı ortam lazerleri	Atımlı ışık veren	Görünür ışık lazerler	Orta güçlü lazerler
Gaz ortam lazerleri	Kesikli ışık veren	Mor ötesi lazerler	Güçlü lazerler

Tablo 1. Lazer Sistemlerinin Sınıflandırılması

Lazerin Etki Mekanizmaları

Lazer ışınlarının sellüler ve subsellüler mekanizmaları etkilediği bilinmesine rağmen etki mekanizmaları tam olarak açığa kavuşturulmamıştır (5). Ancak temel etki mekanizmasının doku stimülasyonu olduğu bilinmektedir. Doku stimülasyonunu sağlayan etkinin polarizasyon olduğu yapılan çalışmalar sonucu tespit edilmiştir. Lazer ışınları dokulara aktarıldığında direkt etki, akupunktur noktalarına aktarıldığında ise sistemik etki göstermektedirler (8).

Lazer ışınları dokulara invaze olduğunda enerjilerini organizmanın moleküllerine aktarırlar. Bu enerjilerin absorpsiyonu hücresel düzeyde mitokondriler tarafından yapılarak sitoplazmik hidrojen ve ATP havuzunun yoğunluğu artırılır. Bu durum sonucunda iyonların hücre zarından geçişleri artmaktadır. Ayrıca inflamatuvar fazdaki doku yaralarına lazer uygulamasının iyileşmenin hızlanması için uyarıcı etki yaptığı bildirilmiştir (9).

Lazer Doku Etkileşimi

Lazer ışınları doku ile temas ettiği zaman dört farklı etkileşim şekli meydana gelebilir. Bu etkileşim şekilleri geçiş, soğurma, saçılma ve yansımadır.

Geçiş: Lazer ışınlarının etkilenmeden doku içerisinde ilerleyebildiği maksimum mesafedir.

Soğurma: Lazer ışınlarının temas ettiği doku tarafından absorbe edilmesidir.

Saçılma: Lazer ışınlarının dokuya temas ettikten sonra farklı yönlere yayılmasıdır.

Yansıma: Lazer ışınlarının dokuya çarpıp geri dönmesi olayıdır (10,11).

Lazer Işınlarının Dozu

Lazer tedavilerinden en yüksek şekilde verim alabilmek için uygun lazer tipi, lazer dozu ve tedavi süresinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu kriterlerin sağlanamaması durumunda başarılı bir tedavinin elde edilebilmesi mümkün olmayacaktır. Yapılan birçok çalışma, uygun lazer dozunun sağlanmamasından kaynaklı tedavilerin başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmektedir (12).

Lazerin güç yoğunluğu, enerji yoğunluğu, ışık alanı ve tedavi süresi gibi birçok parametre lazer dozunun belirlenmesine etki etmektedir. Totalde 100 J(Joule)'lük lazer dozu aşılmadığı sürece lazer tedavisinin her gün uygulanmasında herhangi bir sakınca olmadığı bildirilmiştir. Belirlenen endikasyona göre tedavi süresi değişkenlik gösterse de seans sayısı genellikle 10 ila 20 seans arasında değişebilmektedir (8).

Diş Hekimliğinde Lazer Kullanımı

Lazer ışınları 1989 yılından itibaren tedavi amaçlı olarak diş hekimliği alanında da uygulanmaya başlanmıştır (1,13). Diş hekimliğinde farklı tedavi türleri için farklı dalga boyundaki lazer cihazlar kullanılmaktadır. Ayrıca ilerleyen teknoloji ile birlikte kullanım sırasında lazer dalga boylarının atım uzunlukları ve atımlar arasında beklenen süreler bilgisayar yazılımları yardımıyla ayarlanabilmektedir (14).

Lazer ışınları diş hekimliğinin restoratif diş tedavisi, endodonti, pedodonti, periodontoloji ve ağız diş çene cerrahisi gibi pek çok bölümünde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu bölümlerde diş çürüğü temizleme, mine-dentin pürüzlendirme, kök kanal preparasyonu, vitalite belirleme ve çürük tespiti gibi çeşitli sert doku uygulamalarının yanı sıra gingivektomi, frenektomi, pulpotomi, gingivoplasti, insizyon ve hemostaz sağlama gibi pek çok yumuşak doku uygulamalarında da kullanılabilmektedirler (15-25).

Diş hekimliği alanında FDA (Food and Drug Administration) tarafından kullanımı onaylanmış lazer ışın cihazları kullanılmaktadır. Bu cihazlardan Argon, Co₂, Nd: YAG, Diyet ve Er: YAG lazerler en sık kullanılan lazer ışın cihazlarıdır (26-28).

Lazer Diş Sert Doku Etkileşimi

Lazer ışınları diş sert dokuları ile temas ettiklerinde soğurulma eğilimindedirler. Soğurulma miktarları diş sert dokularının mineral oranına, pigment, su ve kan içeriklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (29).

Sağlıklı bir diş kronu yapısal olarak mine ve dentin dokularından meydana gelmektedir. Mine dokusu hacimce %85 inorganik, %3 organik yapı ve %12 su içerirken dentin dokusu hacimce %47 inorganik, %33 organik yapı ve %20 su içermektedir. Çürük dentin dokusundaki su oranı %54'lere kadar çıkabilmektedir (11).

Restoratif diş tedavilerinde demineralize çürük dokularındaki protein ve su içerikleri dikkate alınarak lazer ışın tedavileri gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı mine ve dentin dokularındaki apatit kristaller lazer ışınlarını soğurarak kısıtlı miktarda ışının geçişine izin verirken demineralize olmuş çürük dokularındaki artan su miktarı ışınların daha fazla oranda geçişine izin vermektedir (11).

Lazer ışınlarının kullanımlarına ilişkin avantaj ve dezavantajlar Tablo 2’ de belirtilmiştir (11).

Avantajlar	Dezavantajlar
Kanama kontrolü	Solunumla ilgili riskler taşıması
Postoperatif ödemin engellenmesi	Cihaz maliyetlerinin yüksek olması
Skar doku oluşumunun azaltılması	Yangın ve patlama risklerinin bulunması
Dokularda sterilizasyonun sağlanması	Oküler ve termal hasarlara neden olabilmesi

Tablo 2. Lazer Işınlarının Kullanımlarının Avantajları ve Dezavantajları

Lazer Işın Tedavisinin Endikasyonları

Lazer teknolojisindeki gelişmeler sayesinde farklı doku tipleri için pek çok lazer çeşidi bulunmaktadır. Bu çeşitlilik lazer ışın tedavisinin tıp ve diş hekimliği alanında yaygın bir şekilde kullanılmasına imkân sağlamaktadır (12).

Tıp alanındaki bazı kullanım alanları osteoartrit, romatoid artrit, radi-külopati, kırık kemik onarımları, sjögren sendromu, epikondilit, kronik osteomyelit ve skar doku tedavileri olarak tanımlanabilmektedir (12).

Diş hekimliğinde yumuşak doku uygulaması olarak gingivoplasti, gingivektomi, frenektomi ve insizyon işlemlerinde, sert doku uygulaması olarak da çürük temizlenmesi, mine dentin dokusunun pürüzlendirilmesi ve kök kanallarının prepare edilmesinde kullanılan lazer ışınları ayrıca teşhis amaçlı olarak diş çürüklerinin tespitinde ve vitalitenin belirlenmesinde kullanılmaktadır (15,16).

Lazer Işın Tedavisinin Kontrendikasyonları

Öncelikle lazer ışınlarının, korneaya 1 metreden daha kısa mesafelerde kullanıldığı durumlarda göz ve çevresindeki yumuşak dokulara ciddi zararlar verebildiği kesinlikle akıldan çıkarılmamalıdır. Bu tehlikeli durumdan korunabilmek için hekim ve hastanın tedavi sırasında koruyucu gözlük kullanmalarının yanı sıra azami ölçüde gerekli tedbirleri almaları gerekmektedir (12).

Lazer ışın tedavisinin, epilepsi rahatsızlığı olan hastalarda ve kalp pili taşıyan kişilerde kullanılması çeşitli risklere yol açabileceğinden gerekli kalınmadığı müddetçe kullanılması tavsiye edilmemektedir. Hamile bayanlarda, kanserli dokuların yakın çevresinde, iltihaplı dokularda ve küçük çocukların kapanma gerçekleşmemiş fontanellerinde lazer ışınlarının kesinlikle kullanılmaması gerekmektedir (1).

Lazer Tehlike Sınıflaması

Diş hekimliği tedavilerinde gün geçtikçe kullanım sıklığı artan lazer ışınları, uygulama sırasında çeşitli tehlikelerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu tehlikeler solunum sistemi rahatsızlıkları, görme problemleri, doku yaralanmaları, yangın ve patlama, elektriksel problemler şeklinde sıralanabilmektedir (30).

- Solunum Sistemi Rahatsızlıkları

Tedavi sırasında uygulama yapılan bölgeden ortama yayılan lazer gazları hem hekim hem de hasta açısından riskli bir durum oluşturmaktadır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada CO₂ lazer gazlarının solunum sistemi üzerinde çeşitli zararlı etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir. Ağız boşluğu veya solunum yollarına yakın bölgelerde uygulanacak olan lazer ışın tedavilerinde hastaların azami ölçüde korunabilmeleri için ortama yayılan lazer gazlarının havalandırma sistemleriyle tahliye edilmeleri gerekmektedir (10).

Genel anestezi altında gerçekleştirilen lazer ışın tedavilerinde yanıcı özellikteki anestezi gazları tutuşabilmektedir. Ayrıca endotrakeal tüplerin plastik yapıda olanları tutuşabilirken, kauçuk yapıda olanları ise eriyebilmektedirler. Bu tehlikelerin önüne geçebilmek için metal yapıdaki endotrakeal tüpler veya lazer ışınlarına dayanıklı silikon malzemelerle kaplı özel olarak tasarlanmış tüpler kullanılabilir (30).

- Görme Problemleri

Yansıyan lazer ışınlarının yaklaşık olarak %95 'lik kısmı gözdeki retina dokusu tarafından tutulmaktadır. Tutulan bu lazer ışınları 1 saniyeden daha az bir zaman dilimi içerisinde ısı enerjisine çevrilerek tedavisi olmayan retina yanıklarına sebebiyet verebilmektedir ve bu retina yanıkları kişilerde kalıcı körlüklerin oluşmalarına neden olmaktadır (30).

Gözün hangi tabakasında ne çeşit doku yaralanmalarının meydana gelebileceği tutulan lazer ışınlarının dalga boylarına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak gözdeki lazer yaralanmalarında öncelikle retinal dokularda yanıklar meydana gelmektedir. Düşük güçteki lazer ışın yaralanmalarında bile odaklama etkisi sebebiyle mercek ve korneada da yaralanmalar oluşabilmektedir. Farklı dalga boylarındaki ışınlar sklera ve göz sıvısı gibi diğer göz bölgesi dokularında da hasarlara sebebiyet verebilmektedir (30).

Tedavi sırasında kullanılan, ışığı yansıtabilme özelliği olan dental el aletleri lazer ışınlarının yansımasına ve yayılmasına neden olarak hem hekim hem de hasta için büyük bir risk oluşturabileceğinden lazer ışın tedavisi gereken durumlarda karbonlu veya ışın yansıtma özelliği olmayan el aletlerinin kullanılması olası tehlikelerin ortadan kalkmasına yardımcı olacaktır (31).

- Doku Yaralanmaları

Lazer ışınlarının doku proteinleriyle ısısal olarak etkileşime girmesi sonucunda deride ve ağız dokularında yaralanmalar meydana gelmektedir. Isısal etkileşim sonrasında vücut sıcaklığında artış meydana gelerek dokulardaki enzimlerde ve yapı proteinlerinde denatürasyonlar oluşmaktadır. Denatürasyonların sebep olduğu hücre yıkımları metabolizmanın temel işlevlerinin yerine getirilememesine yol açmaktadır (30).

Vücut tarafından absorbe edilen 400 nm dalga boyunun üzerindeki lazer ışınları dokularda termal koagülasyon nekrozunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kullanılan lazer cihazlarının güçlerindeki artış dokularda meydana gelebilecek olan yaralanmaların ciddiyetini artırmaktadır. Düşük güç yoğunluğundaki bir lazer ışığına uzun süre maruz kalınması durumunda bile cilt yüzeylerinde belli belirsiz şekilde termal nekrozlar oluşabilmektedir (32).

- Yangın ve Patlama

Lazer kullanımının gerçekleştirildiği alanlarda yanıcı ve patlayıcı materyallerin bulunması tehlikeli durumlara yol açabilmektedir. Çalışma alanında, yanma özelliği bulunan katı, sıvı veya gaz formdaki materyaller lazer ışınlarına maruz bırakıldığında kolay bir şekilde tutuşabilmekte ve materyallerin tutuşmasından sonra ortaya çıkan zehirli gazlar ölümcül tehlikeler meydana getirebilmektedir (33). Bu gibi olası tehlikelerin önüne geçebilmek için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir (34).

- Elektriksel Problemler

Güçlü lazer cihazlarının kullanılabilmesi için yüksek voltajlı elektrik kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek voltajlı kaynaklarla çalışma sonucunda patlama, elektrik şoku, yangın gibi birçok farklı tehlikenin ortaya çıkma olasılığı mevcuttur (10).

Cihazların ve elektrik kaynaklarının bakımları, onarımları düzenli bir şekilde yapıldığı takdirde pek çok olası tehlikenin önüne geçilebilmektedir. Ayrıca biyomedikal ve elektrik mühendislerinin iş birliği içerisinde çalışmaları sonucunda da lazer sistemlerinin güvenlik seviyeleri yükselti- lerek daha güvenli cihazların kullanıma sunulmaları mümkün olabilmektedir (10).

Lazer Güvenliği

Lazer ışınlarının dış tedavilerinde kullanımı hekimlere pek çok avantaj sağlarken ışınların yanlış kullanımları farklı yaralanmalara neden olarak hem hekim hem de hasta açısından olumsuz sonuçlar meydana getirebilmektedir (35,36).

Dental lazer cihazlarının bilinçsiz bir şekilde kullanımı endişe edilmesi gereken noktalardan biridir. Sadece cihazın kullanımını öğrenerek değil aynı zamanda muhtemel risk ve tehlikeli durumlarda ne şekilde bir yol izlenmesi gerektiği, cihazın bakım ve onarım prosedürlerinin takip edilerek gerçekleştirilmesi, güvenlik önlemlerinin de azami ölçüde alınması ile birlikte lazer güvenliği sağlanabilmektedir (37).

KAYNAKÇA

1. Alper S. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon in: Mehmet Beyazova, Yeşim Gökçe Kutsal. Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon. Volume 1, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2011:823-826.
2. Arısu DH. Restoratif diş hekimliği ve endodontide lazer kullanımı. GÜ. Diş Hek. Fak. Derg. 26: 125-132, 2009.
3. Hidayet Sarı, Kenan Akgün. Hareket sistemi hastalıklarında fiziksel tıp yöntemleri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 73-79.
4. Snyder-Mackler L, Bork CE. Effect of helium-neon laser irradiation on peripheral sensory nerve latency. Phys Ther 1988; 68(2):223-225.
5. Basford JR. The clinical status of low energy laser therapy in 1989. J Laser Appl 1990; 2(1): 57-63.
6. Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. Chem Rev. Feb 2003; 103(2): 577-644.
7. Harris D, Pick, RM. Laser Physics. In: Misserandino L, Pick, RM., ed. Lasers in Dentistry. Chicago: Quintessence publishing Co.; 1995:27-38.
8. Ozdemir F, Birtane M, Kokino S. The clinical efficacy of low-power laser therapy on pain and function in cervical osteoarthritis. Clin Rheumatol 2001; 20(3): 181-184.
9. Bayat M, Ansari E, Gholami N, Bayat A. Effect of low-level helium-neon laser therapy on histological and ultrastructural features of immobilized rabbit articular cartilage. J Photochem Photobiol B 2007; 87(2): 81-87.
10. Miserendino L, Pick RM. Lasers in dentistry. Quintessence Pub. 1995; 341 p.
11. Coluzzi D, Convissar RA. Laser Fundamentals: Principles and Practises in Laser Dentistry. New York: Elsevier Inc, 2011, 12-26.
12. Lindhe J, Nyman S. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1985; 12: 374-388.
13. Angelova N, Peseuska S, Nakova M, et al. Periodontal treatment with a low-level diode laser: clinical findings. Gen Dent. 2009; 57: 510-513.
14. Wigdor HA, Walsh JT, Featherstone JD, Visuri SR, Fried D, Waldvogel JL. Lasers in dentistry. Lasers Surg Med. 1995; 16(2): 103-133.
15. Kotlow L. Lasers in Pediatric Dentistry. In: Convissar R, ed. Principles and Practice of Laser Dentistry. St. Louis: Missouri; 2011: 202-224.
16. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. Dent Clin North Am. Oct 2004; 48(4): 861-888, vi.
17. Van As G. Erbium lasers in dentistry. Dent Clin North Am. Oct 2004; 48(4): 1017-1059, viii.

18. Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J. In vivo effects of an Er:YAG laser, an ultrasonic system and scaling and root planing on the biocompatibility of periodontally diseased root surfaces in cultures of human PDL fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2003; 33(2): 140-147.
19. Chen E, Abbott PV. Evaluation of accuracy, reliability, and repeatability of five dental pulp tests. *J Endod.* Dec 2011; 37(12): 1619-1623.
20. Fratzkin RD, Kenny DJ, Johnston DH. Evaluation of a laser Doppler flowmeter to assess blood flow in human primary incisor teeth. *Pediatr Dent.* Jan-Feb 1999; 21(1): 53-6.
21. Roeykens H, Van Maele G, Martens L, De Moor R. A two-probe laser Doppler flowmetry assessment as an exclusive diagnostic device in a long-term follow-up of traumatised teeth: a case report. *Dent Traumatol.* Apr 2002; 18(2): 86-91.
22. Chen J, Qin M, Ma W, Ge L. A clinical study of a laser fluorescence device for the detection of approximal caries in primary molars. *Int J Pediatr Dent.* Mar 2012; 22(2): 132-138.
23. Mendes FM, Novaes TF, Matos R, et al. Radiographic and laser fluorescence methods have no benefits for detecting caries in primary teeth. *Caries Res.* 2012; 46(6): 536-543.
24. Kavvadia K, Lagouvardos P. Clinical performance of a diode laser fluorescence device for the detection of occlusal caries in primary teeth. *Int J Pediatr Dent.* May 2008; 18(3): 197-204.
25. Olmez A, Tuna D, Oznurhan F. Clinical evaluation of diagnodent in detection of occlusal caries in children. *J Clin Pediatr Dent.* Summer 2006; 30(4): 287-291.
26. Myers TD. Lasers in dentistry. *J Am Dent Assoc.* Jan 1991; 122(1): 46-50.
27. Myers TD. The future of lasers in dentistry. *Dent Clin North Am.* Oct 2000; 44(4): 971-980.
28. Wigdor H, Abt E, Ashrafi S, Walsh JT, Jr. The effect of lasers on dental hard tissues. *J Am Dent Assoc.* Feb 1993; 124(2): 65-70.
29. Verma SK, Maheshwari S, Singh RK, Chaudhari PK. Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* 3: 124-132, 2012.
30. Neiburger EJ, Miserendino L. Laser reflectance: Hazard in the dental operatory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66(6): 659-661.
31. Laser Institute of America. *Laser Safety Manual.* 2005.
32. Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *J Periodontol.* 1993; 64(7): 589-602.

33. Davis RK, Simpson GT. Safety with the carbon dioxide laser. *Otolaryngol Clin North Am.* 1983; 16(4): 801-813.
34. Lim RY, Kenney CL. Precaution and safety in carbon dioxide laser surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986; 95(2): 239-241.
35. Coluzzi D. Fundamentals of lasers in dentistry: Basic science, tissue interaction, and instrumentation. *J Laser Dent.* 2008; 16: 4-10.
36. George R. Laser in Dentistry: Review. *Int J Dent Clin.* 2009; 1(1): 10-13.
37. Pradeep S, Anitha S, Ravi S, Shivalinga B, Jyothikiran H. Dental lasers: A review of safety essentials. *Int J Orthod Rehabil.* 2016; 7(3): 112.

Bölüm 57

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST) LERE GENEL BAKIŞ

Ahmet Tuğrul ERUYAR¹

Emre ÖZCAN²

1 Dr. Öğretim Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-7074-1160 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.

2 Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Gümüşhane Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Gümüşhane, Türkiye ORCID ID: 0000-0002-4965-6513

T.C. Sağlık Bakanlığı Gümüşhane Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü

Bu derlemenin bir bölümü, Dr. Emre Özcan'ın "Gastrointestinal stromal tümörlerde malign davranış riskini belirlemede immünohistokimyasal olarak phh-3, p53'ün değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tezinin genel bilgilerinde yer almaktadır. (Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Tuğrul Eruyar).

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastrointestinal sistemin (GİS) en sık görülen mezenkimal tümörüdür (%80). (Miettinen ve Latosa, 2001) Oldukça nadir görülen bu tümörler, GİS kaynaklı malign tümörlerin yaklaşık %0,1-3'ünü oluşturlar (Lewis ve Brennan, 1996).

GİST'lerin biyolojik davranışları, birçok neoplazma nazaran, benign veya malign olarak keskin sınırlarla ayırlanamamaktadır. Tümörün biyolojik davranışının öngörülebilmesi için çeşitli parametreler içeren şemalar kullanılmaktadır. Genel olarak bu şemalarda kullanılan parametreler; mitoz sayısı, tümör çapı ve tümör lokalizasyonudur (Fletcher, Berman, Corless ve diğerleri, 2002; Joensuu, 2008; Miettinen ve Latosa, 2006). Ayrıca tümör rüptürü, Ki-67 proliferasyon indeksi, yaş, cinsiyet ve cerrahi gibi parametreleri içeren daha kapsamlı nomogramların da kullanılabileceği öne sürülmektedir (Chen T, Xu L, Ye L ve diğerleri, 2019).

Bu şemalar ve nomogramlarda yer alan bazı parametreler, değerlendirme esnasında gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumsuzluklara neden olabilmektedir. Örneğin malign biyolojik davranış potansiyelini belirlemede kabul görmüş en önemli parametrelerden biri olan mitoz sayımı oldukça vakit alan bir yöntemdir. Bununla birlikte, farklı mikroskop markaları ve modelleri arasında büyütme alanı değişiklik gösterdiğinden, mitoz sayılan büyük büyütme alanı (BBA) sayıları da kafa karıştırıcı olabilmektedir. “National Institutes of Health” (NIH) ve “Armed Forces Institute of Pathology”(AFIP) kriterlerinde; 50 BBA’da mitoz sayılması önerilmekteyken, mikroskop marka ve modelleri arasındaki büyütme alanı farklılıkları nedeniyle değerlendirilmesi gereken alanın 5 mm² olması gerektiği vurgulanmaktadır (Dei Tos, Hornick, Miettinen. 2019; Fletcher ve diğerleri, 2002; Miettinen ve Latosa, 2006)

Ortaya konan şemalar ancak metastaz veya tümöre bağlı ölüm riskini göstermekte olup tanı anında tümörün biyolojik davranışı hakkında kesin bilgi verememektedir. Bununla birlikte bu şemaların tanı anında kullanılmasının, tedavi seçeneklerini değerlendirmek açısından büyük fayda sağladığı bilinmektedir.

Bu derlemede GİST'lerin kökeni, ayrıntılı histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri, risk skorlama yöntemleri ile risk skoruna göre klinik yaklaşım güncel literatür eşliğinde sunulmaktadır.

1. Tarihçe:

1940’lı yıllarda Stout başta olmak üzere birçok araştırmacı tarafından GİS kaynaklı mezenkimal tümörler tanımlanmaya başlanmıştır (Golden, Stout 1941; Stout, 1948) O tarihten bugüne kadar geçen zaman diliminde GİST'lere çok farklı tanımlar verilmiştir. İgisi hücreli olanlar leiomyom,

malign görünümde olanlar leiomyosarkom, epitelioid morfolojide olanlar leiomyoblastom olarak isimlendirilmiştir (Fenwick, 1901; Stout, 1948; Yarrington ve Cook, 1962). Schwannian veya nöroaksonal diferansiasyon gösteren tümörler ise Schwannom tanısı almıştır (McKittirick ve Schulz, 1946). Herrera ve ark. ise bu tümörleri, pleksom-pleksosarkom veya daha bilinen adıyla “*gastrointestinal autonomic nerve tumor*” (GANT) olarak adlandırılmıştır (Herrera, De Moraes, Grizzle ve diğerleri 1984; Herrera, Cerezo, Jones, 1989).

1969’da (Welsh ve Meyer, 1969) elektron mikroskopik olarak bu tümörlerde düz kas yapısı bulunmadığı gösterilmiştir. Daha sonra 1983’te Evans ve ark. (Evans, Lampert ve Jacobs, 1983) immünohistokimyasal olarak, düz kas kökeni bulunmadığını tespit etmişler ve aynı yıl içinde Mazur ve ark. (Mazur ve Clark, 1983) bu tümörlerde nöral kökenli antijenlerin (S-100 ve NSE) pozitif olduğunu bildirmiştir. Elde edilen bu bilgiler doğrultusunda ilk defa “*stromal tümör*” ifadesini kullanılmaya başlanmıştır. 1991’de ise tümörün histogenezi (nöronal veya düz kas diferansiasyonu) immünohistokimyasal olarak açıklanmaya çalışılmış, ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (Newman, Wadden ve Fletcher, 1991). 1994’te ise GİST’lerin yaklaşık %60-70’inde CD34 pozitifliği bulunduğu bildirilmiştir (Van de Rijn, Hendrickson ve Rouse, 1994) Günümüzde kullanılan güncel GİST tanımı ise 1998 yılında, bu tümörlerde, bir proto-onkogen olan c-KIT genindeki mutasyonların keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır (Hirota, Isozaki, Moriyama ve diğerleri, 1998; Kindblom, Remotti, Aldenborg ve diğerleri, 1998).

2. Epidemiyoloji

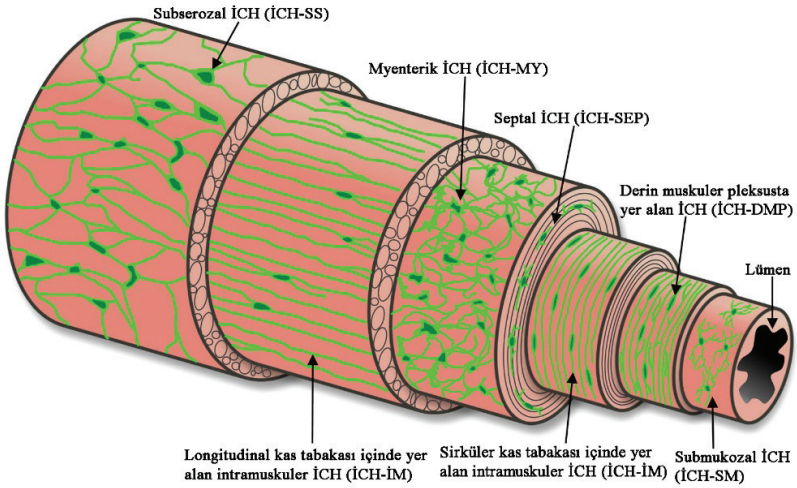
GİST insidansı, tüm dünyada genel olarak milyonda 130 olarak tahmin edilmektedir (Nilsson, Bümming, Meis-Kindblom ve diğerleri 2005; Chan, 2006). Ancak insidans oranları coğrafya değiştiğinde farklılık göstermektedir. Örneğin Kuzey Avrupa’da (İsveç ve İzlanda) milyonda 14-20, Güney Kore ve Hong Kong’da milyonda 16-22 iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ise bu oranın milyonda 6,8 olduğu bildirilmektedir (Chan, 2006; Cho, Soh, Kim ve diğerleri. 2010; Nilsson, ve diğerleri 2005; Tran, Davila, El-Serag, 2005; Tryggvason, Gíslason, Magnússon ve diğerleri 2005). Bununla birlikte ABD’de yapılan başka bir araştırmada, gastroözofageal cerrahi yapılan olguların materyalleri daha dikkatli incelendiğinde, toplam GİST görülme olasılığının %10 olduğu saptanmıştır (Abraham, Krasinskas, Hofstetter ve diğerleri, 2007). Almanya’da yapılan bir otopsi çalışmasında ise, midede küçük boyutlu GİST insidansının %25 olduğu belirtilmektedir (Agaimy, Blaszyk, Dietmaier, 2007). Japonya’da yapılan bir çalışmada, mide karsinomu nedeniyle total gastrektomi yapılan 100 hastanın 35’inde GİST de tespit edilmiştir (Kawanowa, Sakuma, Sakurai ve diğerleri, 2006).

GİST'lerin yaklaşık %80'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 63'tür. Olguların %1'inden azı 20 yaş altındadır (Joensuu, Vehtari, Riihimäki ve diğerleri, 2012). Genel olarak her iki cinsiyette görülme sıklığı benzer olmakla birlikte, bazı serilerde erkek cinsiyette bir miktar daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Waidhauser, Bornemann, Trepel M ve diğerleri, 2019)

Tüm GİST'lerin yaklaşık %55-60'ı midede görülmekte olup, sırasıyla %30'u jejunum veya ileumda, %5'i duodenumda, %5'i kolon-rektumda ve çok az bir oranda ise özofagusta (<%1) saptanmaktadır (Miettinen ve Lasota, 2006).

2. Köken

GİST'in, gastrointestinal sistemde peristaltizmden sorumlu olan interstisyel Cajal hücrelerinden (İCH) veya ortak olan kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Corless, Barnett, Heinrich, 2011; Min, 2010). Bu hücreler ilk olarak Cajal tarafından 1889'da tanımlanmıştır (Cajal, 1889; 1893). İCH'ler, yoğunlukla muskularis propria içerisinde bulunan Auerbach pleksusunda (Myenterik pleksus, İCH-MY) lokalizedir. Ayrıca submukozal (İCH-SM), derin musküler pleksusta yer alan İCH (İCH-DMP) ile, sirküler kas tabakasında içinde intramusküler (İCH-İM), septal (İCH-SEP), longitudinal kas tabakası içinde intramusküler (İCH-İM) ve subserozal (İCH-SS) alanda İCH'ler bulunmaktadır (Blair, Rhee, Sanders, Ward, 2014) (Resim 1).



Resim 1. İnterstisyel Cajal hücrelerinin bulunduğu lokalizasyonlar (Blair, Rhee, Sanders, Ward, 2014)

Küçük boyutlu GİST'lerin genellikle muskularis propria lokalizasyonunda olması, tümör kökeninin bu hücrelerle ilişkilendirilmesinde destekleyici bir veri olmaktadır (Yamamoto, Kurokawa ve Komatsu, 2019)

İmmünohistokimyasal olarak İCH'lerde ve GİST'lerde, c-KIT (CD117) ve CD34 ile pozitif reaksiyon gösterilmektedir. KIT eksikliği bulunan farelerde, KIT aktive edici mutasyonlar meydana gelmekte, bu da İCH hiperplazisi ve GİST'lere sebep olmaktadır (Kitamura ve Hirota, 2004). Nadiren GİS dışında GİST görüldüğü bildirilmiş olup, bu tümörler *ekstra gastrointestinal stromal tümör (EGIST)* olarak adlandırılmaktadır. Histolojik, immünohistokimyasal ve genetik özellikleri GİS kaynaklı olanla benzerdir. Bu tümörler omentum, mezenter, retroperitoneal veya pelvik yerleşimli olabilmektedir (Yamamoto, Kojima, Nagata ve diğerleri, 2011). Bu tümörlerin kökeni konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu tümörlerin önceden GİS kaynaklı olup, bir şekilde bağlantısının kesildiği veya batin içine yaygın metastaz yapması sonucu görüldüğünü bildirmiştir (Miettinen, Sobin ve Lasota, 2009). Fakat literatürde, mezenter ve iç organlarda İHC bulunduğunu bildirilmiş olup, EGİST'lerin kökeninin bu hücreler olabileceği şeklinde hipotez seviyesinde yayınlar bulunmaktadır (Sakurai, Hishima, Takazawa ve diğerleri, 2001). Konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

4. Moleküler özellikleri

1998'de GİST'te KIT mutasyonunun gösterilmesi, günümüzde kullanılan tanı ve tedavi metodlarının şekillenmesini sağlamıştır (Hirota ve diğerleri, 1998; Kindblom ve diğerleri, 1998). GİST'lerin yaklaşık %85-90'ında KIT ve "*platelet derived growth factor receptor A*" (PDGFRA) mutasyonu görülmektedir (Miettinen ve Lasota, 2013). KIT ve PDGFRA, hücre membranında bulunan tirozin kinaz reseptörleridir. Bu reseptörler, ligand bağlandığı zaman fosforile olup aktive hale geçmektedirler. Ancak bu reseptörleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu, reseptörler kendi kendine fosforile olmakta, hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. Tümör hücrelerinin çoğalmasında, tirozin kinaz reseptörlerinin rolünün açığa çıkmasının ardından, tedavide hedefe yönelik ilaçlar ortaya çıkmaya başlamıştır (Tuveson, Willis, Jacks ve diğerleri, 2001). Bu ilaçlar, mutasyon sonucu sürekli aktive olan reseptörleri inhibe ederek, tümör hücre proliferasyonunu engellemektedir.

4.1. KIT

c-KIT geni ilk olarak 1987'de tanımlanmıştır (Yarden, Kuang, Yang-Feng ve diğerleri, 1987). KIT aktivasyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, kemotaksis ve adezyonu düzenlemektedir. Hemapoetik hücreler, mast hücreleri, melanositler ve İCH'lerinin oluşumu ve görevlerinin idamesinde önemli bir role sahiptir (Lasota ve Miettinen, 2008). KIT geni, 4. kromozomun uzun kolunda (4q11-q12) lokalize olup, bu genin 21 adet exonu bulunmaktadır (Hirota, Ohashi, Nishida ve diğerleri, 2003). GİST'lerin %70-80'inde KIT mutasyonu izlenmektedir (Corless ve diğerleri, 2011)

En sık görülen KIT mutasyonu (yaklaşık %90), jukstamembran bölgeyi ilgilendiren exon 11'deki mutasyonlardır (Lasota ve Miettinen, 2008). Delesyon, insersiyon, tek nükleotid değişikliği, duplikasyonlar görülebilmektedir. Exon 11'deki mutasyonlar, genellikle tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisine duyarlıdır. Ancak midede lokalize GİST'lerin bazılarında, 550-560 arası nükleotidlerdeki delesyon, imatinib direnci ile ilişkili bulunmuştur (Miettinen, Sobin ve Lasota 2005).

Exon 11'den sonra en sık görülen mutasyon alanı exon 9'dur. Exon 9'daki mutasyonlar genellikle ince bağırsak kaynaklı GİST'lerde görülmekle birlikte, midede de görülebildiği bildirilmiştir (Antonescu, Sommer, Saran ve diğerleri 2003; Sakurai, Oguni, Hironaka ve diğerleri, 2001). Ayrıca exon 13 ve exon 17'de mutasyonlar gösterilmiş olup, imatinibe duyarlılıkları farklılık göstermektedir (Lasota, Corless, Heinrich ve diğerleri, 2008).

4.2.PDGFR

PDGFR, 4. kromozomun uzun kolunda (4q12), KIT genine yakın bir alanda bulunmaktadır. Bu genin 23 exonu bulunmaktadır. GİST'lerin yaklaşık %10'unda PDGFR mutasyonu bulunmaktadır. KIT mutasyonu bulunmayan GİST'lerin yaklaşık %30'unda bu mutasyon saptanmıştır. KIT ve PDGFR mutasyonları, birbirlerini dışlayan mutasyonlardır (Heinrich, Corless, Duensing ve diğerleri, 2003).

PDGFR mutasyonları, genellikle mide kaynaklı GİST'lerle sınırlıdır. Bu tümörler genellikle “*indolan*” seyirlidir. Bu mutasyonun epitelioid morfoloji ve zayıf CD117 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lasota, Dansonka-Mieszkowska, Sobin ve diğerleri, 2004). KIT'e benzer mutasyon tipleri izlenmektedir. En sık görülen PDGFR mutasyon alanı exon 18'dir ve bu alanda en sık D842V nokta mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyon ise hem imatinib ve bir sonraki kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib direnci ile ilişkilidir. Ancak exon 18'deki diğer mutasyonların imatinibe duyarlı olduğu bildirilmektedir. Exon 12 ve exon 14'te de mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar da imatinibe duyarlıdır (Heinrich ve diğerleri, 2003).

4.3. Nörofibromatozis tip-1 (NF-1)

NF-1 geni, Nörofibromatozis tip-1 hastalığı (von Recklinghausen Hastalığı)'na sebep olan, otozomal dominant geçişli gendir. Bu gen 17. kromozomun uzun kolunda (17q11.2) lokalizedir. NF-1 geni, “Neurofibromin” adı verilen proteini kodlar. “Neurofibromin” proteini ise Ras-MAPK yolunda kontrolü sağlamaktadır. Eğer NF-1'de mutasyon meydana gelirse, bu yolak sürekli aktif hale gelmektedir. NF-1'deki mutasyonlar; delesyon, nokta mutasyon, insersiyon veya translokasyon şeklinde olabilmektedir. Nörofibromatozis tip-1 hastalarında “café au lait” lekesi, nörofibrom, kranial sinirlerde gliom, feokromasitoma ve GİST'ler görülebilmektedir.

(Tsuyashi, Kurokawa, Komatsu ve diğerleri, 2019). Nörofibromatozis tip-1 hastalarında GİST görülme sıklığı yaklaşık %1-2 olarak bildirilmiştir (Miettinen, Fetsch, Sobin ve diğerleri, 2006). Bir otopsi serisinde ise bu hastaların yaklaşık %33'ünde GİST saptanmıştır (Andersson, Sihto, Meis-Kindblom ve diğerleri, 2005).

Bu hastalarda tümör en sık ince bağırsaklarda izlenmekte olup, çok sayıda olma eğilimindedir. Daha nadiren de midede tümör izlenmektedir. Ayrıca bu hastalarda tümörün malign seyretme riski %15-20 civarındır (Miettinen ve diğerleri, 2006).

4.4. Süksinat dehidrogenaz (SDH)

SDH enzim kompleksi, mitokondri iç membranı yerleşimli olup trikarboksilik asit siklusunda ve elektron transfer zincirinde görev almaktadır. Bu enzimin SDHA, SDHB, SDHC ve SDHD subunitleri bulunmaktadır (Stratakis ve Carney, 2009). Bu subunitlerin her birini kodlayan genlerde mutasyon meydana gelebilmekte, bu da enzim kompleksinin tamamını işlevsiz hale getirmektedir. Bu mutasyonlar genellikle germ-line mutasyonlar olmaktadır. SDH eksikliğinde, “*insulin-like growth factor1-receptor*” (IGF1R) aktivasyonu ile onkojenik sinyallerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (Janeway, Kim, Lodish ve diğerleri, 2011). GİST’lerde en sık görülen subunit mutasyonu, SDHA’da meydana gelmektedir (Doyle ve Hornick, 2014). Ancak diğer subunitlerde de mutasyon izlenmektedir. KIT veya PDGFRA mutasyonu bulunmayan tümörler “*wild-type*” (WT) GİST olarak isimlendirilmektedir. WT GİST oranı yaklaşık %10-15 olup, bu tümörlerin yarısında SDH enzim eksikliği gözlenmektedir (Kikuchi, Konna ve Takeuchi, 2019). Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen GİST’lerde, SDH enzim eksikliğine daha sık rastlanılmıştır. SDH enzim eksikliği bulunan GİST tanılı olgularda, kadın cinsiyet hakimiyeti belirgindir (Miettinen, Wang, Sarlomo-Rikala ve diğerleri, 2011). Bu hastalardaki tümörler genelde midede sınırlıdır ve çok sayıda olma eğilimindedir. Ayrıca bu tümörlerde epiteloïd morfoloji, çok sayıda tümör varlığı, multinodüler/pleksiform büyüme, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığında artış izlenmektedir (Boikos, Pappo, Killian ve diğerleri, 2016). SDH eksikliği bulunan GİST’ler, genellikle “*indolan*” seyirlidir. Çok sayıda tümör bulunması veya lenf nodu metastazının bu hastalarda prognoza etkisi bulunmamaktadır (Doyle ve Hornick, 2014).

En önemli tanısal belirteç, tümörde SDHB subunit kaybının immünohistokimyasal olarak gösterilmesidir (Gill, Chou, Vilain ve diğerleri, 2010). Diğer SDH subunitlerinden herhangi birinin eksikliğinde de immünohistokimyasal olarak SDHB kaybı görülebilmektedir ve SDHA kaybı da immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir (Dwight, Lipton, Robinson ve diğerleri, 2013). SDHC ve SDHD subunitleri için şu an güvenilir immünohistokimyasal belirteç bulunmamaktadır.

SDH eksikliği bulunan iki antite tanımlanmıştır. İlk olarak tanımlanan Carney triadı; çok sayıda gastrik GİST (ilk tanımlandığında leiomyosarkom şeklinde tanımlanmış, daha sonra GİST olarak revize edilmiştir), paragangliom ve pulmonerkondrom komponentlerini bulundurmaktadır (Carney, Sheps, Go ve diğerleri, 1977). Kadın cinsiyette daha sık görülmekte, ailesel geçişi bulunmamaktadır. SDH genlerinde anlamlı bir mutasyon mevcut değildir. İkinci antite ise Carney-Stratakis sendromudur. Bu olgularda çok sayıda gastrik GİST ve paragangliom izlenmektedir. Bu sendromun kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Otozomal dominant olup ailesel geçiş gözlenen bu olgularda SDH genlerinde germline mutasyon gözlenmektedir (Carney ve Stratakis, 2002).

SDH eksikliği izlenen hastalarda imatinibe karşı direnç izlenmektedir. Tedavide IGF1R'e karşı stratejiler geliştirilmektedir (Pappo, Janeway, Laquaglia ve diğerleri, 2011).

4.5.BRAF

KIT ve PDGFRA mutasyonu bulunmayan az sayıda GİST'te, malign melanomlarda da izlenen BRAF (V600E) mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyona sahip tümörler genelde ince bağırsak yerleşimli olup, belirgin başka patolojik özellik tespit edilememiştir. BRAF mutasyonu olan olgularda imatinib direnci izlenmekte olup, metastatik veya ileri evre tümörlerde tedavide BRAF inhibitörleri kullanılabilmektedir (Agaram, Wong, Guo ve diğerleri, 2008).

KIT, PDGFRA, SDH veya RAS yolağında (NF-1, BRAF, RAS) mutasyon bulunmayan GİST'lere "*quadruple wild type*" GİST adı verilmektedir (Pantaleo, Nannini, Corless ve diğerleri, 2015). Ancak bu olgu grubuna ait yeterli klinikopatolojik, histopatolojik ve moleküler veri bulunmadığı için büyük seriler ile araştırma yapılması gerekmektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2019).

4.6.Ailesel GİST

KIT veya PDGFRA genlerinde meydana gelen germ-line, otozomal dominant mutasyonlar sonucu ailesel GİST olguları görülmektedir (Antonescu, 2006). Olgularda genellikle İnce bağırsak, kolon veya midede Cajal hücre hiperplazisi ve çok sayıda GİST meydana gelir. SDH eksikliğinin aksine bu hastalarda çocukluk döneminde GİST görülmesi daha nadir olup, orta yaşlı kişilerde tümör izlenmektedir. Literatürde yaklaşık 40 kadar aile tespit edildiği bildirilmiştir (Tsuyashi ve diğerleri, 2019).

KIT mutasyonu olan hastalarda deride hiperpigmentasyon, ürtikerya pigmentosa, disfaji ve mastositoz gibi başka klinik özellikler de ortaya çıkar (Kitamura ve Hirota, 2004). GİST' te tanımlanan moleküler düzeydeki farklılıkların histolojik ve klinik yansıması Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. *GİST alt tiplerinin fenotip-genotip ilişkisi (Doyle ve Hornick, 2014).*

Genotip	Lokalizasyon ve histomorfoloji	Yorumlar	İmatinib cevabı
KIT exon 11 mutasyonu	Her yerde görülebilir; genellikle iğsi veya mikst	Mide kaynaklı tümörlerde exon 11 delesyonu olanlar daha agresif seyirli	Oldukça iyi
KIT exon 9 mutasyonu	İnce bağırsak ve kolonda; genellikle iğsi veya mikst		Yüksek dozda tedavi cevabı daha iyi
KIT exon 13 mutasyonu	Genellikle ince bağırsak; iğsi	Sık değil	Bazı tümörler
KIT exon 17 mutasyonu	Genellikle ince bağırsak; iğsi	Sık değil	Bazı tümörler
KIT exon 8 mutasyonu	İnce bağırsak; mikst	Çok nadir	Yeterli bilgi yok
PDGFRA mutasyonları	Mide; epiteloïd	KIT mutasyonu olan tümörlere göre daha az agresiftirler	Değişken
PDGFRA exon 18 mutasyonu	Mide ve omentum; epiteloïd	D842V en yaygın olan	Kötü
PDGFRA exon 12 mutasyonu	Mide; epiteloïd	Sık değil	Değişken
PDGFRA exon 14 mutasyonu	Mide; epiteloïd	Nadir	Değişken
SDH eksikliği	Mide; epiteloïd veya mikst	Yaklaşık %50'sinde SDH subunit genlerinde mutasyon izlenmekte	Kötü
SDHA mutasyonu	Mide; epiteloïd veya mikst	Genellikle yetişkinlerde; germ-line mutasyon ama penetransı düşük	Kötü
SDHB/SDHC/SDHD mutasyonları	Mide; epiteloïd veya mikst	Carney-Stratakis Sendromu	Kötü
BRAF mutasyonu (V600E)	Çoğunlukla ince bağırsakta; Genellikle iğsi	Klinik gidiş değişken, dabrafenibe cevap verebilir	Kötü
NF-1 ilişkili	Genellikle ince bağırsak; iğsi	Multifokalite sık; İCHhiperplazisik; genellikle küçüktürler ve prognozları iyidir	Kötü

5.Histopatolojik bulgular

5.1. Makroskopik bulgular

GİST'ler genellikle submukozal yerleşimli olup, muskularis propria ile ilişkili görünümündedirler. Tümör çapı, tanı anında çok değişkendir (milimetrik boyuttan, >20 cm'e kadar). Tümörler genelde nodüler görünümde ve düzgün sınırlıdır. Mukozada ülser veya tümör kapsül rüptürü izlenebilir. Tümörün kesit yüzü, pembe-bej renkli olup, nekroz, hemoraji ve kistik değişiklikler görülebilir (Dei Tos ve diğerleri, 2019).

Mide yerleşimli GİST'lerde miksoid değişikliklerin izlenmesi genellikle PDGFRA mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Sakurai, Hasegawa, Sakuma ve diğerleri, 2004). Ayrıca genç hastalarda, çok sayıda ve multinodüler gastrik GİST varlığı ise SDH eksikliği ile ilişkilidir (Doyle ve Hornick, 2014).

5.2. Mikroskopik bulgular

GİST'ler iğsi hücreli tip, epitelooid tip ve bu iki komponentin bir arada bulunduğu mikst tip olarak sınıflandırılmaktadır. En sık görülen tip, iğsi hücreli tiptir. 2005 yılında Miettinen ve ark (Miettinen ve diğerleri, 2005) bu tiplerin içinde çeşitli alt tipler tanımlamışlardır.

Sklerozan iğsi hücreli alt tipte tümörler genelde küçük, sellülaritesi az ve düşük mitotik aktiviteye sahiptir. Hücreler belirgin kollajen stromada (bazen kalsifiye matriks) dağılmış görünümündedir. Bu subtipde prognoz oldukça iyidir.

Palizatlanan-vakuolize iğsi hücreli alt tipte, schwannomlarda olana benzer nükleer palizatlanma ve belirgin perinükleer vakuolizasyon tipiktir. Mitoz sayısı az olmasına rağmen bu tümörler büyük boyutlara ulaşabilmektedir (>10 cm). Genelde mide kaynaklı GİST'lerde bu alt tip görülmektedir ve prognozu oldukça iyidir.

Hipersellüler iğsi hücreli alt tip, belirgin atipi veya mitotik aktivitesi bulunmayan, uniform, fazla sayıda nükleus içeren hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler, diffüz olarak dağılmakta ve belirgin bir patern göstermemektedir. Bu alt tipte mitoz sayısı genelde düşük olmakla birlikte, bazı olgularda artmıştır. Metastaz riski ortadır.

Sarkomatöz iğsi hücreli alt tipte, mitotik aktivitede artış ve diffüz atipi (belirgin pleomorfizm içermeksizin nükleer irileşme ve nükleer hiperkromazi) izlenmektedir. Bu olgularda tümör hücreleri fasiküller yapabilmekte ve bu fasiküllerin aralarında miksoid matriks görülebilmektedir. Bu alt tipte metastaz riski yüksektir.

Sklerozan epitelooid alt tip, hücre sınırları belirsiz, sklerotik stroma içinde sinsityal paternde yerleşmiş poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Midede en sık görülen epitelooid tümör alt tipidir. Bu tümörlerde mitoz sayısı düşük olmakla birlikte fokal atipi veya multinükleasyon görülebilmektedir. Metastaz riski bu grupta düşüktür. Ancak malign davranış gösteren tümörler de görülebilmektedir.

Diskoheziv epitelooid alt tipte, hücre sınırları belirgin olup, laküner boşluklar içinde yer alan epitelooid hücreler izlenmektedir. Fokal nükleer pleomorfizm izlenmekle birlikte prognoza etkisi bulunmamaktadır. Metastaz riski düşüktür.

Hipersellüler epitelooid alt tipte, hücresellik oldukça artmış olup, hücre sınırları belirgindir. Mitotik aktivite düşüktür. Metastaz riski ortadır.

Sarkomatöz epiteloid alt tip, belirgin epiteloid morfoloji ve artmış mitotik aktivite göstermektedir. Bu alt tipte metastaz riski yüksektir.

5.3.İmmünohistokimyasal özellikler

KIT mutasyonun GİST'lerde tespit edilmesinin ardından, KIT reseptör tirozin kinaz proteinine (CD117) karşı geliştirilen antikorlar ortaya çıktı (Hirota ve diğerleri, 1998; Kindblom ve diğerleri, 1998). Patologların tanı anında en büyük yardımcısı olan bu belirteçlerin keşfedilmesi, GİST tanısında önemli bir mihenk taşı olmuştur. GİST'lerin yaklaşık %95 kadarında CD117 ile boyanma izlenmektedir. Boyanma sitoplazmik, membranöz veya Golgi zonunda noktasal olarak görülebilmektedir (Miettinen ve Lasota, 2006). CD117 ile boyanma, KIT mutasyonu olan tümörlerle sınırlı olmayıp, diğer mutasyonlarda da görülebilmektedir (KIT mutasyon oranı %70-80 iken, CD117 boyanma oranı %95'tir). Epiteloid morfolojideki tümörlerde, özellikle de PDGFRA mutasyonu bulunan olgularda CD117 ile zayıf boyanma izlenmekte veya boyanma olmamaktadır (Yamamoto ve diğerleri, 2019).

GİST'lerin <%5'lik kısmında CD117 negatiftir. Bu olguların tespitinde ise kalsiyumla aktive olan klor kanal proteini olan DOG-1 (*Discovered on GIST-1*) veya diğer adıyla ANO-1 faydalı olmaktadır. CD117 negatif olguların yaklaşık yarısında DOG-1 pozitifdir. CD117 ve DOG-1 ile GİST olgularının büyük çoğunluğu tespit edilebilmektedir (West, Corless, Chen ve diğerleri, 2004).

Gastrik GİST'lerin %90'ında ve diğer bölgelerdeki GİST'lerin %50'sinde CD34 ile boyanma izlenmektedir. CD34 pozitifliği, iğsi hücreli tiplerde daha fazladır (Hirota, 2018).

PDGFRA'ya yönelik immünohistokimyasal inceleme yapılabilirmekte ancak PDGFRA mutasyonu bulunmayan GİST'lerde ve başka tümörlerde de boyanma görüldüğünden tanıda yardımı bulunmamaktadır (Miettinen ve Lasota, 2013).

SDH eksikliği bulunan özellikle genç olgularda, SDHB'nın kaybı immünohistokimyasal olarak gösterilmektedir. SDHA, SDHC ve SDHD subunitleri etkileyen mutasyonlarda da SDHB kaybı immünohistokimyasal olarak görülmektedir (Doyle ve Hornick, 2014).

NF-1 ilişkili GİST'lerde, "Neurofibromin"ın ekspresyon kaybının immünohistokimyasal olarak gösterilmesinin, gelecek dönemde tanıda faydalı olabileceği düşünülmektedir (Reuss, Habel, Hagenlocher ve diğerleri, 2014).

GİST'ler S100, desmin, düz kas aktini (DKA), sitokeratinler ve STAT6 ile genellikle boyanma göstermezler. Ancak bazı tümörlerde h-kaldesmon

ile boyanma görüldüğü bildirilmiş olsa da (%80), tümörün düz kastan köken aldığı anlamına gelmemektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2019).

5.4. Ayırıcı tanı

GİS'te en sık görülen mezenkimal tümör GİST olmakla birlikte, iki anatomik lokalizasyonda istisna bulunmaktadır. Özofagus yerleşimli en sık mezenkimal tümör leiomyomdur (Miettinen, Sarlomo-Rikala, Sobin ve diğerleri, 2000). Ayrıca kolon ve rektumda lümene doğru büyüyen, muskularis mukoza kaynaklı, en sık görülen mezenkimal tümör de leiomyomdur (Miettinen, Sarlomo-Rikala ve Sobin, 2001). Leiomyomlar, düz kas kökenli benign tümörlerdir. Fasiküller oluşturan iğsi hücrelerden meydana gelmekte olup, genelde atipi ve mitoz içermezler. Leiomyomlarda desmin, DKA ve h-kaldesmon ile boyanma izlenmektedir. Ancak GİST'lerde de %80 oranında h-kaldesmon pozitifliği görülebildiği unutulmamalıdır (Yamamoto ve diğerleri, 2019). S100, CD34, CD117 ve DOG-1 ile boyanma görülmemektedir.

Leiomyosarkom, malign düz kas tümörüdür. Leiomyomlar gibi iğsi hücrelerden oluşan bu tümörler, belirgin atipi, pleomorfizm ve mitoz içerirler. İmmünofenotipi leiomyomlara benzetmekle birlikte, bazı leiomyosarkomlarda CD34 pozitifliği bildirilmektedir (Hirota, 2018).

Schwannom, benign periferik sinir kılıfı tümörüdür. Künt uçla sonlanan, iğsi hücrelerden meydana gelmektedir. Tümör hücreleri genellikle kollajenöz stroma içerisinde fasiküller veya trabeküller oluşturmaktadır. GİS kaynaklı schwannomlarda karakteristik olarak tümör çevresinde lenfoid “*cuff*” adı verilen lenfoid agregatlar veya lenfoid folliküller izlenmektedir. Ancak bazı GİST'lerde de lenfoid agregatlar görülebilmektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2019). Schwannomlar S100 ile diffüz boyanırlar. CD117, DOG-1, CD34, DKA ve desmin ile boyanma gözlenmez (Hirota, 2018).

Desmoid tümör, fibroblastik/myofibroblastik lokal agresif bir tümördür. Genellikle ince bağırsak ve kolon kaynaklı olup, bu tümörlerde DKA ve B-Katenin ile boyanma izlenmektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2019). CD117 ile spesifik olmayan, zayıf boyanma izlenebilmektedir. Ancak DOG-1, CD34, desmin ve S100 ile boyanma gözlenmez (Hirota, 2018).

İnflamatuar myofibroblastik tümör, malignite potansiyeli bulunan iğsi hücreli bir tümördür. Tümöre belirgin lenfosit, plazma hücresi ve histiyosit eşlik etmektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2019). Tümör içerisinde soğan zarı şeklinde tarif edilen, konsantrik damarlar bulunmaktadır. Bu tümörde DKA, kalponin ve ALK ile boyanma izlenebilmektedir (Hirota, 2018). CD117, DOG-1, CD34, desmin ve S100 ile boyanma görülmez.

İnflamatuar fibroid polipler, GİS'te polip benzeri, lümene protrüde kitleler meydana getirirler. Dağınık iğsi hücrelerden oluşan tümöre

özellikle eozinofil lökositler eşlik eder (Yamamoto ve diğerleri, 2019). İğsi hücreler DKA ve CD34 ile boyanır (Hirota, 2018). CD117, DOG-1, desmin ve S100 ile boyanma görülmez.

Soliter fibröz tümör, iğsi hücrelerden oluşan, kalın kollajen demetleri içerisinde geyik boynuzu şeklinde dallanan damarlar bulunduran bir tümördür (Yamamoto ve diğerleri, 2019). Bu tümörde CD34 ve STAT6 ile boyanma izlenir. CD117, DOG-1, desmin ve S100 ile boyanma görülmez (Hirota, 2018).

Ayrıcı tanıda ayrıca PEComa, glomus tümörü, pleksiform fibromiksom, perinörom, sinovyal sarkom, dediferansiye liposarkom ve malign melanom bulunmaktadır. Melanom hariç diğer tümörlerde genellikle CD117 ile boyanma görülmez (Yamamoto ve diğerleri, 2019).

6. Klinik özellikler

6.1. Semptomlar

GİST'e eşlik eden spesifik bir semptom bulunmamaktadır. En sık görülen görülen semptomlar; GİS kanaması, karında rahatsızlık hissi, mide-de yanma ve ağrıdır. Ayrıca tümör perforasyonu, obstrüksiyon bulguları, anemi, ele gelen batın kitlesi gibi bulgular da görülmektedir. Olguların azımsanmayacak bir kısmı (yaklaşık 1/3'ü) ise bir başka nedenle yapılan görüntüleme işlemi veya cerrahi sırasında insidental olarak tespit edilmektedir (Jumniensuk ve Charoenpitakchai, 2005; Miettinen ve Lasota, 2013).

6.2. Görüntüleme yöntemleri ve tanı

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile batın kitlelerinin tespiti ve takibi yapılabilmektedir. GİST'ler genellikle özofagus, mide, ince bağırsak veya kolon kaynaklı, düzgün sınırlı yuvarlak-oval, intramural veya non-mukozal ektramural kitleler şeklinde görülmektedir. Ancak tümör çok büyük olduğu zaman, anatomik yapıların ayrımı kolay olmamaktadır (Miettinen ve Lasota, 2013).

BT'de ve MRG'da kitle içerisinde hemoraji, nekroz, kistik değişiklikler, fistülizasyon veya kalsifikasyonlar görülebilmektedir (Sandrasegaran, Rajesh, Rushing ve diğerleri, 2005). Kalsifikasyonun, GİST tanısı için ipucu verdiği bildirilmiştir (Ghanem, Althoefer, Furtwängler ve diğerleri, 2003). Kalsifikasyonu göstermede BT'nin, MRG'ye üstün olduğu gösterilmiştir (Yoneyema, Hyeyol, Kitazume ve diğerleri, 2019).

PET-BT ile tümörün metabolik aktivitesi ve morfolojik özellikleri bir arada izlenmektedir. PET-BT'de özellikle florodeoksiglukoz-18 (F-18) kullanılmaktadır. F-18 tutulumuna göre çeşitli paternler tarif edilmiştir.

Bunlardan “yüzük şeklinde” olarak tarif edilen tutulumun diğer paternlere göre daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir (Miyake, Nakamoto, Mikami ve diğerleri, 2016).

Görüntülemenin ardından gelen basamak ise sitopatoloji veya histopatoloji için örnek alınmasıdır. Örneklemeye, endoskopik mukozal biyopsilerin tanıda başarı oranı oldukça düşüktür (%20-30). Ancak teknolojinin gelişimi ile birlikte endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonunun (EUS-İİA) ortaya çıkmasıyla, submukozal lezyonların tanısı kolaylaşmıştır (Vander Noot, Eloubeidi, Chen ve diğerleri, 2004). Bir çalışmada EUS-İİA ile tanı oranı %76, EUS eşliğinde kor biyopsi ile tanı oranının %97’ye çıktığı bildirilmiştir (Dewitt, Emerson, Sherman ve diğerleri, 2011).

Büyük boyutlu GİST’lerde veya metastatik tümör şüphesinde US veya BT eşliğinde kor biyopsi yapılabilir ancak intraabdominal yayılım riskini arttırmaktadır (Miettinen ve Lasota, 2013).

7. Tedavi yönetimi

7.1. Cerrahi

GİST tanılı olgularda, eğer tümör rezektabl ise ilk tedavi basamağı cerrahidir. Tümörün negatif cerrahi sınırla eksizyonu ve psödokapsül bütünlüğünün korunması önemlidir. Mümkünse organ koruyucu ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanmalı (segmental rezeksiyon veya wedge rezeksiyon), bütünüyle rezektabl değil ise neo-adjuvan olarak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) düşünülmelidir. Büyük lenf nodu yok ise lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (Casali, Abecassis, Bauer ve diğerleri, 2018; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020). Eğer tümör boyutu büyük değil (<5 cm), lokalizasyon uygun ve cerrah deneyimli ise laparoskopik cerrahi yapılabilir.

Mide yerleşimli <2 cm olan GİST’lerde, EUS’ta yüksek risk faktörü (düzensiz sınır, kistik boşluklar, ülserasyon, ekojen odak ve heterojenite) yoksa, hasta asemptomatik ise cerrahi yerine EUS ile izleme alınabilir (Evans, Chandrasekhara, Chathadi ve diğerleri, 2015)

7.2. Patoloji raporu

Cerrahi sonrası, GİST tanısı alan olguların bir sonraki aşamada adjuvan tedavi gereksinimine patoloji raporlarına göre karar verilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer onkoloji birlikleri tarafından kabul gören çeşitli malign davranış risk şemaları mevcuttur (Casali ve diğerleri, 2018; Dei Tos ve diğerleri, 2019; NCCN, Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020) Bu şemalarda yer alan tümör lokalizasyonu, tümör çapı ve mitoz sayısı (5mm²’de) raporda mutlaka belirtilmelidir. Ayrıca mukozal ülserasyon, tümör kapsül bütünlüğü, lenfovasküler invazyon ve nekroz varlığı/yokluğu da raporda bildirilmelidir (Collage of American Pathologists (CAP), 2020).

İmmünohistokimyasal olarak CD117, DOG-1, SDHB ve SDHA ile boyama yapılmalıdır (CAP, 2020). Cerrahi sonrası tedavi ve takip planının yapılmasında, mümkünse KIT, PDGFRA mutasyonlarının moleküler yöntemlerle araştırılması önemlidir. KIT exon 11 mutasyonları -delesyonlar haricinde- genellikle imatinibe duyarlıdır. Ayrıca exon 9 mutasyonları da imatinib direnci ile ilişkilidir. PDGFRA mutasyonları ise, D842V nokta mutasyonu hariç imatinibe genellikle duyarlıdır (Tsuyashi ve diğerleri, 2019).

GİST'lerde NF1 ve BRAF mutasyonları görülebildiği bildirilmekte, moleküler olarak bu genlerde de mutasyon araştırılması önerilmektedir (NCNN, Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020).

7.3. Risk skorlaması

GİST'lerin biyolojik davranış karakterleri, alışılmışın dışında, morfolojilerine göre açıklanamamaktadır. Malign davranış riskini ortaya koymak ve gerekirse ek tedaviler için bazı merkezlerde GİST tanılı olgulara ait veriler incelenmiş, çeşitli kriterler ve nomogramlar ortaya konmuştur.

GİST'lerin benign veya malign şeklinde sınıflanmasının ardından, bazı araştırmacılar benign görünümlü olan tümörlerin de metastaz yapabildiğini bildirmişlerdir. Franquemont 1995'te, bu tümörlerde ilk defa risk değerlendirmesinin yapılması gerektiğini bildirmiştir. Tümör çapı, mitoz sayısı ve "*proliferating cell nuclear antigen*" (PCNA) indeksi ile bu değerlendirmenin yapılması gerektiğini ifade etmiştir (Franquemont, 1995).

Modern anlamda yaygın olarak kullanılan ilk risk skorlama sistemi 2002 yılında Fletcher ve ark. tarafından oluşturulmuştur (Fletcher ve diğerleri, 2002) Bu sistem "*National Institutes of Health*" (NIH) kriterleri olarak da bilinmektedir. Bu sistemde, tümör çapı ve 50 BBA'da mitoz sayısı parametreleri kullanılmakta ve olgular çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2. NIH kriterleri (Fletcher ve diğerleri, 2002).

	Tümör çapı	Mitoz sayısı (50 BBA)
Çok düşük risk	<2 cm	<5
Düşük risk	2-5 cm	<5
Orta risk	<5 cm	6-10
	5-10 cm	<5
Yüksek risk	>5 cm	>5
	>10 cm	Herhangi bir sayıda
	Herhangi bir boyut	>10

Miettinen ve ark (Miettinen ve diğerleri, 2005; Miettinen, Makhoul, Sobin ve diğerleri, 2006). daha önce kendi birimlerinde tanı koydukları olguları, anatomik lokalizasyonlarına göre yayınlamışlardı. 2006 yılında ise bu yayınlardaki olguları toplayarak, “*Armed Forces Institute of Pathology*”(AFIP) kriterleri olarak da bilinen malign biyolojik davranış risk skorlama sistemini yayınladılar (Miettinen ve Lasota, 2006) Bu skorlama sisteminde tümör çapı, 50 BBA’da mitoz sayısı ve NIH kriterlerinden farklı olarak tümör lokalizasyonu da kullanılmaktadır. Olgular; malignite riski yok, çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. AFIP kriterleri (Miettinen ve Lasota, 2006).

Grup	Tümör parametreleri		Progresif hastalık ve metastaz riski (%)			
	Tümör çapı	Mitoz sayısı (50 BBA)	Mide	Jejunum ve ileum	Duedenum	Rektal
1	≤2 cm	≤5	0 (Yok)	0 (Yok)	0 (Yok)	0 (Yok)
2	>2, ≤5 cm	≤5	1,9 (Çok düşük)	4,3 (Düşük)	8,3 (Düşük)	8,5 (Düşük)
3a	>5, ≤10 cm	≤5	3,6 (Düşük)	24 (Orta)		
3b	>10 cm	≤5	12 (Orta)	52 (Yüksek)	34 (Yüksek)	57 (Yüksek)
4	≤2 cm	>5	0 (Yok)	50 (Yüksek)		54 (Yüksek)
5	>2, ≤5 cm	>5	16 (Orta)	73 (Yüksek)	50 (Yüksek)	52 (Yüksek)
6a	>5, ≤10 cm	>5	55 (Yüksek)	85 (Yüksek)		
6b	>10 cm	>5	86 (Yüksek)	90 (Yüksek)	86 (Yüksek)	71 (Yüksek)

2008 yılında ise Joensuu tarafından modifiye NIH kriterleri olarak bilinen kriterler yayınlandı (Joensuu 2008). İlk yayımlanan NIH kriterlerine ek olarak tümörün yerleşim yeri ve tümör psödokapsül rüptürü gibi malign davranış riski ve sağkalıma etkisi olan parametreler eklendi. Ayrıca tümör boyutunda 2, 5 ve 10 cm sınırları belirlenmiş, ancak boyutu tam olarak bu değerlerde olan tümörler için açıklama getirilmemişti. Modifiye NIH kriterlerinde, NIH kriterlerinde olduğu gibi çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk şeklinde 4 risk grubu bulunduğu bildirilmiştir. Diğer risk değerlendirme sistemlerinden farkı; tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı veya tümör çapı farketmeksizin, tümör psödokapsül rüptürü olguyu yüksek riskli gruba sokmaktaydı.

Tablo 4. *Modifiye NIH kriterleri (Joensuu, 2008).*

	Tümör çapı	Mitoz (50 BBA)	Tümör yerleşimi
Çok düşük risk	<2 cm	≤5	Herhangi
Düşük risk	2,1-5 cm	≤5	Herhangi
Orta risk	2,1-5 cm	>5	Mide
	<5 cm	6-10	Herhangi
	5,1-10 cm	≤5	Mide
Yüksek risk	Herhangi	Herhangi	Tümör rüptürü
	>10 cm	Herhangi	Herhangi
	Herhangi	>10	Herhangi
	>5 cm	>5	Herhangi
	2,1-5 cm	>5	Mide harici
	5,1-10 cm	≤5	Mide harici

Daha sonra 2012 yılında, önceki risk değerlendirme sistemlerinden daha farklı bir metod ortaya atıldı (Joensuu H ve diğerleri, 2012). Tümör kapsül rüptürü durumu ve tümör lokalizasyonu ana başlıklarında, mitoz ve tümör çapını içeren, lineer olmayan, 9 adet eşyükselti haritası (*contourmaps*) tanımlandı. Bu yöntemin cerrahi sonrası 10 yıllık dönemde, önceki sistemlere göre rekürrens riskini göstermede daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu haritalarda, tümör çapı ve mitoz sayısına göre tümörün rekürrens riskinin hangi alanda bulunduğu rahatlıkla görülebilmektedir. Örneğin mide kaynaklı, tümör rüptürü bulunmayan, 7 cm çapında, 50 BBA'da 1 mitozu bulunan tümörün rekürrens riski %0-10 arasındadır. Ancak bu yöntemin dezavantajı, adjuvan TKİ tedavisi kararı için tek başına hasta seçimine uygun olmamasıdır (Kikuchi ve diğerleri, 2019).

2009 yılından itibaren, prognoz ve sağkalımın öngörülebilmesi için nomogramlar hazırlanmıştır (Chen ve diğerleri, 2019; Gold, Gönen, Gutiérrez ve diğerleri, 2009; Rossi, Miceli, Mazzoleni ve diğerleri, 2011). Gold ve ark. (2009) tarafından hazırlanan nomogramda tümör çapı, mitoz sayısı ve lokalizasyon bulunmakta, bunlara göre puanlama yapılmakta, 2 yıllık ve 5 yıllık rekürrenssiz sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Rossi ve ark. (2011) da aynı parametreleri kullanmakta ancak bu nomogram toplam sağkalımın tahminine yardımcı olmaktadır. Chen ve ark (2019) ise aynı parametrelere ek olarak Ki-67 proliferasyon indeksini de nomogramlarına eklemişlerdir. Bu nomogramda ise 5 yıllık rekürrenssiz sağkalımı tahmin edilmeye çalışılmaktadır.

7.4.Tirozin kinaz inhibitörleri

İlk TKİ olan imatinib 1990'lı yıllarda ortaya çıkmış olup, 1998'de kronik myeloid lösemili hastalarda, BCR-ABL füzyon genini hedef alarak klinik deneylere başlanmıştır. 2001'de ise ABD'de "*Food and Drug Administration*"(FDA)'den onay alınarak kronik myeloid lösemide kullanılmaya başlanmıştır (Iqbal, Iqbal, 2014). 2001 yılında da ilk defa metastatik GİST'li bir hastada kullanılmış; tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir (Joensuu, Roberts, Sarlomo-Rikala ve diğerleri, 2001). 2002

yılında ABD’de ve 2003 yılında Avrupa’da çok merkezli olarak yapılan, iki farklı Faz II çalışmada, ileri evre veya metastatik GİST tedavisinde imatinibin etkinliği gösterilmiştir (Demetri, von Mehren, Blanke ve diğerleri, 2002; Verweij, Van Oosterom, Blay ve diğerleri, 2003).

Cerrahi sonrası malign davranış riski yüksek olan tümörlerde adjuvan imatinib tedavisi önerilmektedir (Casali ve diğerleri, 2018; NCNN, Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020). Orta riskli olgularda, ortak görüş bulunmamakta olup, NCCN bu hastalarda imatinib tedavisini önermektedir. Yüksek riskli hastaların imatinib tedavisinin en az 36 ay devam etmesi gerektiği bildirilmiştir. Rezeksiyon sonrası tüm hastalar 3-6 aylık aralıklarla, 5 yıl boyunca, nüks veya metastaz açısından radyolojik olarak değerlendirilmelidir (Corless, Ballman, Antonescu ve diğerleri, 2014).

Lokal ileri ve metastatik GİST’lerde neo-adjuvan imatinib tedavisi ardından, cerrahi açıdan hastanın değerlendirilmesi önerilmekte, lokal ileri veya metastatik olmayan GİST’lerde ise neo-adjuvan imatinib tedavisi önerilmemektedir (NCNN, Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020). Ayrıca neo-adjuvan imatinib tedavisi alan olgularda malign davranış risk değerlendirmesi doğru yapılamamaktadır.

İmatinib direnci bulunan olgularda ikinci kuşak TKİ sunitinib, sunitinib direnci gelişen olgularda ise üçüncü kuşak TKİ olan regorafenib kullanılabilir (Demetri, van Oosterom, Garrett ve diğerleri, 2006; Demetri, Reichardt, Kang ve diğerleri, 2013). İmatinib ve diğer TKİ direnci sonrası kullanılabilen avapritinibin, PDGFRA D842V mutasyonu bulunan ileri evre/metastatik GİST’lerde adjuvan tedavide imatinib yerine kullanılabilceği bildirilmiştir (NCNN, Soft tissue sarcomas (Version 2), 2020). Yukarıda sayılan TKİ haricinde birinci basamakta dasatinib, crenolanib; ikinci basamakta, ponatinib, dovitinib; üçüncü basamakta sorafenib, pazopanib, olaratumab; dördüncü basamakta ise ripretinibin kullanılabilir (Falkenhorst, Hamacher ve Bauer. (2019).

SONUÇ:

GİST lerin ayrı bir antite olarak tanımlanmasından günümüze kadar olan süreçte, bu tümörler hakkına kapsamlı ve detaylı bilgiler edinilmiş ayrıca klinik yaklaşım ve tedavi yönünden önemli ilerleme kaydedilmiştir. Ancak biyolojik davranış karakterlerini belirlemede kullanılan parametreler açısından gözlemciler arası uyumsuzluğu azaltacak daha objektif ve tekrarlanabilir tekniklere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Özellikle yeni immünohistokimyasal belirteçler ve genetik tekniklerle, mevcut parametrelerde gözlemciler arası uyumu arttıracak, daha objektif ve tekrarlanabilir parametrelere ulaşmayı sağlayacak bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL ve ark. (2007). “Seedling” mesenchymal tumors (Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol*, 31(11):1629-1635.
- Agaimy A, Blaszyk H, Dietmaier W. (2007). Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*, 31(1):113–120.
- Agaram NP, Wong GC, Guo T ve ark. (2008). Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 47(10):853-859.
- Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM ve ark. (2005). NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol*, 29(9):1170-1176.
- Antonescu CR. (2006). Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. *Semin Diagn Pathol*, 23(2):63-69.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L ve ark. (2003). Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 9(9):3329–3337.
- Blair PJ, Rhee P-L, Sanders KM, Ward SM. (2014). The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil*, 20(3):294-317.
- Boikos SA, Pappo AS, Killian JK ve ark. (2016). Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: A report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*, 2(7):922.
- Cajal SR. (1889). Nuevas aplicaciones del metodo de coloracion De Golgi. *Gac Medica Catalana*, 12:613-616.
- Cajal SR. (1893). Sur les ganglions et plexus nerveux de l’intestin. *CR Soc Biol*, 45:217-223.
- Carney JA, Sheps SG, Go VLW ve ark. (1977). The Triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*, 296(26):1517-1518.
- Carney JA, Stratakis CA. (2002). Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*, 108(2):132-139.
- Casali PG, Abecassis N, Bauer S ve ark. (2018). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29:iv68-iv78.
- Chan KH. (2006). Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol*, 12(14):2223.

- Chen T, Xu L, Ye L ve ark. (2019). A new nomogram for recurrence-free survival prediction of gastrointestinal stromal tumors: Comparison with current risk classification methods. *Eur J Surg Oncol*, 45(6):1109-1114.
- Cho MY, Sohn JH, Kim JM ve ark. (2010). Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci*, 25(6):853-862.
- Collage of American Pathologists; (Mayıs 2020). Protocol for the examination of resection specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). Erişim adresi; <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates-PDF.zip>
- Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR ve ark. (2014). Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol*, 32(15):1563-1570.
- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. (2011). Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 11(12):865-878.
- Dei Tos, AP, Hornick JL, Miettinen M. (2019). Mesenchymal tumours of digestive system. WHO classification of tumors Editorial Board, ed. WHO Classification of Digestive System Tumours, 5th Ed. 1. basım. Lyon: IARC Press. 433-498.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD ve ark. (2002). Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 347(7):472-480.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR ve ark. (2006). Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 368(9544):1329-1338.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK ve ark. (2013). Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9863):295-302.
- Dewitt J, Emerson RE, Sherman S ve ark. (2011). Endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor. *Surg Endosc*, 25(7):2192-2202.
- Doyle LA ve Hornick JL. (2014). Gastrointestinal stromal tumours: From KIT to succinate dehydrogenase. *Histopathology*, 64(1):53-67.
- Dwight T, Lipton L, Robinson BG ve ark. (2013). Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*, 37(2):8.
- Evans D, Lampert I, Jacobs M. (1983). Intermediate filaments in smooth muscle tumours. *J Clin Pathol*, 36(1):57-61.

- Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV ve ark. (2015). The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*, 82(1):1-8.
- Falkenhorst J, Hamacher R, Bauer S. (2019). New therapeutic agents in gastrointestinal stromal tumours. *Curr Opin Oncol*, 31(4):322-328.
- Fenwick WS. (1901). Cancer and other tumors of the stomach. *Lancet*, 463.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C ve ark. (2002). Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 33(5):459-465.
- Franquemont DW. (1995). Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*, 103(1):41-47.
- Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A ve ark. (2003). Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol*, 13(7):1669-1678.
- Gill AJ, Chou A, Vilain R ve ark. (2010). Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol*, 34(5):636-644.
- Golden T ve Stout AP. (1941). Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet*, 73:784-710.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A ve ark. (2009). Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 10(11):1045-1052.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A ve ark. (2003). PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 299(5607):708-710.
- Herrera GA, De Moraes HP, Grizzle WE ve ark. (1984). Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci*, 29(3):275-284.
- Herrera GA, Cerezo L, Jones JE. (1989). Gastrointestinal autonomic nerve tumors. "Plexosarcomas." *Arch Pathol Lab Med*, 113(8):846-853.
- Hirota S. (2018). Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by histopathology and immunohistochemistry. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 3:27-27.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y ve ark. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279(5350):577-580.
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T ve ark. (2003). Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*, 125(3):660-667.
- Iqbal N, Iqbal N. (2014). Imatinib: A breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract*, 2014:1-9.

- Janeway KA, Kim SY, Lodish M ve ark. (2011). Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(1):314-318.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M ve ark. (2001). Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 344(14):1052-1056.
- Joensuu H. (2008). Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 39(10):1411-1419.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J ve ark. (2012). Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*, 13(3):265-274.
- Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. (2005). Gastrointestinal stromal tumor: Clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World J Surg Oncol*, 2018;16(1):231.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S ve ark. (2006). High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*, 37(12):1527-1535.
- Kikuchi H, Konna H, Takeuchi H. (2019). Risk Classification. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice, 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 61-78.
- Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F ve ark. (1998). Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 152(5):1259-1269.
- Kitamura Y, Hirota S. (2004). Kit as a human oncogenic tyrosine kinase. *Cell Mol Life Sci*, 61(23):2924-2931.
- Lasota J, Corless CL, Heinrich MC ve ark. (2008). Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: A multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol*, 21(4):476-484.
- Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH ve ark. (2004). A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*, 84(7):874-883.
- Lasota J ve Miettinen M. (2008). Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 53(3):245-266.
- Lewis JJ ve Brennan MF. (1996). Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg*, 33(10):817-872.
- Mazur MT, Clark HB. (1983). Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 7(6):507-519.
- McKittirick LS ve Schulz MD. (1946). Neurinoma of stomach. *N Engl J Med*, 234:194-196.

- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH ve ark. (2006). Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: A clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*, 30(1):90-96.
- Miettinen M ve Lasota J. (2001). Gastrointestinal stromal tumors - Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 438(1):1-12.
- Miettinen M ve Lasota J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*, 23(2):70-83.
- Miettinen M ve Lasota J. (2013). Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2):399-415.
- Miettinen M, Makhoul F, Sobin LH ve ark. (2006). Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 30(4):477-489.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH ve ark. (2000). Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*, 24(2):211-222.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. (2001). Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol*, 14(10):950-956.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. (2005). Gastrointestinal stromal tumors of the stomach a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 29(1):52-68.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. (2009). Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses. A clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol*, 33(9):1267-1275.
- Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M ve ark. (2011). Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*, 35(11):1712-1721.
- Min K-W. (2010). Gastrointestinal stromal tumor: An ultrastructural investigation on regional differences with considerations on their histogenesis. *Ultrastruct Pathol*, 34(3):174-188.
- Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y ve ark. (2016). The predictive value of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose PET for postoperative recurrence in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumour. *Eur Radiol*, 26(12):4664-4674.

- National Comprehensive Cancer Network (Mayıs 2020); Soft tissue sarcomas (Version 2.2020. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM. (1991). Gastrointestinal stromal tumours: Correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol*, 164(2):107-117.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM ve ark. (2005). Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - A population-based study in western Sweden. *Cancer*, 103(4):821-829.
- Pantaleo MA, Nannini M, Corless CL ve ark. (2015). Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lacks abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH, or RAS signaling pathways. *Cancer Med*, 4(1):101-103.
- Pappo AS, Janeway K, Laquaglia M ve ark. (2011). Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors. *J Surg Oncol*, 104(8):928-932.
- Reuss DE, Habel A, Hagenlocher C ve ark. (2014). Neurofibromin specific antibody differentiates malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from other spindle cell neoplasms. *Acta Neuropathol (Berl)*, 127(4):565-572.
- Rossi S, Miceli R, Mazzoleni G ve ark. (2011). Natural history of imatinib-naïve GISTs: A retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol*, 35(11):11.
- Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y ve ark. (2004). Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: A subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol*, 35(10):1223-1230.
- Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y ve ark. (2001). Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int*, 51(7):524-531.
- Sakurai S, Oguni S, Hironaka M ve ark. (2001). Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res*, 92(5):494-498.
- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA ve ark. (2005). Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*, 15(7):1407-1414.
- Stratakis CA ve Carney JA. (2009). The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med*, 266(1):43-52.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. (2005). The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*, 100(1):162-168.

- Tryggvason G, Gislason HG, Magnússon MK ve ark. (2005). Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*, 117(2):289-293.
- Tsuyashi T. Genetics. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. (2019). Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice. 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 31-48.
- Tuveson DA, Willis NA, Jacks T ve ark. (2001). STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene*, 20(36):5054-5058.
- Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. (1994). CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*, 25(8):766-771.
- Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK ve ark. (2004). Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*, 102(3):157-163.
- Verweij J, Van Oosterom A, Blay JY ve ark. (2003). Imatinib mesylate (STI-571 Glivec®, Gleevec™) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer*, 39(14):2006-2011.
- Waidhauser J, Bornemann A, Trepel M ve ark. (2019). Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor associated neoplasia. *World J Gastroenterol*, 25(30):4261-4277.
- Welsh RA, Meyer AT. (1969). Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol*, 87(1):71-81.
- West RB, Corless CL, Chen X ve ark. (2004). The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol*, 165(1):107-113.
- Yamamoto H. Histology. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. (2019). Gastrointestinal stromal tumor: Research and practice. 1. basım. Singapore: Springer Singapore. 11-30.
- Yamamoto H, Kojima A, Nagata S ve ark. (2011). KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of the abdominal soft tissue: A clinicopathologic and genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*, 35(9):9.
- Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T ve ark. (1987). Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J*, 6(11):3341-3351.
- Yarington CT, Cook MD. (1962). Bizarre leiomyoma (leiomyoblastoma). Report of a case. *J Int Coll Surg*, (38):195-199.
- Yoneyama T, Hyeyol B, Kitazume Y ve ark. (2019). Diagnostic imaging of gastrointestinal stromal tumor. Kurokawa Y, Komatsu Y, ed. Gastrointestinal Stromal Tumor: Research and Practice, 1. basım. Singapore: Springer Singapore; 49-60

Bölüm 58

KEMOTERAPİ HASTALARININ BESLENMESİ VE İLAÇ-BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Sema Nur ÖZER¹

Nurevşan GÖKYAR²

Tülay ERSARİ³

Ayşe GÜNEŞ BAYIR⁴

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4621-5229>

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8659-7228>

3 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9433-9942>

4 Doç. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-7850>

GİRİŞ

Kanser, son yıllarda dünya genelinde en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Theodoratou ve diğerleri, 2017). Kanserinin etiyolojisi hem çevresel hem de genetik kalıtım faktörleri ile ilişkilidir. Dünyada insanlar üzerinde görülen kanserlerin %90 gibi büyük bir kısmı çoğunlukla yaşam şekli tercihleriyle yani genetik olmayan nedenlere sahip iken, %10 gibi düşük bir kısmı ise genetik nedenlere bağlıdır (Lewandowska ve diğerleri, 2019). 100'ün üzerinde kanser türü olduğu bilinmesine ve bir kısım kanser türleri için tekdüze yaklaşımlar geliştiriliyor olsa da aynı zamanda kanser bireye özgü bir hastalıktır (Baykara, 2016). Kanser, genel olarak dünyada görülen tüm hastalıklar arasında en yüksek sosyal, klinik ve ekonomik yükü oluşturmaktadır (Vineis ve Wild, 2014). Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kanser Derneğinin resmi veri tabanlarında toplanan kanser epidemiyolojisi bilgilerine göre 0 ve 74 yaş arası bireylerin kansere yakalanma riski erkeklerde %22,4, kadınlarda %18,2 genel popülasyonda ise %20,2'lik bir kısmı oluşturmaktadır (WHO, 2018). 2018 yılında yeni teşhis edilmiş 18 milyon vakanın en fazla görülen türleri sırası ile akciğer, meme ve prostat kanserleridir. Günümüzde dünyada ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklardan gelmekte iken onu kanser takip etmektedir (Siegel, Miller ve Jemal, 2020). Ancak; gelecek yıllarda kanserin dünyada birinci mortalite nedeni olacağı öngörülmektedir. Son yıllarda genel popülasyonlarda görülen öldürücülüğü en yüksek olan üç kanser türü sırasıyla akciğer, karaciğer ve mide kanserleridir. Genel olarak kanser şu şekilde tanımlanabilir; bir organizmanın hücrelerinin denetim mekanizmalarında oluşan bozulmalar sonucunda kontrolsüzce bölünmesi, çoğalması ve birikmesi durumudur (Luzzatto ve Pandolfi, 2015). Kanser hücresi kimi zaman yalnızca bir organı etkileyebileceği gibi oluştuğu dokudan farklı bir doku veya organa da yayılarak etkisini gösterebilir (Lewandowska ve diğerleri, 2019). Kanser tedavisinde genel olarak standardize edilmiş tedavi yöntemleri uygulanıyor olsa da spesifik kanser türlerine göre değişiklik gösterebilen yaklaşım ve tedaviler de uygulanmaktadır. Bunun nedeni ise her insanın sahip olduğu farklı DNA yapılarıdır. Buna bağlı olarak 'onkolojik hastalıklar' ifadesi daha uygun olacaktır. Onkoloji ifadesi tüm kanser türlerini içerisinde barındırmaktadır. Kanserinin güncel tedavi yöntemleri ise cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon terapisi, immünoterapi ve gen terapisi tek başına veya beraber olarak kullanılabilir (Pavlopoulou ve Spandidos, 2015).

Kemoterapinin esas amacı kemoterapötik ajanlar yoluyla kanser hücrelerini öldürmek olup bu tedavilerde sitotoksik ve anti-neoplastik ajanlar ilk sıralarda yer almaktadır (Mian ve diğerleri, 2016). Kemoterapi cerrahi işlem öncesi tümörün boyutunun küçültülmesi amacıyla neoadjuvan tedavi şeklinde ya da tek başına uygulanabilmektedir (Hendriks ve

diğerleri, 2016). Kemoterapi, evde de bir sağlık merkezinde uygulandığı gibi, kolaylıkla uygulanabilir. Uygulamalar; oral, intrakaviter, intravenöz veya intratekal şekilde yapılabilir. İntraperitoneal ve intramusküler uygulama şekilleri de sıklıkla uygulanmaktadır. Bazı cilt kanseri türleri için kemoterapi kremleri de kullanılmaktadır (Mian ve diğerleri, 2016; Çolak ve Ersöz, 2018). Kemoterapi ajanları etki özellikleriyle ilgili olarak, bireyde rahatsız edici bir dizi yan etkilere yol açabilmektedir (Baykara, 2016). Kemoterapinin yan etkiler beslenme ile doğrudan ilişkili olup en sık karşılaşılanları, bulantı, kusma, diyare, disfaji, kilo kaybı, malabsorbsiyon, irritabl barsak sendromu, rinit, ülserasyon, mukozit, stomatit, sarkopeni ve benzeridir (Thomsen ve Vitetta, 2018). Yapılan bazı besin müdahaleleri tedavi sonucu oluşan bir kısım yan etkiler üzerinde farklı sonuçlar ortaya koyar. Kemoterapide hedeflenen beslenme tedavisinin amaçları şu şekildedir; besin tüketiminin devamlılığının sağlanmasını, metabolik olayların optimize edilmesini, azalmaya meyilli iskelet kası kütlesini korumayı, fiziksel performansı iyileştirmeyi, planlanmış kemoterapinin sekteye uğramasına neden olabilecek risklerin azaltılmasını, prognozu iyileştirilmesini ve bireyin yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemeyi amaçlar (Arends ve diğerleri, 2017). Kanser hastalarında besin alımı yetersizliği ve metabolik parametrelerdeki dalgalanmaların sık görülmesi, kanser hastalarının tümünde ilgili tetkiklerin düzenli bir şekilde yapılması ve incelenmesi eksiklikleri kapatmak için erken müdahale stratejilerini görülen tüm sorunlar için başlatmak uygun olacaktır (Arends ve diğerleri, 2017). Hastanın besin tüketiminin yetersiz kaldığı durumlarda gastrointestinal sistemin işleyişine bağlı farklı beslenme yolları denenmektedir. Bunlar oral, enteral, parenteral yöntemlerdir (Laviano ve Koverech, 2018). Bu yöntemlerle hastanın beslenmesinin eksik kalan kısmı veya tamamı karşılanabilir. İhtiyaç halinde besinlerin enteral tüpler ya da parenteral infüzyon şeklinde uygulanmasına yapay beslenme denir. Normal besin alımı ve özellikle yapay beslenme kanser hastasının bilgisi dahilinde kâr zarar ilişkisi kurularak karar verilmesi gereken risk ve yüksek maliyetlerle ilişkilidir (Arends ve diğerleri, 2017). Beslenme yöntemi seçilirken hastanın beslenme durumunun ve metabolik parametrelerinin göz önünde bulundurulması ile multidisipliner olarak durumun en iyi şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca; hasta için minimum yan etki ve maksimum yarar sağlanmak üzere en doğru karar verilerek uygulanmaya hızla başlanmalıdır (Laviano ve diğerleri 2018).

KEMOTERAPİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kullanılan kemoterapi ajanlarının bazıları tümöre doğrudan etki ederken bazıları ise tümöre doğrudan etki eden ilaçların etkinliğini artırır veya bu ilaçların yan etkilerini azaltmaya yönelik kullanılır (Carlson, 1996). Kemoterapi tedavisi sırasında verilen ilaçlar kortikosteroidler, an-

ti-metabolitler, mitotik inhibitörler, bitki alkaloidleri, anti-tümör antibiyotikler, alkilleyici ajanlar ve topoizomeraaz inhibitörlerdir (Dow ve Barnic- le, 2004). Ancak kemoterapide kullanılan bu ajanların vücutta çeşitli etki mekanizmaları olduğundan tedavi esnasında tek kullanımlarından ziyade birkaçı kombine olarak uygulanmaktadır. Bu tür kombine ilaç tedavisi ile hastalarda daha az yan etki görülmesi de hedefler arasında yer almaktadır (Can, 2005). Kemoterapide kullanılan bu ajanlar ile tümörlü dokuların hedeflemesi, hızla büyüyen kanser hücrelerinin bölünmelerini inhibe etmesi ve hastaların yaşam kalitelerinin iyi yönde etkilenmesi amaçlanmaktadır (Pandey ve diğerleri, 2018). Çoğu tedavi şekli oral yoldan kapsül, sıvı veya hap formunda ilaç verme şekli yaygın olsa da kanser tedavisinde daha çok intravenöz yol tercih edilmektedir (Navarro ve diğerleri, 2002). Bununla birlikte kemoterapide oral yoldan verilen ajanların diğer uygulamalara göre daha az toksik olması, dolaylı yoldan maliyetleri düşürmesi ve zaman kazandırması sebebiyle daha çok tercih edildiği bilinmektedir (Poquet Jor- net ve diğerleri, 2011).

KANSER HASTALARINDA BESLENME, BESİN TAKVİYELERİ VE BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan onkoloji hastalarının %36'sı tamamlayıcı ve alternatif tıbbı yönelmişlerdir (Mathijssen ve diğerleri, 2002). Bu hastaların kemoterapi esnasında aldıkları kanser ilaçları ile tamamlayıcı tıbbı yönelik kullandıkları besin takviyesi kombinasyonlarının birbirlerini etkileyerek etkileşime girmeleri olasıdır ve olumsuz sonuçlara neden olabilir (Frve ve diğerleri, 2004). Standart kanser tedavilerinin yanında kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavilerinin önlenebilecek çeşitli olumsuz sonuçlarından kaçınmak için bu etkileşimlerin belirlenmesi gerekmektedir (Mathijssen ve diğerleri, 2002; Frve ve diğerleri, 2004). Kanser tanısı konulan ve yaşamlarına devam eden hastaların %64-81'i tanı sonrası vitamin takviyesi kullanmaktadır (Integrative, 2020). Çok sayıda kanser hastasının antioksidan kullanma sebebi; tedavi sürecinde zarara uğrayan sağlıklı hücrelerin korunmasına ve onarılmasına yardımcı olacağı düşüncesidir (Ozben, 2015).

C vitamini (Askorbik asit)

Askorbik asitin immün sistemi uyarıcı, doğal yoldan bağışıklık güçlendirici yolları olduğu bilinmektedir (Ohno ve diğerleri, 2009). Bununla birlikte anti-viral ve anti-bakteriyel etkileri de vardır. Ayrıca kolajen üretimini arttırdığı ve ekstraselüler matriksi güçlendirdiği görülmüştür. Böylelikle de malign tümörlere duvar ördüğü öne sürülmüştür. K vitamini ile kombine halde verilen C vitamininin pek çok kemoterapi ajanının tümörisidal etkinliğini arttırdığı görülmüştür (Shimpo ve diğerleri, 1991). C vitamini ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise çeşitli kemoterapi

ilaçlarının (sisplatin, dakarbazin, tamoksifen, doksorubisin ve paklitakselin) teröpatik etkisini güçlendirdiği sonucuna ulaşılmıştır (Heaney ve diğerleri, 2008). Sonuç olarak askorbik asitin birden fazla kemoteröpatik ajana göre ucuz olması, toksik olmaması onu oldukça değerli yapmaktadır (Ohno ve diğerleri, 2009).

E vitamini

E vitamininin anti-kanserojenik etkisi tıp tarihinde önemli yeri olan ve uzun yıllardır araştırılmakta olan bir konudur (Peh ve diğerleri, 2016). E vitamininin antioksidan özelliği ise en gözde biyokimyasal özelliğidir. Bu özelliği ile oluşan tümör hücresinin büyümesini ve metastazını inhibe etmekle beraber radyasyon tedavisi sonucu oluşabilecek olumsuz değişiklikleri de inhibe eder (Torun, 1995).

St. John's wort

St. John's wort, sarı kantaron, kılıç otu, cadı otu ve koyunkıran olarak da bilinen bilimsel adı *Hypericum perforatum* olan bir bitkidir (Field ve diğerleri, 2000). Bu bitkinin çiçeğinin özellikle baş ağrısı, uykusuzluk, böbrek ve karaciğer hastalıklarında oluşan sorunlarda kullanımı uzun bir geçmişe dayanmaktadır. Tedavi amaçlı metotreksat ile kombine halde verilen St. John's wort 'un sağ kalımı azalttığı ve toplam ölüm oranını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Yang ve diğerleri, 2012). St. John's wort sitokrom P450 CYP3A4 izoformu ve P-glikoprotein ile etkileşerek irinotekanın farmakokinetiğinde değişikliklere sebep olmaktadır. Bu sebeple de irinotekanın etkinliğinde azalma olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar irinotekan tedavisi alan kanser hastalarının St. John's wort kullanımından kaçınmaları gerektiğini belirtmiştir (Mathijssen ve diğerleri, 2002).

Yeşil çay

Genellikle Çin'de ve diğer Asya ülkelerinde yetişen çay yaprakları daha çok içecek hazırlamak için kullanılır (Yeung ve diğerleri, 2018). Yeşil çay geleneksel ve modern tedavilerde kullanılmaktadır (de van der Schueren, 2019). Bunlar; kötü kolesterolün düşürülmesi, kanserin önlenmesi ve tedavi süreci, hiperlipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, sindirim sistemi hastalıkları ve kilo vermeye teşvik etmektir. Literatürde de görüldüğü üzere yeşil çayın ve yeşil çayın bir bileşeni olan epigallokateşin gallatin kanser tedavisinde kullanılan spesifik ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilediği belirtilmiştir (Integrative, 2020). Yeşil çayın bir özelliği de kanser teşhisi öncesinde polip oluşumuna engel olarak, meme kanseri hücrelerinin artmasını inhibe ederek, mesanede oluşabilen kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyerek kanserden koruyucu etki göstermesidir (Kinhikar ve diğerleri, 2014).

Greyfurt (*Citrus paradisi*)

Günümüzde kullanılan 85'ten fazla ilacın greyfurt ile etkileşime girdiği bilinmektedir (Fasinu ve Rapp, 2019). Greyfurt gibi sevilla portakalı ve lime da denilen misket limonu gibi pek çok benzer meyvenin de çeşitli ilaçlarla etkileşime girdiği bilinmektedir (Integrative, 2020). Hatta bu ilaçların bazılarının da kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar olduğu bilinmektedir. Yukarıda bahsi geçen çeşitli meyvelerin içeriğindeki flavanoid naringenin ve furanokumarinler gibi çeşitli bileşenlerin CYP3A4'ün metabolizmasını etkilemesi ile ilaçların farmakokinetik etkinliğini değiştirmektedir. Furanokumarin bileşenleri ile yapılan çalışmalar sonucunda bunları içeren meyvelerin anti-oksidatif, anti-enflamatuar ve anti-kanser tesirleri için kendileri veya ekstratları takviye olarak kullanılmaktadır. docetaxelin greyfurt suyu ile etkileşimi değerlendirilmiştir (Valenzuela ve diğerleri, 2011). Greyfurt suyu ile alınan bu ilacın eliminasyonunda yavaşlama ve plazma klirensinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Greyfurt suyu ile etkileşimi olduğu gözlenen ilaçlardan bir tanesi de etoposittir. Greyfurt suyunun etoposidin biyoyararlanımını arttırmaktan ziyade daha çok azalttığı gözlemlenmiştir (Reif ve diğerleri, 2002).

Ginseng

Ginseng geleneksel Asya tıbbında yaygın olarak kullanılmış ve günümüzde tüm dünyada yaygın olan popüler takviye bitkisel ürünlerden bir tanesidir (Fasinu ve Rapp, 2019). Ginseng ağrıları kontrol altına alma, bağışıklık sistemini güçlendirme, depresyon ve anksiyeteyi giderme, cinsel arzuyu güçlendirme başta olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Bunun yanında ginsengin antioksidan ve antikarsinojenik etkileri de bulunmaktadır.

Ginsengin kanser hastaları arasında da kullanılan popüler bir bitkisel besin takviyesi olduğu bilinmektedir. Ancak ginsengin kemoteröpatik ajanlarla etkileşime girme potansiyeline sahip olduğu da unutulmaması gereken bir husustur.

Deve Dikeni (*Silybum marianum*)

Deve dikeni onkoloji hastaları arasında popüler, antikarsinojenik bir ajan olarak veyahut kanser tedavisi esnasında oluşabilecek yan etkileri hafifletici etkisi olan bir ajan olarak kullanılmaktadır (Fasinu ve Rapp, 2019). Silimarin deve dikeninin aktif bileşenidir ve Silimarinin anti-kanser aktivitesi olduğu bilinmektedir. Deve dikeni kullanımının kanser hastaları arasında yaygın olması ve tedavi sürecinde bitki-ilaç etkileşimi olabileceğinden ötürü deve dikeni kullanımı önemli bir klinik sorunu teşkil etmektedir. Buna rağmen bu konuyla ilgili klinik veriler oldukça azdır.

Zencefil

Doğal bir ürün olan zencefil; karbonhidrat, protein, yağ, lif, su ve uçucu yağlardan oluşmaktadır (Prakash, 2010). Zencefil ekstratlarının ve biyoaktif bileşenlerinin lösemi, karaciğer, akciğer, kolorektal, servikal, yumurtalık gibi çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisi üzerine artan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmektedir (Mahomoodally ve diğerleri, 2019). Gingerol; sıklıkla kullanılan adıyla [6] -gingerol, taze zencefilin ana aktif bileşenidir. Zencefilin farmakolojik aktivitelerinin çoğundan sorumludur (Chang ve Kuo, 2015). Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, [6] -gingerol ‘ün kolon kanseri üzerindeki anti kanser etkileri incelenmiş ve doza bağlı şekilde hücre canlılığında önemli bir azalış gözlenmiştir (Vemuri ve diğerleri, 2017). Olumlu etkilerinin yanı sıra; uzunlamasına bir çalışma, warfarin alan hastalarda eş zamanlı zencefil tüketiminin kanama riskini arttırdığını bildirmektedir (Shalansky ve diğerleri, 2007). Yaygın olarak yapılan uyarı, artan kanama riski nedeniyle perioperatif ortamda zencefil ve takviyelerinin kullanımının durdurulmasıdır (Kleinschmidt ve diğerleri, 2007).

Zerdeçal

Zerdeçalın tıbbi özelliklerinin temeli olan ana biyolojik aktif bileşen “curcumin” olarak bilinir (Gupta ve diğerleri, 2013; Unlu ve diğerleri, 2013). Polifenol yapısına sahip olan kurkuminin; bazı enzimler, sitokinler, kinazlar, büyüme faktörleri ve reseptörler üzerindeki etkisi incelenmiştir (Kocaadam ve Şanlier, 2017). Bu incelemeler sonucunda bazı antimikrobiyal, antioksidan, hipoglisemik, immünomodülatör, renoprotektif etkiler gösterdiği görülmüştür (Jantan ve diğerleri, 2012). Yapılan çalışmalarda kurkuminin anti-enflamatuar etki gösteriyor oluşu, enflamasyonun kanser gelişimindeki risk faktörlerinden biri olmasıyla ilişkilendirilerek; kurkuminin kanser önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (Devassy ve diğerleri, 2015). Kurkuminin çeşitli tümör hücrelerinde antiproliferatif etkisi üzerine yapılan bir çalışmada; kurkuminin uterus leiomyosarkom hücre hatlarında proliferasyonu inhibe ettiği görülmüştür (Wong ve diğerleri, 2011). Kurkumin FDA tarafından “genellikle güvenli” şeklinde karakterize edilmiş, literatürde de bildirilen vakalarda geri dönüşümlü yan etkiler harici ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (Ünlü ve diğerleri, 2016). Ancak henüz ilaç etkileşimleriyle ilgili kesin bir kanıt yoktur ve yapılan bir çalışmada kurkuminin reaktif oksijen türleri üretimini inhibe ederek kemoterapötik ilaçların antitümör aktivitesini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Shakibaei ve diğerleri, 2014).

ARI ÜRÜNLERİ

Bal

Balın; antioksidan, antitümör, antimitojenik, antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleri olduğu ve fenolik içerikleri nedeniyle savunma mekanizması olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (Erejuwa ve diğerleri, 2014). Balda bulunan çeşitli fitokimyasallardan; fenolik ve flavonoid içeriği, diğerlerine nazaran daha yüksektir. Flavonoidler; antioksidan aktiviteleri, tümör nekroz faktör-alfa uyarımı, apoptoz inhibisyonu, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, hücre döngüsünü durdurması gibi özelliklerinden dolayı anti kanser özelliklere sahiptirler (Samarghandian ve diğerleri, 2011). Orman balının insanlarda meme, servikal, osteosarkon ve oral kanserlerinden türetilen hücre hatlarına karşı *in vitro* olarak önemli antitümör aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (Tonks ve diğerleri, 2001).

Propolis

Propolis de tıpkı bal gibi; antifungal, antiviral, antimikrobiyal ve hepatoprotektif aktiviteleri nedeniyle pek çok çalışmaya konu olmaktadır (Farooqui T. Ve Farooqui A., 2010). Polifenolik bileşiklerin murin tümör hücrelerinde antikarsinojenik özellik gösterdiği bilinmektedir (Bankova ve diğerleri, 1982). Propolisten izole edilen artepillin C'nin apoptoz, kitle nekrozu ve abortif mitoz ile malign melanom hücrelerini ve karsinomların sitotoksitesini indüklediği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Farklı çalışmalar, insan melanom hücrelerinde apoptozu indüklediğini, meme kanseri hücrelerinin *in vitro* büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir (Luo ve diğerleri, 2001).

Arı sütü

Arı sütü; su, şeker, protein ve lipid içerir ve içeriğindeki lipidlerin %90 a yakını, genellikle dikarboksilik ya da hidroksil formlar olan 8-12 karbonlu serbest yağ asitleridir (Melliou ve Chinou, 2005). Arı sütünün ana bileşeni olan 10-hidroksi-2-dekanoik asit; oksidatif stres ve enflamasyon dahil çeşitli biyolojik aktivitelerde rol oynar. Endojen hormonlar; tümör büyümesi, oluşumu ve prostat kanseri, yumurtalık, meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde ilerleme ile yakından ilgilidir (Nakaya ve diğerleri, 2007). Estadiol, meme kanserinde tümör büyümesinde önemli rol oynamasıyla bilinir ve arı sütünün MCF-7 meme kanseri hücrelerinin estadiolle ilişkili hücre proliferasyonunu inhibe ettiği çalışmalarda görülmüştür.

Arı zehiri

Arıların karın boşluklarındaki salgı bezlerince üretilen zehir; apamin, adolapin, melittin, mast hücresi degranüle edici peptid ve pek çok enzim de dahil biyolojik açıdan aktif birkaç peptid ve aynı zamanda fosfolipaz

A, dopamin, histamin gibi peptid olmayan bileşenler içerir (Habermann, 1972). Geleneksel olarak arı zehri, multipl skleroz, romatoid artrit, ağrıların giderilmesi gibi kronik enflamatuvar hastalıkların ve tümörlerin tedavisinde steroid olmayan antiinflatuvar ilaç olarak kullanılmıştır (Liu ve diğerleri, 2002). Arı zehrinin, MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak insan meme kanseri hücrelerinin istilacı ve göç etme yetenekleriyle doğrudan savaşarak inhibe ettiği gösterilmiştir (American Cancer Society, 2020). Yapılan çalışmalardan elde edilen bu sonuçlar; arı zehrinin anti-kanser özelliklerine ilişkin klinik araştırmayı hak edecek potansiyel etkileri olduğunu göstermektedir. Onkoloji hastaları tarafından yaygın olarak kullanılan bitkisel ürünlerin yararlı etkileri belirsiz olsa da insan çalışmalarından elde edilen veriler, bu takviyelerin bazılarının kemoterapötik ajanlarla etkileşime girebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, kemoterapötik ilaçların ve bitkisel ürünlerin, özellikle greyfurt suyu, sarı kantaron, ginseng ve devedikeninin birlikte kullanımından kaçınılması gereklidir ve tavsiye edilir. Onkoloji alanında çalışan tüm sağlık çalışanlarının herhangi bir bitki-anti kanser kombinasyonunun izlenmesinde tetikte olması gerekir.

KEMOTERAPİDE GÖRÜLEBİLEN YAN ETKİLER

Kanser hastalığının kendisi ve uygulanan kemoterapi tedavisi, tedavi sürecinde yalnızca anormal hücreyi değil aynı zamanda özellikle kemik iliği, saç, mukoza gibi hızla çoğalan normal sağlıklı hücrelere de zarar verir (Lewandowska ve diğerleri, 2019). Bunun yanında yukarıda bahsi geçen hücrelere zarar vermesi halinde görülebilecek yan etkiler şu şekilde sıralanabilir; yorgunluk, iştah ve kilo kaybı, alopesi, stomatit, özefajit, hypogeusia, tat ve koku alımında değişiklik, disfaji, malabsorbsiyon, akut gastrointestinal toksisite; mide bulantısı, kusma, kserostomi, konstipasyon, erken doygunluktur (Lewandowska ve diğerleri, 2019; Erdoğan ve Çiçin, 2011). Bu zararlı yan etkiler kanserli bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve tedavinin kesilmesine sebep olabilmektedir (Zhang ve diğerleri, 2018). Bu nedenle kemoterapiye bağlı yan etkilere karşı bunları azaltıcı çeşitli stratejiler geliştirmek faydalı olacaktır.

Oral Mukozit

Oral mukozit, kemoterapi tedavisi alan kanser hastalarında, kısmen oksidatif stres ve enflamasyon ile başlayan, hafif ödemden ciddi ülserasyona kadar ilerleyebilen yaygın bir komplikasyondur (Zhang ve diğerleri, 2018). Yeterli ve dengeli beslenme sağlanmalıdır. Kemoterapi sürecinde oral mukozit gelişmesi halinde ise mukozayı irrite edecek asitli besinlerden, tuzlu ve baharatlı yiyeceklerden, alkol ve sigaradan kaçınılması gerekmektedir (Sanders ve diğerleri, 2016). Bununla beraber hastaya vücut ağırlığı başına günde 1 gr'dan daha çok protein verilmelidir. Hastanın beslenmesi B vitaminleri ve C vitamini ile desteklenmeli ve günlük

en az 2 litre sıvı alımını içeren diyet tedavisi planlanmalıdır (Lewandowska ve diğerleri, 2019). Bu diyet tedavisinde mukozayı tahriş etmeyecek derecede yumuşak, sindirimi kolay ve protein içeriği yüksek besinler yer almalıdır. Yiyecekleri sık aralıklarla daha az çiğneme gerektirecek şekilde pürüzsüz hale getirerek yemek en iyi sonucu verecektir. Baharatlı, tuzlu ve asitli yiyecek ve içeceklerden uzak durulmalıdır (American Cancer Society, 2020). Kemoterapi esnasında oluşan oral mukozitin ve buna bağlı gelişen ağrının aloe vera ile önemli düzeyde azaldığı bilinmektedir (Mansouri ve diğerleri, 2016). Yayınlanan bir meta-analiz çalışması balın kemoterapi tedavisi sırasında oluşan oral mukozitin insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (Xu ve diğerleri, 2016). propolisin de kemoterapiye bağlı gelişen oral mukoziti iyileştirici etkileri olduğu düşünülmektedir (Friend ve diğerleri, 2018). Türkiye’de ise oral mukozit için uygulanan geleneksel tedavilerden biri karadut pekmezidir (Zhang ve diğerleri, 2018). Karadut pekmezi günümüzde daha çok baş-boyun kanserli hastaların tedavi sürecinde oluşabilecek oral mukozitin önlenmesinde kullanılan bir besin takviyesidir.

İştahsızlık

Anoreksiya olarak da bilinen iştah kaybı kanser hastalarında çokça karşılaşılan problemlerden bir tanesidir (Childs ve Jatoi, 2019). 1000 kanser vakasının takip edildiği ileriye dönük bir çalışmada hastaların yarısından fazlasının anoreksi durumunu yaşadığı bildirilmiştir (Walshve diğerleri, 2000). İştahsızlık semptomu ciddi prognostik sonuçlar doğurabilmektedir. İştah kaybının açıkça yaşam kalitesini düşüreceği ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (Childs ve Jatoi, 2019). İştahsızlıkla beraber gelişen kilo kaybının ilerleyen süreçlerinde kaşeksi durumu oluşabilir (White, 2010). Yaygın olarak kullanılan opiat gibi ilaçlar çeşitli gastrointestinal yan etkiler ile hastanın iştahını olumsuz yönde etkileyebilir. Tedavi sürecinde iştahsızlık yaşanan bir kanser hastasına öncelikle besin alımının onun için olmazsa olmaz olduğu belirtilmelidir (Ünsal, 2018). İştahsızlık yönetiminde kişinin diyetine farklı çeşitlerde yiyecekler eklenmelidir bu şekil beslenmenin genel besin alımını artırıcı etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yemek yemeye birincil olarak katı besinlerle başlanmalıdır ve sıvı besinler yemek sonrasına bırakılmalıdır (American Cancer Society, 2020; Ünsal, 2018). Sofraya konulan yiyeceklerin hoş gözükmemesinin ve yemeğe hafif bir müziğin eşlik etmesinin iştahın artmasına fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Williams ve diğerleri, 2016; Integrative, 2020).

Diyare

Diyare, kemoterapi sürecinde daha çok anti-metabolitlerin sebep olduğu bir yan etkidir (Lewandowska ve diğerleri, 2019). Kemoterapi sürecinde kullanılan ilaçların yanında çeşitli enfeksiyonlar, anksiyete durumu veyahut bazı besinlere verilen reaksiyonlar diyareye sebep olabilmektedir.

Diyare kanser hastalarında morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyerek yaşamı tehdit eden bir yan etkidir (Andereyev ve diğerleri, 2014). Diyare gerçekleşmesi halinde gerekli diyet değişikliklerinin yanında daha çok sıvı alımı arttırarak hidrasyonun sürdürülmesi gerekmektedir (Saltz, 2003). Diyare tedavisinde bol sıvı alınmalı, çok fazla çiğ meyve ve sebze, özellikle de bu besinlerin kabuklarını tüketmekten kaçınılmalıdır. İntestinal hareketleri hızlandıran baharatlı ve yağlı yiyeceklerden ve alkolden kaçınılmalı, kafein ise sınırlandırılmalıdır (Bresee ve diğerleri, 2003). Daha çok muz, patates püresi, pirinç, makarna, beyaz ekmek gibi az lifli yiyecekler tercih edilmeli, diyareyi kötüleştirebilecek tam tahılların tüketiminden kaçınılmalıdır (American Cancer Society, 2020; Bresee, Dugan ve diğerleri, 2003). Nane yağının diyare ile bir arada gelişen karın içi kramplarının sıklığını ve şiddetini azaltıcı etkisi olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Anheyer ve diğerleri, 2017).

Konstipasyon

Konstipasyon, bağırsak hareketlerinin seyrek olduğu ve geçmesi zaman alan bir tür rahatsızlıktır (American Cancer Society, 2020). Kemoterapi sürecinde ise genellikle mitotik inhibitörlerin kullanılması halinde bağırsak hareketlerinin yavaşlaması sonucunda oluşmaktadır (Rudizki ve diğerleri, 2019). Ayrıca; malign tümörün gastrointestinal mukozada ilerlemesi ve anksiyete de konstipasyon oluşumuna zemin hazırlayan diğer etkenlerdir. Konstipasyon durumunda; hastaya gün içerisinde 8- 10 bardak sıvı verilmelidir (Ünsal, 2018). Dışkıyı yumuşatmak için su, bitki çayları, çorba, erik hoşafı gibi sıvılar tercih edilebilir (Fathallah ve diğerleri, 2017). Yetişkinler için önerilen lif alımı en az 20-25gr'dır. Bu sebeple hastanın diyetine tam tahıllı ekmekler, çiğ ve kabuklu olacak şekilde meyve ve sebzeler, baklagiller ve kuruyemişler gibi lif içeriği yüksek besinler eklenmelidir (Ünsal, 2018 ; Fathallah ve diğerleri, 2017). Probiyotiklerin konstipasyon üzerine etkisi yapılan insan ve hayvan çalışmaları ile değerlendirilmiştir (Dimidi ve diğerleri, 2017). Probiyotiklerin peristaltik hareketlerde artışa sebep olabileceği, bu sebeple konstipasyon tedavisinde bazı probiyotik suşlarının faydalı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Bulantı-Kusma

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma, beslenme yetersizliği, dehidrasyon, metabolik bozukluklar ve özafagus yırtılmasına sebep olabilir (Bliss ve diğerleri, 1992). Şu anda kemoterapiyle ilişkili mide bulantısında standart bakım antiemetiklerdir (Hickok ve diğerleri 1999). Tedavilerde başarı elde edilmesinde, bulantı/ve veya kusmanın başlamasını önlemek için, kemoterapi öncesinde profilaktik olarak ilaç verilmesinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kemoterapi sonrasında uygulanan bulantı müdahalelerinin etki göstermediği, ayrıca akut dönemde kemoterapiyle ilişkili bulantı ve

kusma kontrolünün, geciken bulantı ve kusma kontrolü ile ilişkili olduğu, yapılan araştırmalarda görülmüştür. Genellikle şiddetli mide bulantısında risk faktörleri; genç yaş, kadın cinsiyeti, reçete edilen kemoterapi, önceki kemoterapilerde kusma öyküsü, hastanın bulantıyı psikolojik olarak bekliyor oluşudur (Roscoe ve diğerleri, 2004). Zencefil hem Hint hem de Çin tıbbında şişkinlik, mide bulantısı gibi gastrointestinal sıkıntıların tedavisinde kullanılmıştır (Shukla ve Singh, 2007). Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) zencefilin günlük 4 grama kadar kullanılmasını “genellikle güvenli” listesine almıştır. Amerikan Onkoloji Derneği şimdiye kadar yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde; 644 yetişkinde (ortalama %90’ı kadın), üç farklı günlük zencefil dozunun, 0.5 gram, 1.0 gram ve 1.5 gram olmak üzere akut kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı azalttığını göstermiştir (Ryan ve diğerleri, 2009). Nane yağı içeren aromatik bir karışımın masajla uygulanmasının veya solunmasının bulantı ve kusmayı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Zorba ve Özdemir, 2018). Benzer şekilde nane uçucu yağı kullanılarak yapılan çalışmalarda kusma sıklığında ve bulantı şiddetinde azalma raporlanmıştır.

Tat Değişikliği

Tat değişikliğinin görülmesi, kemoterapiyi takip eden haftalar içinde başlar ve tedavinin tamamlanmasından yaklaşık 2 ay sonra tat değişikliği düzeler (Boltong ve diğerleri, 2014). Bununla beraber tat değişikliği tedaviyi takiben yıllarca da devam edebilir. Genel popülasyon üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar; yaş, ırk ve cinsiyetin tat algılarını etkilediğini göstermektedir (Williams ve diğerleri, 2016). Ayrıca kemoterapi alan hastaların bildirdiği tat değişiklikleri ile ilişkili faktörler arasında, düşük eğitim seviyesi, burun ve/veya yüz yaralanmaları, ağız kuruluğu (kserostomi), orta/kötü sağlık durumları da bulunmaktadır (Liu ve diğerleri, 2016). Akciğer, pankreas ve kolon kanserli hastalar incelendiğinde, diğer iki kanser tipine sahip hastalara kıyaslan, kolon kanserli hastalarda tat değişikliğinin daha şiddetli yaşandığı bildirilmiştir (Gamper ve diğerleri, 2010). Spesifik kemoterapi ilaçları ve tat değişikliği ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada, en yüksek tat değişikliği oranları, irinotekan alan hastalarda bildirilmiştir. Kemoterapi alan hastalarda tat değişiklikleri ile, dört gastrointestinal semptom da yani kabızlık, ishal, mide bulantısı/kusma, iştah azalması arasında da ilişki görülmüştür (Frigerio ve diğerleri, 2017). Tat değişikliği yaşayan hastalarda danışmanlık, hastanın önceden zihinsel olarak hazırlanması için önceden başlatılabilir (Zabernigg ve diğerleri, 2010). Kemoterapi öncesinde hastalar, yeni takviye ve besinleri denemeye teşvik edilebilirler. Yemeklerin daha keyifli bir hale getirilmesinde, yemekten önce sakız veya limonlu su kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir. Az ve sık öğünler hastalar tarafından daha kolay tolere edilebildiği için önerilmektedir. Ağız hijyenini korumak,

tat değişikliklerinin önüne geçmede alternatif olarak önerilebilmektedir (Ravasco, 2005). Kanser hastalarında çinko takviyesi, pilot çalışmalardan elde edilen verilere göre tat bozukluklarına karşı koruyucu etki göstermiştir (Ferguson, 2003).

Kserostomi

Kanser tedavisi gören baş ve boyun kanserli hastaların %80 den fazlasında tedaviye bağlı kserostomi görülmektedir. Yüz yirmi yedi ileri evre kanser hastasında yapılan bir çalışmada, kserostomi en yaygın dördüncü semptom olarak bulunmuştur ve ağız kurulu derecesinde toplam kemoterapötik ilaç kullanımının sonucu değiştirdiği görülmüştür (Davies ve diğerleri, 2001). Pilokarpin gibi ilaçların etkisinin geçici olduğu, aynı zamanda kardiyovasküler ve solunum yolu hastaları buluna kişilerde terleme, baş ağrısı, kalp ve solunum yolu fonksiyonlarında kötüleşme gibi etkileri olduğu bildirilmiştir. Mevcut kullanılan ilaç dışı müdahalelerin, bunlar; oral kayganlaştırıcıların, tükürük ikamelerinin, ağız kuruluğunda kısmi ve geçici bir rahatlama sağladığı bilinmektedir (Jensen ve diğerleri, 2010).

KANSER HASTASINDA ENERJİ VE BESİN ÖGESİ GEREKSİNİMLERİ

Enerji Gereksinimi

Kanıt seviyesi yüksek olmayan az sayıda çalışma kanser hastalarındaki toplam enerji harcamasını değerlendirdi. Yetersiz beslenme, kronik yetersiz beslenmeyi beraberinde getirir (Cederholm ve diğerleri, 2017). Stabil beslenme durumunu sürdürmek için planlanacak olan diyet; hastanın dinlenme anındaki enerji harcamasını, fiziksel aktivitenin ve diyetle indüklenen termojenezin küçük bir kısmının toplanması ile elde edilen değer, enerji ihtiyacını karşılamalıdır (Bozzetti ve Mori, 2009). Kanser hastalarında toplam enerji tüketiminin hesaplanması için; dinlenme anındaki enerji harcamasını ve fiziksel aktiviteden kaynaklı enerji harcamasının dikkate alınması gerekir (Cederholm ve diğerleri, 2017; Bozzetti ve Mori, 2009).

İstirahat Enerji Harcamaları

Kanser hastalarında, dinlenme enerji harcamasının ölçülmesinde altın standart olarak kabul edilen indirekt kalorimetre ile elde edilen sonuçlarda dinlenme enerji harcamasının arttığı, azaldığı veya değişmediği görülmüştür (Knox ve diğerleri, 1983). Farklı kanser türleri arasında çalışma yürüten bazı araştırmacılar, mide veya kolorektal kanserli hastaların dinlenme enerji harcamasının normal olduğunu bildirmiştir. Pankreas veya akciğer kanserli hastalarda ise dinlenme enerji harcamasının beklenenden yüksek olduğu görülmüştür (Hansell ve diğerleri, 1986). Birincil kanserin kökeninin, dinlenme enerji harcamasını etkileyip etkilemediği henüz bir

açıklığa kavuşmamış olsa da akciğer kanserli hastalarda ortaya çıkan beklenenden yüksek değerin nedeninin, sistemik enflamatuar yanıttan kaynaklandığı bildirilmiştir (Schols ve diğerleri, 1997).

Toplam Enerji Harcaması

Çoğu kanser hastasında, dinlenme enerji harcaması artarken; toplam enerji harcaması ilerlemiş kanserli hastalarda, sağlık bireyler için beklenen değerlerin altında kalmıştır (Gibney ve diğerleri, 1997). Bunun asıl nedeninin günlük fiziksel aktiviteyle harcanan enerjinin düşük olmasında kaynaklandığı düşünülmüştür. Bununla beraber enerji harcaması ve alımı arasındaki farkların, daha fazla kilo kaybına neden olabileceği de unutulmamalıdır (Austin ve diğerleri, 1998). Günlük aktivitenin izlenmesi için giyilebilir cihazla elde edilen nadir verilerde, kilosu stabil olan lösemili hastaların ve gastrointestinal tümörlü, yatalak ve kilo kaybeden hastaların toplam enerji harcamaları sırasıyla yaklaşık 24 ve 28 kcal/ kg /gün olarak belirtilmiştir (Cereda ve diğerleri, 2007).

Protein Gereksinimi

Çoğu kaynakta önerilen protein alımının günlük 1g/kg'ın üzerinde, eğer mümkünse 1.5 g/kg'a kadar olmasıdır (Austen ve diğerleri, 2017). Bu ifadeyi destekleyen kanıtlar ise orta düzeydedir. Bunun nedeni mevcut çalışmaların metabolik son noktalara ve faydalara odaklanması ancak klinik son noktalar üzerinde durmamasıdır. Ancak metabolik araştırmalarda, yüksek miktarda alınan proteinin kanser hastalarında kas proteini anabolizmasını teşvik ettiği gösterilmiştir (Baracos 2014). Bu potansiyel fayda yüksek protein içeren bir diyetin kullanımını etkin göstermektedir (Austen ve diğerleri, 2017). Kanser hastalarında standart bir nitrojen miktarı önerilmemektedir ve uzman görüşleri, minimum düzeyin 1 g/kg/gün protein arzı ile 1.2-2 g/kg/gün hedef arz arasında değişmektedir, özellikle sistemik iltihap ve hareketsizlik durumlarında üst düzeylere yakın olmalıdır (Haran ve diğerleri, 2012). Yakın zamanda yapılan literatür taramasında, kanser hastalarında pozitif protein dengesini sağlayan amino asitlerin dozu 2 g/kg/gün'e yakın olabilir denmiştir (Deutz ve diğerleri, 2014). Böbrek fonksiyonları normal olan kanser hastaları için, günlük 2 g/kg protein güvenli iken; kronik ya da akut böbrek yetmezliği yaşayan hastalarda sırası ile 1.2 g/ ve 1.0 g/kg protein azami sınırı ifade eder (Cano ve diğerleri 2006).

Karbonhidrat ve Yağ Gereksinimi

Kanser hastalarının beslenmesinde optimum bir yağ ve karbonhidrat miktarı belirtilmemiştir. İnsülin direnci olan hastalarda, kas hücrelerinde bazı bozulmalar gerçekleşir. Bunlar; glikoz alımı ve oksidasyonudur. Ancak, yağ kullanımı normaldir ya da normalin üzerindedir (Arcidiacono

ve diğerleri, 2012). Bundan dolayı yağ/ karbonhidrat oranının arttırılması fayda gösterebilir. Diyetin enerji yoğunluğu enteral beslenmede önemlidir ve bu yağ oranının arttırılması ile elde edilir. Anorektik kanser hastalarının çoğuna verilen beslenme önerileri, diyetin enerji yoğunluğunun arttırılması yönündedir.

KANSER HASTALARINDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ BESLENME

Kanser hastalarının büyük çoğunluğu zayıf veya kaşektik görünüme sahiptir (Ünsal, 2018). Buna başta kanser hastalığıyla beraber artan enerji ihtiyacının sebep olduğu düşünülmektedir. Kaşeksi durumunu etkileyen diğer sebepler ise vücut yağlarının ve proteinlerinin azalarak kaybolması, bozulan su ve elektrolit dengesidir (Baysal ve Aksoy, 1999). Kanser hastalarının büyük çoğunda iştah kapanmış, besin alımı sekteye uğramış, zamanla emilim bozuklukları baş göstermiştir ve hastalığa bağlı enerji harcanması hızlanmıştır. Hastaneye yatış yapmış hastaların ortalama dörtte birinde protein-enerji malnütrasyon tespit edilmektedir. Gastrointestinal sistem kanserlerinde bu oranın dörtte üçe kadar yükselmektedir. Kanserler genel olarak fazla zayıflıkla bağdaştırılsa da bazı kanserler fazla kiloyla ilişkilidir (Birol ve diğerleri, 1993). Kanserli hastaların beslenmesinde temel olarak üzerinde durulması gereken üç hedef beslenme yetersizliğini engellemek, kilo kaybını en alt oranda tutmak ve sıvı-elektrolit dengesinin bozulmadan sağlıklı bir şekilde işlemlerini sağlamaktır. Kanserli hastalarda anoreksiya nedenli iştah kaybı en sık görülen beslenme problemlerindendir (Birol, Akdemir ve Bedük, 1993; Fadiloğlu ve Soğukpınar, 1996). Bu durum kanser hastalarının artan enerji ihtiyacını beslenmeyle karşılama ihtimalini olumsuz yönde etkiler (Fadiloğlu ve Soğukpınar, 1996). İştahsızlığın yanı sıra sıklıkla görülen diğer beslenme olumsuzlukları; mide bulantısı, kusma, tat algılarındaki bozukluk ve stomatitis gibi durumlar beslenmeyi negatif yönde etkileyen diğer etmenlerdir. Kemoterapi alan kanser hastalarında günlük sıvı gereksinimi sağlıklı bireye oranla 1-1,5 litre artar (Baysal ve Aksoy, 1999; Birol ve diğerleri, 1993). Bunun sebebi ise hızlı yıkım sonucu oluşan artıkları böbreklerin rahat bir şekilde atabilmesine olanak sağlamaktır. Sıvı miktarı yeteri kadar arttırılmadığı durumlarda böbrek yetmezliği ile karşılaşılabilir. Kanserli hastalarda beslenme genel olarak üç ana başlık altında toplanmaktadır. Beslenme, hastalık oluşmadan önce alınacak koruyucu tedbirler, hastalık sonucu ortaya çıkan metabolik ve fizyolojik değişimlerin gerektirdiği beslenme değişiklikleri ve tedavinin gerektirdiği beslenme değişiklikleri olarak üç ana başlık altında toplanmıştır.

Hastalık Oluşumunu Engellemek Adına Alınan Beslenme Tedbirleri

Diyetle alınan yağ miktarı %30'un altında tutulmalıdır (Ünsal, 2018). Kolon, meme ve prostat gibi bazı kanser türlerinin oluşumunda yüksek miktarda yağ tüketiminin büyük rolü olduğu varsayılmaktadır.

Beslenme yoluyla alınan tahıl, meyve ve sebze düzenli olarak sıklıkla yeme düzeninde bulunmalıdır. Nar, yeşil sebzeler, lahana ve limon gibi doğal antioksidanlara beslenmede yer verilmelidir. Fazla miktarda tuz tüketiminden kaçınılmalıdır (Baysal ve Aksoy, 1999). İşlenmiş gıdalara ve tütsülenmiş besinlerin tüketimi sınırlandırılmalıdır. Sosis, salam, turşu vb. yiyeceklerin mide ve özafagus kanserine yol açabildiği bilinmektedir. Diyetle mineral ve vitamin seviyesi yüksek olmalı ve düzenli tüketimi sağlanmalıdır. Fazla kilodan kaçınılmalıdır (Ünsal, 2018). İdeal kiloda olmak önemlidir fakat fazla kilolu (hastalık boyunca kilosunda kalan) kanserli hastanın, zayıf hastaya göre (hastalık boyunca kilo kaybı yaşayan) hayatta kalma oranı daha yüksektir.

Hastalık Oluştuktan Sonra Beslenme Durumunun Düzenlenmesi

Kanserli hastalarda beslenme durumu düzenlenirken öncelikle çeşitli testlerle fizyolojik ve biyokimyasal durumu saptanmalı bunun yanı sıra hastanın kişisel özelliklerine, hastalığın ilerleyişine, hastada kullanılan tedavi yöntemine göre beslenmesi göz önüne alınarak beslenme planlanmalıdır (Baysal ve Aksoy, 1999).

Kanserli hastalarda tat algısının değişimine bağlı iştah ve kilo kaybı sıklıkla gözlemlenmektedir. Bu durum çoğunlukla anoreksi ile sonuçlanır. Hastalığın ilerlediği durumlarda veya kullanılan tedavi yöntemine göre sindirim ve emilim bozukluğuna sık rastlanmaktadır. Bu durum ilerledikçe kaşeksi baş gösterir. Hastalarda kaşeksi gözükmemesinin tek sebebi yetersiz besin alımı değildir. Aynı zamanda konakçı ve tümör hücreleri de enerji harcaması da kaşeksiyi tetiklemektedir.

Hastaların iştah düzeylerinde düşüş olduğu durumlarda, yemek yemenin iyileşmede önemli bir yer tuttuğu hastaya sıklıkla anlatılmalıdır (Ünsal, 2018). Hastaya verilen öğünler karmaşık mide bulandırıcı şekilde olmayıp, minik minik kahvaltılar gibi verilmelidir. Mide hacminin hemen dolmasını engellemek adına önce katı besinlerin tüketimi sağlanmalı sonrasında mide de yer kalırsa sıvı tüketilmeli, kalmazsa sıvı tüketimi öğün sonrası yapılmalıdır. Enerji ihtiyacı yüksek oranda arttığından dolayı mümkün olduğunca enerjisi yüksek sıvılar tüketilip, su hariç kalorisi sıvılardan kaçınılmalıdır. Mide hacminin küçüldüğünü varsayarak kalorisi ve protein oranı yüksek, hacmi küçük besinler seçilmelidir.

Hastaların protein ve kalorilerini istenilen düzeyde tutmak için ağır metaller içermeyen balık çeşitleri, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi proteini yüksek besinlere beslenmede mümkün olduğunca yer verilmelidir (Durosoy ve diğerleri, 1995). Lahana, havuç, patates, portakal, kavun ve taze kuşburnu gibi A ve C vitamini yüksek besinler günlük beslenme listesine eklenmelidir. Beyaz ekmek yerine mümkün oldukça kepek unundan yapılmış ekmekler tercih edilmelidir.

Hastalarda sık rastlanılan ve beslenme yetersizliğine neden olan bir diğer durum ise iştahsızlıktır. İştahı azalmış hastalarda yemek öncesi mümkün olduğunca hareket etmek, verilen besinleri göz alıcı biçimde sunmak, besinlerin az miktarda ama sıklıkla tüketimini sağlamak olumlu sonuç veren yöntemlerdir. Ayrıca yemek çeşidini arttırmak, gece açlığından dolayı artan iştahı değerlendirip kahvaltıda yüksek enerji vermek, yemekleri yavaş ve iyi çiğnemek de iştahı olumlu yönde etkileyen etmenlerdir (Ünsal, 2018). İştahsız hastaların büyük bir kısmı ağızlarında farklı bir tadın olduğunu, bu durumda midelerini bulandırdığını söylemektedir. Bu durumda hastaya taze mevsim meyvesi vermek, sevdiğini söylediği bir meyve suyu çeşidini sürekli olarak odasında bulundurmak, ağızdaki kötü tadı alan herhangi bir emilen sert şekerden tüketmesini sağlamak gerekmektedir.

Tedavi Yöntemine Uygun Beslenme Düzeninin Oluşturulması

Kanser tedavisi gören hastalarda uygulanan bazı diyetlerin olumsuz etkileri olabilmektedir (Baysal ve Aksoy 1999). Et ürünlerinin az, posanın çok tüketildiği diyetlerde demir ve çinko eksikliği sık görülürken, süt ve süt ürünlerinin kısıtlandığı diyetlerde kalsiyum ve B₁₂ gibi vitamin ve mineral eksiklikleri tespit edilmektedir. Bu gibi durumlar hastaya kullanılan ilaçların yan etkisinin görülmesi gibi olumsuz etki sağlamaktadır.

Kemoterapi alan hastaların beslenmesi düzenlenirken bu tedavinin büyük ihtimalle mide bulantısı ve kusmaya sebebiyet verebileceği bilinerek yola çıkılmalıdır (Durusoy ve diğerleri, 1995). Kemoterapi alan hastanın diyet listesinde kraker çeşitleri ya da kızarmış ekmek mutlaka bulunmalıdır. Hastada beslenme yeterliğine bağlı ağız yaralarının olabileceğini varsayarak elma suyu, limonata, tavuk veya et suyuna çorba gibi tüketimi kolay ve keyifli sulu bir rejim tercih edilmelidir. Yoğunluğu yüksek aşırı şekerli, çok tuzlu, yağlı, kokulu ya da baharatlı yiyecekler mide bulantısı hissini tetiklemektedir. Taze meyve püreleri veya patates püresi bu dönemde tüketilmeye en uygun besinlerdir. İlaç tedavisi süresince hasta bireyin etrafında sürekli olarak naneli veya ekşi sevdiği şekerlemelerden bulundurulmalıdır (Ünsal, 2018).

Bu dönemde yemek saati ve tüketilen besin öğelerinde değişikliğe gidilebilir. Örneğin kemoterapi öncesi günlerde yoğun kalorili öğünler sık verilerek kemoterapi alınacak günlerin açığı önceden mümkün olduğunca kapatılabilir. Kemoterapi gününde ise 12 saat önceden başlanarak sıvı rejime geçilebilir. Sıvı rejim kemoterapi sonrası 24 saat daha devam edilerek mide bulantısı ve kusma ihtimali en az miktara indirilir.

Kemoterapi esnasında kitap okumak, sohbet etmek veya müzik dinlemek gibi dikkati başka yöne çekici aktiviteler kusmanın engellenmesini büyük oranda engelleyebilmektedir (Ünsal, 2018). Alınan bütün tedbirlere rağmen hasta birey kusuyorsa kusma sonrası mümkün olan ilk anda ılık su veya limonlu su ile ağız çalkalanmalıdır. Kusma durmadan herhangi bir sıvı verilmemeli, durduğu anda ise yavaş hareketlerle minik yudumlarla sıvı

verilmelidir. Sıcak besinlerin kusmayı arttırdığı bilinmektedir. Bu sebeple soğuk besinler tercih edilebilir (taze meyve ve dondurulmuş yoğurt karışımı gibi). Bu durumlarda büyük çoğunlukla sıvılar daha rahat tolere edilebildiğinden gazozlar veya soğuk çaylar tercih edilebilir.

Kemoterapi alan bireylerde beslenme güçlüğü yaşanmasının temel nedenlerinden birisi de tükürüğün yeterli miktarda salınmamasıdır (Durusoy ve diğerleri, 1995). Bu sebeple yetersiz sindirim, ağız yaraları, tat duyusunda azalma ve katı besinlerin çiğnenmesinde zorluklar yaşanabilir. Tükürük salgısının azaldığı durumlarda yapıma bilinecek basit yöntemler vardır. Bunlar her 15-25 dakikada meyve suyu gibi tahriş etmeyecek sıvılar tüketmek, ekşi maddelerin tükürük salgısını uyarmasından faydalanmak için ekşi şeker gibi besinlerden faydalanmak ve asitli yiyecek veya içeceklerden uzak durmak olabilir. Bu hastalar ağızda yara oluşumuna çok yatkın olduklarından dolayı sert ve kabuklu yiyecekler ve çok tuzlu besinlerin mukozayı irrite olabileceği durumlardan uzak durmalılardır.

Kemoterapi alan bireylerde sık görülen diğer bir durum ise ishaldir (Fadıloğlu ve Soğukpınar, 1996). İshalin önüne geçebilmek için diyetle temel prensip kalori ve protein oranı yüksek, posa ve lif oranı düşük bir liste hazırlanmalıdır. İshal olan kanserli bireyde bu durum bitene kadar ara verilmesi gereken yiyecek ve içecekler kepekli tahıllar, kabuklu yemişler, çiğ sebzeler, kızarmış hamur işi besinler ve yoğun baharatlı acı ürünlerdir. İshal olan bireylerin listesine eklenmesi gereken ürünler ise yağsız peynirler, yumurta pastörize edilmiş süt ve bu sütle yapılmış yoğurt veya ayran, et suyuna çorba, balık ve tavuk gibi protein oranı yüksek besinler olmalıdır. Bu besinlerin yanı sıra muz, elma, makarna, pirinç pilavı ve patates gibi besinler de listeye eklenmelidir.

Kemoterapi alan hastalarda ishal görüldüğü gibi kabızlık, laktoz intoleransı, gaz, şişkinlik ve geğirme problemleri de görülebilmektedir (Durusoy ve diğerleri, 1995). Hasta konstipasyon şikayeti yaşıyor ise günlük sıvı tüketimi takip edilmeli 2-3 litre altına düşülmemelidir. Hastanın diyeti posası yüksek besinlere göre düzenlenmeli sebze, ağzında yara yoksa kuruyemiş, kepekli ekmek, çiğ meyve ve sebze eklenmelidir. Laktoz intoleransı bulunan bireylerde laktozsuz ürünler tercih edilmeli eğer temin edilemiyorsa soya sütü veya kalsiyum oranı yüksek besinler listeye dahil edilmelidir. Gaz, geğirme ve şişkinlik olan bireylerde turp, lahan, karnabahar ve kepekli ekmekler gibi tetikleyici besinlerden uzak durulmalıdır. Besinler harici hastanın hava yutmasını engellemeye, yemek yerken yavaş ve iyi çiğneyerek besin tüketmesinin üzerinde durulmalıdır.

Kemoterapi alan hastalar genellikle uzun süreli beslenme bozukluğuna sahip olduğundan bu bireylerde dumping sendromuna rastlamak mümkündür (Rgina ve diğerleri, 2000). Dumping sendromu sindirim sistemi içeriğinin olması gerekenden çok hızlı ve fazla bir şekilde boşalmasına bağlı

ortaya çıkan bir olaydır. Dumping sendromunun görüldüğü durumlarda hasta yemeklerden önce ve sonra yarım saat oturur pozisyonda kalmalı, yemekler yavaş ve sık sık verilmelidir (Baysal ve Aksoy, 1999). Hastaya verilen diyetin protein oranı yüksek ve karbonhidrat oranı düşük olmalıdır. Bal, pekmez, reçel vb. konsantre karbonhidrat içeren besinlerden kaçınılmalıdır. Yemeklere katı besinlerle başlanıp 25-30 dakika sonra sıvı besinler verilmelidir. Hastaya verilen sıvılar çok sıcak veya çok soğuk olmamalıdır.

Kanserli hastanın enerji ihtiyacının hastanın sindirim sistemi, aldığı tedavi şekli, ruh hali, sevdiği besinler ve vitamin-mineral ihtiyacını eksiksiz tamamlayabileceği bir diyet listesinin hazırlanması hasta bakımının büyük bir kısmını oluşturur (Ünsal, 2018). Yeterince beslenememiş hastaların tedavide ihtiyacı kadar beslenebilen hastadan geride kaldığı görülmektedir. Kötü beslenme hastayı sadece fiziksel değil psikolojik ve emosyonel sorunlarında tedavisinde olumsuz etkilemektedir (Rgina ve diğerleri, 2000). Bu sebeple kanserli hastaya ve yakınlarına beslenmenin önemi sürekli olarak anlatılmalı ve hastanın herhangi bir beslenme problemi varsa ona göre diyet listesi hazırlanıp hasta kemoterapi öncesi yeterli miktarda beslenmelidir.

KEMOTERAPİ SIRASINDA BESLENME

Kanser hastası, kansere yönelik tedavi bekleyen, semptomatik tedavi gören ve/veya palyatif bakım alan kanser teşhisi almış bir hastadır (Olsen ve diğerleri, 2014). Hem hastalık hem de yapılan tedaviler kanser hastalarının beslenme durumunu tehdit eder. Bu sebeple kanser hastaları beslenme konusunda yüksek risk altındadırlar (Pressoir ve diğerleri, 2010). Yapılan çalışmalar kanser hastalarının %10-20'sinin mortalitelerinin kanserin kendisinden çok alınan enerji ve besin öğelerinin yetersiz olması halinde gelişen malnütrisyonla olduğu tahmin edilmektedir. Bu sebeple beslenme kanser bakımında oldukça önemlidir. Avrupa'da yapılan güncel çalışmalar, yetersiz beslenme riski altında olan kanser vakalarının yalnızca %30-60'ının beslenme desteği aldığını göstermektedir (Rhodes ve diğerleri, 1994). Kanser dahil olmak üzere kronik ve akut hastalıkların altında yatan metabolik sebeplerin ve beslenme sorunlarının belirlenmesi için evrensel olarak belirlenmiş bazı tanımların klinisyenler tarafından bilinmesi gerekmektedir (Olsen ve diğerleri, 2014). Kanser hastalığının altında yatan sistemik enflamasyon anoreksiye ve doku bozulmasına sebep olmaktadır. Böylelikle vücut ağırlığında önemli derecede kayıplar, vücut kompozisyonunun korunamaması ve fiziksel fonksiyonda kayıplar gözlenebilir (Cederholm ve diğerleri, 2017). Kanser hastalarında kötü beslenme prevelansı ve malnütrisyon gözükme riski hastalığın evresine göre değişmektedir. Malnütrisyon ilerlemiş kanser vakalarının %60'ını etkilemektedir. Kanser hastalarında son 3-6 ayda %5'in üzerinde istemsiz kilo kaybı malnütrisyon varlığı ile ilişkilendirilir (Laviano, ve diğerleri, 2018). Vücut ağırlığındaki azalma artan enerji harcaması ve azalan enerji, protein alımı ile ilişkilendi-

rilebilir. Yapılan çalışmalar kanser hastalarının %80'inin kanser hastalığının kendisinden veyahut tedaviye bağlı gelişen yan etkilerden dolayı enerji ve protein alımında azalma olduğu tespit edilmiştir (Cederholm ve diğerleri, 2017). Malnütrisyon yalnızca vücut ağırlığı değişikliğine göre değil ayrı ayrı kas kütlesi ve yağ kütlesi değerlendirilerek yapılmalıdır. Kaşeksi yağ kütlesi kaybı olsun veya olmasın kas kütlesi ile istemsiz gerçekleşen kilo kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendromdur. İstemsiz kilo kaybının son 6 ayda %5'in üzerinde olması halinde kanser kaşeksişi teşhisi konulabilir (Laviano ve diğerleri, 2018). Sarkopeni yorgunluğun görüldüğü, kas gücünün azaldığı ve fiziksel fonksiyonların sınırlandığı düşük yağsız vücut kütlesi olarak tanımlanabilir (Yang ve diğerleri, 2018). Sarkopeni görülen kanser hastalarının yaşam kalitelerinde düşüş görülür ve bu hastalar bağımsız olarak yaşayamayabilirler. Sarkopenik obezite ise obez hastalarda görülen düşük yağsız vücut kütlesi olarak tanımlanabilir. Yetersiz beslenme diğer kronik ve akut hastalıktan dolayı tedavi gören hastalardan ziyade kanser hastalarında daha fazla görülmektedir (Stubbs ve diğerleri, 2000). Özellikle gastrointestinal sistem, baş-boyun, karaciğer ve akciğer kanseri hastaları malnütrisyon açısından ciddi risk altındadır. Bu hastalarda malnütrisyon görülme sıklığı kanserin türüne olduğu gibi hastaların yaşına ve kanserin evresine bağlı da değişmektedir (Olsen ve diğerleri, 2014). Yetersiz beslenme yaşlılarda gençlere göre daha sık rastlanmaktadır. Birçok çalışma yetersiz beslenmenin sağ kalım üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Kanser hastalarında yetersiz besin alımı, kilo kaybı ve fiziksel fonksiyonlarda azalma ile yorgunluk ağrı ve depresyon gibi semptomlar da görülmektedir (Yang ve diğerleri, 2018; Freijer ve diğerleri, 2013). Tüm bu semptomlar hastanede kalış süresinde artış, düşük yaşam kalitesi ve azalan sağ kalım ile ilişkilendirilir. Bu sebeple kanser hastalarında beslenme desteğinin amacı gerçekleştirebilecek tüm bu olumsuz ihtimalleri ve etkilerini en aza indirmek, katabolik olaylar arasında iyileşmeyi en üst seviyeye çıkartmaktır (Laviano ve diğerleri, 2018). Anoreksi günümüzde yetersiz beslenme için bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte kilo kaybı da yetersiz beslenmenin ilerlediğinin göstergesi olduğundan erkenden tespit edilmesi gerekmektedir (Olsen ve diğerleri, 2014). Bir hafta boyunca yemek yiyemeyen ve enerji alımları olması gerekenin %60'ından daha az olan kanser hastasının yetersiz besin alımına sahip olduğu doğrulanır. Kansere bağlı yetersiz beslenme tedavisinin birinci basamağı hastaya bir sağlık uzmanı tarafından beslenme danışmanlığı verilmesidir (Laviano ve diğerleri, 2018). Beslenme danışmanı verecek olan sağlık uzmanı kanser hastasına normal beslenme tavsiyesinden ziyade yeme alışkanlıklarında kalıcı değişikliklere sebep olacak ve hastalık sebebiyle yaşadığı semptomları en aza indirmesine yardımcı olacak kapsamlı bir iletişim ağı oluşturmalıdır (Yang ve diğerleri, 2018). Kanser hastalarında enerji ve protein alımını arttırmanın ve korumanın en etkili yolu doğal

besinlerle beslenmekten geçer. Ancak bu zor bir yoldur ve beslenme danışmanlığına ek ihtiyaçların karşılanması için genellikle oral besin takviyeleri kullanımını gerektirir (Freijer ve diğerleri, 2013). Oral besin takviyeleri homojendir ve ihtiyaçların karşılanması için üretilmiş, besleyiciliği tam besin karışımlarıdır. İstenmeyen bazı durumlarda besin alımı yetersiz kalması halinde gastrointestinal sistemin fonksiyon düzeyine bağlı olarak oral, enteral ve parenteral yoldan tamamlayıcı veya tam beslenme planlanması gerekebilir (Yang ve diğerleri, 2018). Yapay beslenme hastanın günlük enerji, protein ve sıvı gereksinimlerinin oral yoldan sağlanamadığı durumlarda tüm besin ögesi ihtiyaçlarının verilmesi hedeflenen beslenme yoludur. Yapay beslenme iki şekilde sağlanır birincisi besinlerin enteral tüpler ile verilmesidir buna enteral beslenme denir. Bununla birlikte bir diğer yapay beslenme yöntemi ise infüzyon yolun kullanıldığı parenteral beslenmedir (Laviano ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte bu iki yapay beslenme yolunu karşılaştırmak gerekirse; enteral beslenme parenteral beslenmeye kıyasla gastrointestinal mukozanın yapısını ve fonksiyonunu daha iyi koruyabilmektedir (de van der Schueren, 2019). Engellenemeyen kusma, nonfonksiyonel bağırsak, üst gastrointestinal sistem kanamaları, şiddetli diyare gibi durumlarda parenteral beslenme endike olabilir (Laviano ve diğerleri, 2018; Yang ve diğerleri, 2018). Ancak; bu tür gastrointestinal komplikasyonlardan kaçınmak için enteral beslenmeye en kısa sürede başlanması ve yavaş yavaş artırılması gerekmektedir (de van der Schueren, 2019). Yetersiz beslenmenin varlığını erkenden tespit etmek ve tedavi etmek için hastalara beslenme risk taraması yapılmalıdır (Yang ve diğerleri, 2018). Nutrisyon Risk Skoru 2002 (NRS-2002) gibi malnütrisyon risk tarama testleri ve Sübjektif Küresel Değerlendirme (SGA), Hasta Tarafından Oluşturulan Öznel Küresel Değerlendirme (PG-SGA), Minimal Beslenme Değerlendirmesi (MNA) gibi beslenme değerlendirme araçları hastaya uygulanmalıdır (Gabrielson ve diğerleri, 2013). Ayrıca; beslenme desteği gerekliliğine karar verebilmek için testler yeterli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Hastanın beslenme öyküsü ve besin alımı, besin tüketim kaydı, 24 saatlik hatırlama, besin tüketim sıklığı ve besin alımının gözlenmesi gibi yöntemlerle belirlenmelidir (Yang ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte besin alımında azalmaya sebep olabilecek kserostomi, koku ve tat değişikliği, bulantı, kusma, oral mukozit, takma diş tahrişi, ağrı gibi rahatsızlıklar veya hastada oluşabilecek psikolojik sorunlar için hasta muayene edilmelidir (Stubbs ve diğerleri, 2000). Hasta tedavi edilebilir sorunlar için muayene edilmeden beslenme tedavisine başlanmamalıdır. Beslenme durumunun değerlendirilmesinin ardından fiziki muayene yapılmalıdır (Kadakia ve diğerleri, 2014). Spesifik ölçüm yöntemleri ile hastanın kas ve yağ oranı değerlendirilmelidir. Fiziki muayenede hastanın günlük aktiviteleri izlenerek fiziksel performansı, ödem varlığı değerlendirilmelidir. Ayrıca; dinamometre gibi çeşitli araçlarla kas fonksiyon değerlendirilmesi yapılabilir. Kanser hastalarında beslenme teda-

visine başlamadan önce kas protein katabolizması ve sistemik enflamasyon varlığını tespit etmek ve değerlendirmek için C-reaktif protein (CRP), albümin ve prealbumin düzeylerine bakılmalıdır (Yang ve diğerleri, 2018).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalarında kemoterapiye bağlı sıklıkla görülebilen yan etkilerin, protein ve enerji metabolizmalarında meydana gelen hipermetabolik ve hiperkatabolik değişikliklerin de dahil olması ile ilerleyici fonksiyonel bozukluklara yol açan kaşeksi oluşabilir. Kanser kaşeksisi, özellikle yeme bozukluğu ile anoreksiyanın oluşmasının ardından vücut kas kütlesi ve/veya yağ kütlesinin kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendromdur. Yan etkilerin peşi sıra ortaya çıkan ağırlık kaybı ve kaşeksi, artan morbidite ve mortalite riski, komplikasyonların gelişim riski, hastane kalış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması, hastanın yaşam kalitesini ve tedavi başarısının düşmesi ile ilişkilidir. Kanser hastalarında ortaya çıkan yan etkiler, vücut kompozisyonunda bozulma ve kaşeksinin önlenmesi veya durdurulabilmesi için hastanın tanı almasından itibaren besin alımının, ağırlık değişiminin, BKİ'nin rutin kontrollerde takip edilmesi gerekmektedir. Rutin kontroller sırasında eksiklikler görülmesi halinde beslenme desteğinin erken başlatılması önemli bir husustur. Beslenme desteği planlanırken; hastanın günlük ihtiyaçları, diğer kronik hastalıkları, beslenme durumu, hastalığın seyri, hekimi tarafından uygulanan tedavi yöntemi ve tahmin edilen beslenme desteği süresi hesaba katılmalıdır. Kemoterapi esnasında oral alım kontrendike olmadıkça enteral ve parenteral beslenme yolu tercih edilmemelidir. Kanser teşhisi alan hastalarının tedavi süresince beslenme danışmanlığı alması; beslenme sorunlarının erken teşhisi ve çözüme kavuşturulmasında kilit rol oynamaktadır. İlaveten; enerji ve protein desteğinin, normal beslenme yoluyla karşılanamaması halinde oral beslenme solüsyonları tercih edilmelidir. Kanser hastalarında tercih edilecek birincil beslenme yöntemi oral veya enteral olmakla beraber gereksinimin halen karşılanmadığı durumlarda ise parenteral beslenme desteği uygulanmalıdır. Özellikle durdurulamayan kusma, şiddetli diyare ve şiddetli mukozit görülen kanser hastalarında parenteral yol tercih edilebilir. Kemoterapi alan kanser hastalarında yan etkilerin yönetimine yönelik beslenme desteği sağlanırken; hastanın durumu ve ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurularak non-farmakolojik ürünler de tedaviye dahil edilebilmektedir. Ancak; non-farmakolojik ürün kullanacak hastaların hekim ve diyetisyen takibinde olması gerekmektedir. Sonuç olarak; kanser hastalarında tedavi sürecinin daha iyi ilerleyebilmesi, tedavi esnasında ve sonrasında hastanın yaşam kalitesinin artırılması için seçilen uygun beslenme yöntemi ve uygun diyetle hastanın uyum göstermesi önem teşkil etmektedir.

KAYNAKÇA

- Theodoratou E., Timofeeva M., Li X., Meng X., and Ioannidis J.** (2017). Nature, Nurture, and Cancer Risk: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annual Review of Nutrition*, 21;37:293-320.
- Lewandowska A. M., Rudzki M., Rudzki S., Lewandowski T., Laskowska B.** (2019). Environmental Risk Factors for Cancer. *Annal of Agricultural and Environmental Medicine*, 22;26(1):1-7.
- Baykara O.** (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2146-9601.
- Vineis P., Wild C. P.** (2014). Global Cancer Patterns: Causes and Prevention. *The Lancet*, 383(9916), 549–557.
- World Health Organization (WHO).** (2018). Retrieved September 12, 2018, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Siegel R., Miller K., and Jemal A.,** (2020). Cancer Statistic, 2020. *A Cancer Journal Clinicians*, 70(1):7-30.
- Luzzatto L., Pandolfi PP.** (2015). Causality and Chance in the Development of Cancer. *N Engl J Med*, 373(1):84-88.
- Pavlopoulou A., Spandidos D. A.,** (2015). Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep.* Jan;33(1):3-18.
- Mian M., Tinelli M., March E., Turri G., Meneghini V., Pescosta N., et al.** (2016). Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma? *Anticancer Res.* 36(3):1059-65.
- Thomsen M., and Vitetta L.** (2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integrative Cancer Therapies*, 153473541879488.
- Arends J., Baracos V., Bertz H., Bozzetti F., Calder P. C., Deutz N. E. P., et al.** (2017). ESPEN Expert Group Recommendations for Action Against Cancer-Related Malnutrition. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1187–1196.
- Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti, F., et al.** (2017). ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48.
- Laviano A., Di Lazzaro L., and Koverech A.** (2018). Nutrition Support and Clinical Outcome in Advanced Cancer Patients. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1–6.
- Mian M., Tinelli, M., De March E., Turri G., Meneghini V., Pescosta N., ... & Zambello R.** (2016). Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma?. *Anticancer research*, 36(3), 1059-1065.

- Hendriks L. E., Hermans B. C., van den Beuken—van M. H., Hochstenbag M. M., & Dingemans, A. M. C.** (2016). Effect of bisphosphonates, denosumab, and radioisotopes on bone pain and quality of life in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: A systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(2), 155-173.
- ÇOLAK D. A., & Ersöz Ç.** (2018). Sisplatin ve valproik asitin indüklediği toksisiteye karşı kudret narının *Drosophila melanogaster*'in yaşama yüzdesi ve ömür uzunluğu üzerine etkisi. *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2(2), 73-78.
- Carlson P.A.** (1996). Antineoplastic agents. *Critical care nursing quarterly*, 18(4), 1-15.
- Dow K. H., & Barnicle M. M.** (2004). Nursing care in patient management and quality of life. *JR Harris, ME Lippman, M. Morrow, et CK Osborne (Éds.), Diseases of the Breast*, 1387-1404.
- Can G.** (2005). Antineoplastik İlaçların Yan Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*, 2(2), 8-15.
- Pandey M., Choudhury H., Yeun O. C., Yin H. M., Lynn T. W., Tine C. L. et al.** (2018). Perspectives of nanoemulsion strategies in the improvement of oral, parenteral and transdermal chemotherapy. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(4), 276-292.
- Navarro R. P., Morrow T., & Baran R.** (2002). Pharmacoeconomic and clinical outcomes in oncology using oral chemotherapy. *Managed care interface*, 15(7), 55-62.
- Poquet Jornet J. E., Carrera-Hueso F.J., Gasent Blesa J.M., & Peris Godoy M.** (2011). Pharmacoeconomic aspects of oral cytostatic agents. *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 35, 25-31.
- Mathijssen R. H., Verweij J., de Bruijn P., Loos W. J., & Sparreboom A.** (2002). Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(16), 1247-1249.
- Frye R. F., Fitzgerald S. M., Lagattuta T. F., Hruska M. W., & Egorin M. J.** (2004). Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76(4), 323-329.
- PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board.** (2020). Foods, Dietary Supplements, and Cancer Therapy Interactions (PDQ®): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US).
- Ozben T.** (2015). Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update. *Current topics in medicinal chemistry*, 15(2), 170-178.

- Ohno S., Ohno Y., Suzuki N., Soma G. I., & Inoue M.** (2009). High-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer research*, 29(3), 809-815.
- Shimpo K., Nagatsu T., Yamada K., Sato T., Niimi H., Shamoto M., ... & Fujita K.** (1991). Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *The American journal of clinical nutrition*, 54(6), 1298S-1301S.
- Heaney M. L., Gardner J. R., Karasavvas N., Golde D. W., Scheinberg D. A., Smith E. A., & O'Connor O. A.** (2008). Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer research*, 68(19), 8031-8038.
- Peh H. Y., Tan W. S., Liao W., & Wong W. S.** (2016). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & therapeutics*, 162, 152-169.
- Torun F.** (1995). Vitamin E nin kanserde ve kalp damar hastalıklarındaki rolü.
- Field H. L., Monti D. A., Greeson J. M., & Kunkel E. J.** (2000). St. John's wort. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 30(3), 203-219.
- Yang S. Y., Juang S. H., Tsai S. Y., Chao P. D. L., & Hou Y. C.** (2012). St. John's wort significantly increased the systemic exposure and toxicity of methotrexate in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 263(1), 39-43.
- Mathijssen R. H., Verweij J., de Bruijn P., Loos W. J., & Sparreboom A.** (2002). Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(16), 1247-1249.
- Yeung K. S., Gubili J., & Mao J. J.** (2018). Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park, NY)*, 32(10), 516-520.
- Kinhikar R. A., Pawar A. B., Mahantshetty U., Murthy V., Dheshpande D. D., & Shrivastava S. K.** (2014). Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: A dosimetric comparison. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), 575.
- Fasinu P. S., & Rapp G. K.** (2019). Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers in oncology*, 9, 1356.
- Valenzuela B., Rebollo J., Pérez, T., Brugarolas A., & Pérez-Ruixo J. J.** (2011). Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. *British journal of clinical pharmacology*, 72(6), 978.
- Reif S., Nicolson M. C., Bisset D., Reid M., Kloft C., Jaehde U., & McLeod H. L.** (2002). Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *European journal of clinical pharmacology*, 58(7), 491-494.

- Prakash J.** (2010). Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (*Zingiber officinale*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(24), 2674-2679.
- Mahomoodally M. F., Aumeeruddy M. Z., Rengasamy K. R., Roshan S., Hammad S., Pandohee, J., ... & Zengin G.** (2019). Ginger and its active compounds in cancer therapy: From folk uses to nano-therapeutic applications. In *Seminars in cancer biology*. Academic Press.
- Chang K. W., & Kuo, C. Y.** (2015). 6-Gingerol modulates proinflammatory responses in dextran sodium sulfate (DSS)-treated Caco-2 cells and experimental colitis in mice through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activation. *Food & function*, 6(10), 3334-3341.
- Vemuri S. K., Banala R. R., Subbaiah G. P. V., Srivastava S. K., Reddy A. G., & Malarvili, T.** (2017). Anti-cancer potential of a mix of natural extracts of turmeric, ginger and garlic: a cell-based study. *Egyptian journal of basic and applied sciences*, 4(4), 332-344.
- Shalansky S., Lynd, L., Richardson K., Ingaszewski A., & Kerr C.** (2007). Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(9), 1237-1247.
- Kleinschmidt S., Rump G., & Kotter J.** (2007). Herbal medications. Possible importance for anaesthesia and intensive care medicine. *Der Anaesthetist*, 56(12), 1257-1266.
- Gupta S. C., Sung B., Kim J. H., Prasad S., Li, S., & Aggarwal B. B.** (2013). Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1510-1528.
- Unlu A., Nayir E., Kalenderoglu M. D., Kirca O., & Ozdogan M.** (2016). Curcumin (Turmeric) and cancer. *J buon*, 21(5), 1050-1060.
- Kocaadam B., & Şanlier N.** (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2889-2895.
- Jantan I., Bukhari S. N. A., Lajis N. H., Abas, F., Wai L. K., & Jasamai M.** (2012). Effects of diarylpentanoid analogues of curcumin on chemiluminescence and chemotactic activities of phagocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(3), 404-412.
- Devassy J. G., Nwachukwu I. D., & Jones P. J.** (2015). Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutrition reviews*, 73(3), 155-165.
- Wong T. F., Takeda T., Li, B., Tsuiji K., Kitamura M., Kondo A., & Yaegashi N.** (2011). Curcumin disrupts uterine leiomyosarcoma cells through AKT-mTOR pathway inhibition. *Gynecologic oncology*, 122(1), 141-148.

- Unlu A., Nayir E., Kalenderoglu M. D., Kirca O., & Ozdogan M.** (2016). Curcumin (Turmeric) and cancer. *J buon*, 21(5), 1050-1060.
- Shakibaei M., Buhrmann C., Kraehe P., Shayan, P., Lueders C., & Goel A.** (2014). Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS One*, 9(1), e85397.
- Erejuwa O. O., Sulaiman S. A., & Wahab M. S. A.** (2014). Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*, 19(2), 2497-2522.
- Samarghandian S., Afshari J. T., & Davoodi S.** (2011). Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacognosy magazine*, 7(25), 46.
- Tonks A., Cooper R. A., Price A. J., Molan P. C., & Jones K. P.** (2001). Stimulation of TNF- α release in monocytes by honey. *Cytokine*, 14(4), 240-242.
- Farooqui T., & A Farooqui A.** (2010). Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. *Current Nutrition & Food Science*, 6(3), 186-199.
- Bankova V. S., Popov S. S., & Marekov N. L.** (1982). High-performance liquid chromatographic analysis of flavonoids from propolis. *Journal of Chromatography A*, 242(1), 135-143.
- Luo J. I. N. G. Q. I. N. G., Soh J. W., Xing W. Q., Mao Y. U. E. H. U. A., Matsuno T., & Weinstein I. B.** (2001). PM-3, a benzo-gamma-pyran derivative isolated from propolis, inhibits growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Anticancer research*, 21(3B), 1665-1671.
- Melliou E., & Chinou I.** (2005). Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(23), 8987-8992.
- Nakaya M., Onda H., Sasaki K., Yukiyoishi A., Tachibana H., & Yamada K.** (2007). Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(1), 253-255.
- Habermann E.** (1972). Bee and wasp venoms. *Science*, 177(4046), 314-322.
- Liu X., Chen D., Xie L., & Zhang R.** (2002). Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in-vitro and growth of murine B16 melanomas in-vivo. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54(8), 1083-1089.
- Six D. A., & Dennis E. A.** (2000). The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: classification and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1488(1-2), 1-19.
- Erdoğan B., Çiçin İ.** (2011). Kanser hastasında beslenme. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 24: 25-29

- Zhang Q. Y., Wang F. X., Jia K. K., & Kong L. D.** (2018). Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1253.
- Sanders K., Moran Z., Shi Z., Paul R., and Greenlee H.** (2016). Natural products for cancer prevention: clinical update 2016. *Semin. Oncol. Nurs.* 32, 215–240.
- American Cancer Society** (2020). Cancer Treatment from <https://www.cancer.org/cancer.html>
- Mansouri P., Haghighi M., Beheshtipour N., & Ramzi M.** (2016). The effect of aloe vera solution on chemotherapy-induced stomatitis in clients with lymphoma and leukemia: a randomized controlled clinical trial. *International journal of community based nursing and midwifery*, 4(2), 119.
- Xu J. L., Xia R., Sun Z. H., Sun, L., Min X., Liu C. et al.** (2016). Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(12), 1618-1625.
- Friend A., Rubagumya F., & Cartledge P.** (2018). Global Health Journal Club: is honey effective as a treatment for chemotherapy-induced mucositis in paediatric oncology patients?. *Journal of tropical pediatrics*, 64(2), 162-168.
- Childs D. S., & Jatoi A.** (2019). A hunger for hunger: a review of palliative therapies for cancer-associated anorexia. *Annals of palliative medicine*, 8(1), 50.
- Walsh D., Donnelly S., & Rybicki L.** (2000). The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Supportive care in cancer*, 8(3), 175-179.
- White R.** (2010). Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 558-564.
- Ünsal A.** (2018). Kanserde Beslenme. Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(2), 8-15.
- Patil Y., Amitay Y., Ohana P., Shmeeda H., & Gabizon A.** (2016). Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *Journal of Controlled Release*, 225, 87-95.
- Andreyev J., Ross P., Donnellan C., Lennan E., Leonard P., Waters C., ... & Ferry D.** (2014). Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *The Lancet Oncology*, 15(10), e447-e460.
- Saltz L. B.** (2003). Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *The journal of supportive oncology*, 1(1), 35-46.

- Bresee J. S., Duggan C., Glass R. I., & King C. K.** (2003). Managing acute gastroenteritis among children; oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy.
- Anheyer D., Frawley J., Koch A. K., Lauche R., Langhorst J., Dobos G., & Cramer H.** (2017). Herbal medicines for gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*, 139(6).
- Fathallah N., Bouchard D., & de Parades V.** (2017). Diet and lifestyle rules in chronic constipation in adults: From fantasy to reality.... *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 46(1), 23-30.
- Dimidi E., Christodoulides S., Scott S. M., & Whelan K.** (2017). Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Advances in nutrition*, 8(3), 484-494.
- Bliss J. M., Robertson B., & Selby P.** (1992). The effect of nausea and vomiting on quality of life measures. *British Journal of Cancer*, 66(19 Suppl), 814-823.
- Hickok J. T., Roscoe J. A., Morrow G. R., Stern R. M., Yang B., Flynn P. J. et al.** (1999). Use of 5-HT₃ receptor antagonists to prevent nausea and emesis caused by chemotherapy for patients with breast carcinoma in community practice settings. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 86(1), 64-71.
- Roscoe J. A., Bushunow P., Morrow G. R., Hickok J. T., Kuebler P. J., Jacobs A., & Banerjee T. K.** (2004). Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(11), 2701-2708.
- Shukla Y., & Singh M.** (2007). Cancer preventive properties of ginger: a brief review. *Food and chemical toxicology*, 45(5), 683-690.
- Ryan J. L., Heckler C., Dakhil S. R., Kirshner J., Flynn P. J., Hickok J. T., & Morrow G. R.** (2009). Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol*, 27(15s), 9511.
- Zorba P., & Ozdemir L.** (2018). The preliminary effects of massage and inhalation aromatherapy on chemotherapy-induced acute nausea and vomiting: a quasi-randomized controlled pilot trial. *Cancer nursing*, 41(5), 359-366.
- Boltong A., Aranda S., Keast R., Wynne R., Francis P. A., Chirgwin J., & Gough K.** (2014). A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PloS one*, 9(7), e103512.
- Williams J. A., Bartoshuk L. M., Fillingim R. B., & Dotson C. D.** (2016). Exploring ethnic differences in taste perception. *Chemical senses*, 41(5), 449-456.

- Liu G., Zong G., Doty R. L., & Sun Q.** (2016). Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *Bmj Open*, 6(11).
- Zabernigg A., Gamper E. M., Giesinger J. M., Rumpold G., Kemmler G., Gattringer K., ... & Holzner B.** (2010). Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect?. *The oncologist*, 15(8), 913.
- Ponticelli E., Clari M., Frigerio S., De Clemente A., Bergese I., Scavino E., ... & Sacerdote C.** (2017). Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *European journal of cancer care*, 26(2), e12633.
- Ravasco P.** (2005). Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur. Journal of Oncology Nursing* 9, S84–S91.
- Ferguson M.** (2003). Patient-generated subjective global assessment. *Oncology* 17, 13–14; discussion 14–16.
- Davies AN Broadley K, Beighton D.** (2001). Xerostomia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 22:820-50.
- Jensen S. B., Pedersen A. M. L., Vissink A., Andersen E., Brown C. G., Davies A. N., ... & Brennan M. T.** (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive care in cancer*, 18(8), 1039-1060.
- Cederholm T., Barazzoni R. O. C. C. O., Austin P., Ballmer P., Biolo G. I. A. N. N. I., Bischoff S. C. et al.** (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*, 36(1), 49-64.
- Bozzetti F., & Mori V.** (2009). Nutritional support and tumour growth in humans: a narrative review of the literature. *Clinical Nutrition*, 28(3), 226-230.
- Knox L. S., Crosby L. O., Feurer I. D., Buzby G. P., Miller C. L., & Mullen J. L.** (1983). Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Annals of surgery*, 197(2), 152.
- Hansell D. T., Davies J. W. L., & Burns H. J. G.** (1986). Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Journal of British Surgery*, 73(8), 659-662.
- Staal-Van den Brekel A. J., Schols A. M. W. J., Dentener M. A., Ten Velde G. P. M., Buurman W. A., & Wouters E. F. M.** (1997). The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *British journal of cancer*, 76(12), 1630-1635.
- Gibney E., Elia M., Jebb S. A., Murgatroyd P., & Jennings, G.** (1997). Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism*, 46(12), 1412-1417.

- Cereda E., Turrini M., Ciapanna D., Marbello L., Pietrobelli A., & Corradi, E. (2007).** Assessing energy expenditure in cancer patients: a pilot validation of a new wearable device. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 31(6), 502-507.
- Baracos V. E. (2014).** Skeletal muscle anabolism in patients with advanced cancer. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 13-14.
- Haran P. H., Rivas D. A., & Fielding R. A. (2012).** Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 3(3), 157-162.
- Deutz N. E., Bauer J. M., Barazzoni R., Biolo G., Boirie Y., Bosy-Westphal A., ... & Calder P. C. (2014).** Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition*, 33(6), 929-936.
- Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P., Toigo G., Druml W., Kuhlmann M., ... & Hörl W. H. (2006).** ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. *Clinical Nutrition*, 25(2), 295-310.
- Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A., Possidente K., Nevolo M. T., Ventura V., ... & Brunetti A. (2012).** Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Experimental diabetes research*, 2012.
- Baysal A. ve Aksoy M. (1999).** *Diyet el kitabı*. (3.baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
- Birol L., Akdemir N. Ve Bedük T. (1993).** İç hastalıkları hemşireliği, Ankara: Vehbi Koç Vakıf Yayınları. *İzmir Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Yayınları*.
- Fadıloğlu Ç. ve Soğukpınar N. (1996).** Kanserli hastalarda hemşirelik bakımı.
- Durusoy İ.R., Eren M.T., Öztürk Ş.B. ve İnceer B. (1995).** Kasına özgü kanserlerde kendine yardım el kitabı. *İzmir: Saray Tıp Kitapevleri*.
- Rgina S., Bell C. and Bell R. (2000).** Nutrition in cancer: An overview, seminars in Oncology Nursing. 16(2), 90-98.
- Olsen I. H., Knigge U., Federspiel B., Hansen C. P., Skov A., Kjær A., & Langer S.W. (2014).** Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *Journal of Cancer*, 5(8), 628.
- Pressoir M., Desné S., Berchery D., Rossignol G., Poiree B., Meslier M., ... & Bachmann P. (2010).** Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British journal of cancer*, 102(6), 966-971.
- Rhodes V. A., McDaniel R. W., Hanson B., Markway E., & Johnson M. (1994).** Sensory perception of patients on selected antineoplastic chemotherapy protocols. *Cancer Nursing*, 17(1), 45-51.

- Laviano A., Di Lazzaro L., & Koverech A.** (2018). Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 388-393.
- Yang I. A., Shaw J. G., Goddard J. R., Clarke M. S., & Reid D. W.** (2016). Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert review of respiratory medicine*, 10(3), 339-350.
- Freijer K., Tan S. S., Koopmanschap M. A., Meijers J. M., Halfens R. J., & Nuijten M. J.** (2013). The economic costs of disease related malnutrition. *Clinical nutrition*, 32(1), 136-141.
- de van der Schueren M.** (2019). Use and effects of oral nutritional supplements in patients with cancer. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 67-68, 110550.
- Gabrielson D. K., Scaffidi D., Leung E., Stoyanoff L., Robinson J., Nisenbaum R. Et al.** (2013). Use of an abridged scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. *Nutrition and cancer*, 65(2), 234-239.
- Stubbs R. J., Hughes D. A., Johnstone A. M., Rowley E., Reid C., Elia M. et al**(2000). The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *British Journal of Nutrition*, 84(4), 405-415.
- Kadakia K. C., Hui D., Chisholm G. B., Frisbee-Hume S. E., Williams J. L., & Bruera E.** (2014). Cancer patients' perceptions regarding the value of the physical examination: a survey study. *Cancer*, 120(14), 2215-2221.

Bölüm 59

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİ

Fatih TAŞKESEN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Erzincan-Türkiye
e-mail: taskesenfatih@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7566-2928

1. Temporomandibular eklem (TME) artroskopisi işleminin tarifi ve geçmişi:

1971’de Watanabe No. 24 SelfocE artroskopun geliştirilmesi küçük eklemlerde artroskopi uygulamasına izin vermiştir (K. I. Murakami & Ono, 1986). Temporomandibular eklemin (TME) artroskopik lavajı ilk olarak 1975 yılında Ohnishi tarafından sunulmuştur (E. A. Al-Moraissi, 2015). 1975 yılında, Onishi ilk olarak tanı amaçlı TME’de artroskopi işlemini tanıttıktan sonra, 1982’de Murakami ve Hoshino TME artroskopisinin anatomi ve isimlendirmesini geliştirmiştir.

1983’te McCain, 67 eklemli bir kadavra çalışması ile rutin TME artroskopisinin geliştirilmesini sağlamıştır. Holmlund ve Hellsing, 54 kadavra ile yaptıkları çalışmada anatomik rehber noktaları (Holmlund-Hellsing çizgisi) tanımlayarak bu tekniği güvenli ve standart hale getirmiştir (Holmlund, 1985). Bu tarihten sonra, literatürde TME hastalıklarının tedavisinde artroskopi kullanımının faydalarını dile getiren çalışmalar sunulmaya başlamıştır (Raúl González-García, 2015). McCain, 1983-1985 arasında yaptığı çalışmaları artroskopi konusunda ilk Amerikan bildirisi olarak, 1985 yılındaki Amerikan Çene, Yüz Cerrahi Biriği kongresinde sunmuştur (Joseph P. McCain, 1985). McCain’in bildirisi giriş noktaları, irrigasyon sistemleri, diyagnostik veriler ve komplikasyonlar hakkındaki deneyimlerini içermekteydi. Daha sonra Sanders 1986’da artroskopinin akut ve kapalı kilitlenme vakalarında etkinliğini bildirmiştir (Sanders, 1986).

Artiküler diskin mandibular fossaya ekstra yapışıklıklar oluşturması eklemin negatif basınç etkisi sonucu gelişmektedir. Sanders künt trokar ile oluşturulan ayırma etkisinin, diskin fossaya yapışmasına neden olan emme etkisini ortadan kaldırdığını göstermiş ve bu fenomeni lizis olarak adlandırmıştır (Sanders, 1986) (Leibur et al., 2010). Aynı yıl Murakami ve Ono intraartiküler yapışıklıkların uzaklaştırılmasını tanımlamışlardır (K. I. Murakami & Ono, 1986). Bu tarihten sonra diskteki ekstra yapışıklıkların ayrılması lizis olarak tanımlanmıştır (Raúl González-García, 2015). Bu gelişmelerden sonra “artroskopik lizis ve lavaj” tanımı doğmuştur.

Lizis eklemin yapışıklıklarını açmayı tanımlarken, lavaj eklemin yıkanmasını tarif etmektedir. Tüm internal düzensizliklerde lizis ile eklem hareketi normalleştirilirken lavaj ile eklemdaki proinflatuar mediyatörler uzaklaştırılmakta ve bu sayede enflamasyon ve ağrı azalmaktadır (Israel et al., 2010). Disk stabilizasyonu için açık eklem cerrahisine ihtiyacı ortadan kaldırmak amacı ile artroskopik disk süturizasyon tekniklerini ilk geliştiren ve sunan McCain olmuştur (J P McCain, 1988). Sonraları Dolwick ve Nitzan’ın artroskop olmadan iğneler ile TME üst eklem boşluğunun lizis ve lavajının sağlandığı “artosentez”i tanıtmışlardır (D W Nitzan et al., 1991).

Artrosentezin, artroskopik lizis ve lavaj ile benzer klinik sonuçlar verdiğinin göstermelerinden sonra neredeyse artroskopik lizis ve lavaj tümüyle yerini artrosenteze bırakmıştır (Dorrit W Nitzan, 2006). Operatif artroskopik artroplastisi, yüksek manevra kabiliyeti isteyen, konu hakkında ileri düzey deneyimli cerrahların işidir. Günümüzde internal düzensizliklerin ilk basamak tedavisi artrosentez, ikinci basamak olarak da ya operatif artroskopi veya artrotomi (açık eklem cerrahisi) olarak sayılmaktadır. Artrosentezin tanıtılması 1980'li yılların sonu ve 1990'lı yılların başında çok popüler olan artroskopinin kullanımının azalmasıyla sonuçlanmıştır (Hall et al., 2005).

Artroskopi iki şekilde uygulanmaktadır:

1.Diyagnostik artroskopi: Tanı amaçlı eklem artroskopik olarak görüntülenmesi amaçlanır. Eklem görüntülenirken yapılan yıkama artroskopik lizis ve lavaja da imkan vererek ağrı ve enflamasyonun giderilmesine de yardımcı olur (Breik et al., 2016b) (Hossameldin & McCain, 2018) (Tzanidakis & Sidebottom, 2013).

2.Operatif artroskopi: en basit şekli ile artroskopik lizis ve lavaj yapılır. Eklem hipomobilitesinde, oluşan ekstra yapışıklıkları çözmek için elverişlidir. Eklem disk deplasmanlarında disk sabitleme operasyonları yapılabilir. Kronik rekürren dislokasyon vakalarında posterior ataşman skatrizasyonuna olanak sağlar (da Silva et al., 2015)(Thomas & Matthews, 2012).

2. Artroskopi için anatomik değerlendirmeler:

Artroskopiye has hatırd tutulması gereken özel anatomik detaylar bulunmaktadır. İlk kez Murakami tarafından sunulan anatomik işaret öğeleri, anatomik diseksiyon çalışmalarından sonra tanımlanan yapıları yeni anatomik terimler eklemiştir (K. I. Murakami & Ono, 1986). Üst ve alt eklem boşluklarının hacminin bilinmesi önem arz etmektedir. Üst eklem boşluğu hacmi 2cc kadardır ve patolojik hallerde 6 cc'ye kadar çıkabilmektedir. Alt eklem boşluğu hacmi 1 cc kadar olup yine patolojik durumlarda 2cc'ye ulaşabilmektedir. İlk şişirmede kapsüler dokuya zarar vermemek için bu hacimler akılda tutulmalıdır.

TME fonksiyonda kompleks bir rotasyon ve kayma hareketi yapmaktadır. Üst kompartıman kayma hareketinden sorumludur ve birçok mekanik problem ve patolojik öge burada oluşmaktadır. Bu nedenle artroskopi çoğunlukla üst eklem boşluğuna uygulanmaktadır. Alt eklem boşluğuna ulaşmanın teknik zorluğu düşünüldüğünde, artroskopinin üst eklem boşluğunda uygulanarak eklem tedavisinde başarılı sonuçlar alınması büyük bir şanstır.

İster üst eklem boşluğu ister alt eklem boşluğu olsun, eklem boşluğunun artroskopi aletlerini kabul edecek ve sıvı akışını sağlayacak yeterli

genişlikte olduğu artroskopi öncesi mutlaka doğrulanmalıdır. Eklemde ince olan kapsüller ve ligament yapıları, tekrarlayan trokar ve diğer aletlerin giriş denemeleri ve aşırı sıvı basıncı neticesinde zarar görebilmektedir. Özellikle fibrotik veya kemiksel ankiloza sahip eklemlerde artroskopi giriş denemeleri majör komplikasyonlara neden olmaktadır. Eklem yapılarının patolojik değişimlerinde unutulmamalıdır ki, bu yapılar daha sağlam ve geçilmez olabilmektedir.

Bölgenin artroplastie özgün anatomisinin artroskopik girişimlerden önce anlaşılması zorunluluktur. Artiküler fossanın çatısı ince olduğu durumlarda keskin bir trokar ile gayet tabi delinebilir. Dış kulak yolunun yakınlığı mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Anatomik olarak geniş yapılı bir insanda dış kulağın hatta orta kulağın mandibular fossadan ayırt edilebilmesi güçtür. Temporal damarlar ve fasiyal sinir anatomisi de trokar giriş yerleri için önem arz etmektedir. Tüm bunlardan çıkarılacak önemli son söz ‘açık eklem cerrahisi bilmeyen birisi artroskopi asla yapmamalıdır’ alet kırıldığında veya ciddi bir kanama olduğunda derhal eklemi açmak gerekebilir. Bu nedenle hastadan onam alınırken operasyonda açık cerrahiye geçilebileceği mutlaka belirtilmelidir.

3. TME artroskopisi endikasyonları:

a. **Diagnostik artroskopi endikasyonları:** (Ral González-García & Rodríguez-Campo, 2011)

- Medikal ve konservatif tedaviye dirençli, kalıcı ve açıklanamayan eklem ağrılarına sahip hastalar
- Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan hastalar
- Biyopsi alınmasını gerektiren vakalar.

b. **Operatif artroskopi endikasyonları:** (da Silva et al., 2015) (Dimitroulis, 2002)(Ral González-García & Rodríguez-Campo, 2011)(Kinard et al., 2016)

- TME’de synovitis
- Juvenil idiyopatik artrit gibi enflamatuvar artritler
- Wilkes evre II,III,IV,V internal TME düzensizlikleri veya;
- Redüksiyonsuz disk deplasmanı (kısıtlı ağız açıklığı ile birlikte)
- Redüksiyonsuz disk deplasmanı (kısıtlı ağız açıklığı olmadan)
- Dejeneratif Eklem Hastalıkları (DEH)
- Eklem sublüksasyonu ve lüksasyonu
- Kronik rekürren dislokasyonlar

TME internal düzensizliklerinde önceleri sıklıkla kullanılan Wilkes evrelemesi günümüzde kabul görmekle birlikte, Schiffman ve ark. (Schiffman et al., 2014) tarafından ortaya konan “Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri için Tanı Kriterleri (DC/TMD-Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders)” daha çok kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre TME internal düzensizlikleri altı gruba ayrılmaktadır.

1. Redüksiyonlu disk deplasmanı
2. Redüksiyonlu disk deplasmanı (aralıklı kilitlenme ile birlikte)
3. Redüksiyonsuz disk deplasmanı (kısıtlı ağız açıklığı ile birlikte)
4. Redüksiyonsuz disk deplasmanı (kısıtlı ağız açıklığı olmadan)
5. Dejeneratif eklem hastalıkları (osteoartroz ve osteoartrit)
6. Sublüksasyon (açık kilitlenme)

Artroskopinin endikasyonu bu sınıflamada 3. gruptan itibaren geçerli olmaktadır.

Redüksiyonsuz disk deplasmanları: Klinik olarak eklem bölgesinde ağrı ve ağız açıklığında kısıtlılık en önemli bulgulardır. Ağız açmaya zorlandığında çene ucu etkilenen eklem tarafına deviye durumdadır. Yüz asimetriktir. Eklemde ses her zaman alınmayabilir ancak kronik vakalarda krepitus (gıcırdama) alınması mümkündür. Manyetik rezonans görüntülemesinde disk ağız kapalı pozisyonda bulunması gereken konumun anteriorunda yerleşmiştir. Maksimum ağız açıklığında disk redüksiyonlu deplasmanlardaki gibi kondil hareketini yakalayamaz (redükte olamaz) ve yerleştiği anterior konum nedeni ile kondilin hareketini kısıtlayarak tam ağız açıklığına engel olur. Klinik olarak bazı kronik vakalarda disk redükte olmamasına rağmen kondil diski zorlayarak hareket kabiliyeti kazanır ve ağız açıklığında kısıtlılık bulunmayabilir.

Dejeneratif Eklem Hastalıkları (Osteoartroz ve osteoartrit): Osteoartroz, uluslararası hastalık sınıflaması (ICD)’na göre eklem yüzeylerinde enflamatuvar olmayan yapısal değişimlerle karakterize dejeneratif durumları ifade etmektedir. Osteoartrit ise eklemde kartilaj ve kemik yüzeylerindeki enflamatuvar değişimleri tanımlamaktadır. Osteoartrozda ağrı yoktur, fonksiyonda sınırlanma arasına gözükmektedir. Eklemde krepitus sesi alınabilmektedir. Osteoartritte ise ağrı ve fonksiyonda kısıtlanma mevcuttur ve genellikle bu bulgulara krepitus da eşlik eder. Manyetik rezonans görüntülemesinde osteoartriti osteoartrozdan ayırt edebilmek için T1 ve T2 ağırlıklı imajlarda sinoviyal sıvıda enflamatuvar efüzyonun ortaya konması gerekmektedir.

Sublüksasyon ve lüksasyon: Bir hipermobilité bozukluğu olan sublüksasyonda kondil ve disk kompleksi, maksimum ağız açıklığında artiküler eminensin önünde konumlanmakta ve manüplatif müdahale olmadan ağız normal kapalı pozisyona geçememektedir. Hasta kendi manevrası ile ağzını kapatabiliyorsa düzensizlik sublüksasyon olarak tanımlanmaktadır. Eğer hasta kendisi kapatamıyor ve dışardan klinik yardım alarak kapatabiliyor ise hastalık lüksasyon veya açık kilitlenme olarak tarif edilmektedir. Sublüksasyon ve lüksasyonun teşhisi klinik ve hasta hikayesi ile konulmakla beraber, hipermobilitéyi doğrulamak için kondilin artiküler eminense göre konumu radyolojik olarak görüntülenip tespit edilebilir (Schiffman et al., 2014).

4. TME artroskopi limitasyonları ve kontrendikasyonları:

- TME’de kemiksel ankiloz varlığı (açık cerrahi (artrotomi) gerektirir).
- TME’de yayılma ihtimali olan tümör varlığı şüphesi
- Artroskopi uygulanacak ciltte enfeksiyon varlığı
- Cerrahin operatif kabiliyeti önemli bir limitasyondur.
- Diğer tüm medikal işlemler gibi hastaya özgü sistemik rahatsızlıklar (hemorajik diatez vb.) da işlem öncesi değerlendirilmelidir.

(Sidebottom, 2009)(Thomas & Matthews, 2012)(Tzanidakis & Sidebottom, 2013)

5. Primer TME artroskopi (tek girişli artroskopi) tekniği:

Birinci Basamak: Hasta Hazırlığı

Artrosentez genel anestezi, sedatif anestezi veya lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Hasta supin pozisyonda yatırıldıktan sonra kulak önü ve çevresi traşlanarak bir antiseptik solüsyon ile temizlenir. Kulak içerisine sıvı kaçmaması için kulak tamponu yerleştirilir. Takiben cerrahi alan dışındaki tüm yüzeyler steril örtülür.

İkinci Basamak: Cerrahi Bölge İşaretleme

Steril kalem ile lateral kontustan tragusa işaretleme (Holmlund-Hellsing hattı) yapılır. İşaretleme bu hattın 10 mm anterioru ve yaklaşık 2 mm inferioru giriş yeri olarak belirlenir.

Üçüncü Basamak: Lokal anestezi tüm preauriküler alana ve ikinci trokarın yerleştirileceği tragusun 2cm önünü kapsayan alana enjekte edilir.

Dördüncü Basamak: Şişirme

Bu giriş yolundan 30 gauge bir iğne ile 2cc izotonik veya ringer laktat solüsyonu enjekte edilerek eklem şişirilir. Bazı hekimler sıvı yerine ilk şişirmede lokal anestezi uygulamasını tercih etmektedirler.

Beşinci Basamak: Eklem boşluğuna giriş

Kanüle geçirilen rehber trocar ile işaretli noktadan yavaşça cilt ve kapsül geçirilerek girilir. Avuç içine oturtulan kanül işaret parmağı ile yönlendirilir. Mediale ve superiora doğru ilerletilen kanül ile kemik teması alınır. Bu noktada kanül 20-25 mm eklem boşluğuna girmiş olmalıdır. Eklem boşluğunda güvenli bölgede yerleştiğinden emin olduktan sonra trocar kanülden geri çekilerek yerine endoskop sokulur.

Altıncı Basamak: Sıvı çıkışı iğnesi yerleştirme

Artrsokoptan gelen sıvının çıkışı için, kanül giriş noktasının 5mm anterioru ve 5mm inferioruna 22 gauge bir iğne yerleştirilerek sıvı çıkışı sağlanır.

Yedinci basamak: Tedavinin ilk basamağı-artroskopik artrosentez

Artrsokoptan geleln sıvı basıncı ve artroskop hareketleri ile hem eklem tanı için görüntülenmekte, hem de lizis ve lavaj sağlanmaktadır.

Sekizinci basamak: Tedavinin ikinci basamağı-ilaç enjeksiyonu

- Disk deplasmanlarında lavaj iğnesi ile retrodiskal dokuya sklerozan madde enjeksiyonu
- Retrodiskal dokuya steroid enjeksiyonu
- Lubrikant olarak eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonu
- PRP gibi rejeneratif ajan enjeksiyonları yapılabilir.

Dokuzuncu basamak: Kapama

Tüm ekipman eklem boşluğundan geri çekildikten sonra basınçlı kompres yapılarak beklenir. Trocar giriş deiği abzorbe olmayan 6/0 dikiş ile suture edilir. Kulak tampon uzaklaştırılır.

Onuncu basamak: Çene manipülasyonu

Hasta başı dikleştirilerek, hastanın alt çenesine açma kapama hareketleri yaptırılır.

Onbirinci Basamak: Post Operatif Bakım

Post-operatif süreçte hastaya antienflamatuvar reçete edilir. İlaveten fizyoterapi egzersizleri ilk gün veya post-op ikinci gün başlanır (Hossameldin & McCain, 2018) (Sanromán, 2004).

6. Sekonder TME artroskopi (çift girişli artroskopi)

Birinci basamak: Entübasyon

Nazotrakeal entübasyon uygulanır.

İkinci basamak: Hasta hazırlığı

Primer artroskopideki gibi hasta traş edilir boyanır ve örtülür. Kulak tampon yerleştirilir.

Üçüncü Basamak: Eklem boşluğuna giriş

Primer artroskopideki gibi uygulanır. Kanüle geçirilen rehber trocar ile işaretli noktadan yavaşça cilt ve kapsül geçilerek girilir. Avuç içine oturtulan kanül işaret parmağı ile yönlenirilir. Mediale ve superiora doğru ilerletilen kanül ile kemik teması alınır. Bu noktada kanül 20-25 mm eklem boşluğuna girmiş olmalıdır. Eklem boşluğunda güvenli bölgede yerleştiğinden emin olduktan sonra trocar kanülden geri çekilerek yerine endoskop sokulur.

Dördüncü basamak: İkinci kanül girişi

Operatif kanülün maksimum hareket kabiliyetine erişebilmesi için, üst eklem boşluğunun en anterior ve en lateral köşesine yerleştirilmesi gereklidir. Kondil fossa içerisinde iken bir ölçüm kanülü cilt üzerinden artroskopi trianguler pozisyon alacak şekilde konumlandırılarak, ikinci kanül için giriş yeri belirlenir ve işaretlenir. Ölçüm kanülü uzaklaştırılır. İkinci trokar cilde dik bir şekilde sokulur ve cildi geçtikten sonra posteriora ve mediale artıklar eminens doğrultusunda ilerletilir. Trokar ve kanül sistemi daha sonra kapsül ve sinoviyuma doğru yönlendirilir. Endoskoptan trokarın ekleme girişi görüldükten sonra trokar çekilerek kanül içerde bırakılır. İrri-gasyon solüsyonu artık bu kanül vasıtasıyla dışarı çıkabilecektir.

Beşinci basamak: İleri artroskopik cerrahi

1.Sinovyal biyopsi: Tam kalınlık biyopsi için doku klempleri, yumuşak doku biyopsisi için biyopsi iğneleri kullanılır.

2.Artroskopik debridman: artrofibrozis, sinovyal hiperplazi, kondromalazi ve osteoartrit vakalarında debridman yapılabilir. Debridmanın eklemin anteriorundan posterioruna doğru yapılması tercih edilir. Debridmanda kullanılabilecek artroskopik aletler şunlardır:

- Düz prob, eğri prob, biyopsi klempleri, kemik küretleri, banana bistüri gibi el aletleri
- Holmiyum lazer ucu
- Mini shaver
- Koblasyon tedavisi
- Bipolar ve monopolar elektrokoter
- Ultrasonik aspirator

Artroskopik diskopeksi: diskin artroskopik olarak yeniden konumlandırılması işlemidir (Joseph P. McCain et al., 2015).

Aşamaları şu şekildedir:

Anterior serbestleştirme (pterygoid myotomi): kesi koter, lazer veya koblasyonla kapsülün ve sinovyumunun içerisine girecek şekilde yapılır. Pterygoid kas görülerek kesilir. İşlemdaki amaç diskin lateral pterygoid kasın üst karnından kurtulmasıdır.

Disk redüksiyonu: bu aşamada artroskop ve operatif kanül eklem posterioruna doğru yönlendirilerek artiküler eminens slobunun hemen arkasında konumlandırılır. Kondil öne alınarak diskin aynı anda bir problema geri alınması sağlanır.

Retrodiskal skarifikasyon veya kontraktür: lazer, bipolar veya koblasyonla bilaminar doku ve etrafındaki sinovyumun kontraksiyonu sağlanır.

Disk fiksasyonu: disk iki türlü kondile sabitlenir. Geleneksel yöntem kondil laterale diskin dikilmesidir. Ancak günümüzde absorbe olabilen veya titanyum vidalarla sabitleme yapılmaktadır.

Artroskopik kontraktür: TME dislokasyonlarında kullanılır. Amaç retrodiskal doku ve kapülde kontraktür oluşturarak çene hareketini azaltmaktır. Retrodiskal doku ve sinovyum lazer, koter, koblasyon veya kimyasal ajanlarla yakılarak skar formasyonu ve kontraktür oluşumu beklenir (Wagner et al., 2001).

7. İntraoperatif komplikasyonlar ve komplikasyonlardan kaçınma yolları:

Artroskopinin komplikasyonları fazladır ancak uygun dikkatli cerrahi yaklaşımla birçoğundan uzak durmak mümkündür. Olası komplikasyonlar: (Raúl González-García et al., 2006)

Fasiyal sinir hasarı: giriş noktaları iyi hesaplanmalı ve sıvı çıkışı net sağlanmalıdır.

Trigeminal sinir dalları hasarı (Aurikülotemporal, lingula ve inferior alveolar sinir hasarı): Artroskop ve kanülün medialden perforasyonu neticesinde oluşurlar. 35mm'den fazla derinliğe ulaşmamak gerekir. Sinir hasdraları genellikle geçicidir ve 6 ay sürmektedir.

Vestibülokoklear sinir hasarı ve işitme bozukluğu: artroskop ve trokar tragusun önünden uygulanmalı ve hep anetiror açısı ile çalışılmalıdır. Timpanik zar hasarından şüphelenildiğinde acilen işlem durdurulmalı ve KBB konsültasyonu istenmelidir. Zar hasarı % 30'dan az ise kendiliğinden iyileşme görülmektedir.

Fibrokartilaj dökme hasarı: tekrarlayan iğne ve trokar sokma girişimleri ile fibrokartilaj yüzeylerde aşınma meydana gelebilmektedir. Az miktarda aşınma fibrokartilaj rejenerasyonu ile tamir edilmekte ancak oluşan

hasar yanlış teşhis konularak kondiler dejenerasyon sanılabilmektedir.

Damar hasarı: maksiller arter normal çalışma alanına peeyce uzaktır. Ancak AV fistül gelişimi bildirilen vakalar vardır.. Bundan başka tam trokar giriş yerinde superfisiyal arter hasarı ihtimali yüksektir. Basınçla durdurulabilen bu kanama sonrası da cerrahi müdahale gerektireceke AV fistül ve psödoanevrizmalar rapor edilmiştir.

Glenoid fossa perforasyonu: en ciddi komplikasyonlardanır. Artroskop ve kanüllerin yanlış triangulasyonu ile orta kraniyal fossaya girilebilir. Şüphelenildiğinde beyin cerrahisi konsültasyonu şarttır. BOS sızıntısı gerçekleştiğinde membranal kapama yapılmalı ve hasta başı dik hospitalize edilmelidir. 48 saati aşan BOS sızıntısı varlığında BT ile sızıntı bölgesi değerlendirilmeli ve nadir olarak orta kraniyal fossa dura onarımı yapılması gerekebilmektedir.

Disk hasarı: trokarın dikkatsiz kullanımı ile diskte perforasyon oluşabilmektedir. Küçük perforasyonlar dikilebilir. Diskin avasküler bölümünde 4-6 hafta içerisinde fibröz iyileşme beklenmektedir.

Hemartroz: superfisiyal temporal hasarında ve retrodiskal dokuda anormal kanama oluştuğunda hemartroz gelişme ihtimali yüksektir. Ayrıca diskopeksilerde lateral pterygoid myotomi yapılırken pterygoid arterden oluşan kanamalar da hemartroza yol açabilmektedir. Oluşan kanamalarda irrigasyonun hidrolik basıncını arttırmak, tampon etmek veya koterizasyon işe yaramaktadır. Inatçı kanamalarda ekipman tümü ile tıkatılarak parmak basıncı uygulamak veya katater balon uygulaması yapmak gerekmektedir. Tüm müdahalelere ragmen kanama devamı ediyorsa açık eklem cerrahisi endikedir.

Enfeksiyon: tüm cerrahi müdahalelerde olduğu gibi enfeksiyon TME artroskopisinde de olasıdır. Uygun antiseptik teknik, antibiyotik profilaksisi ve bol irrigasyon enfeksiyondan kaçınmanın başlıca yollarıdır. Enfeksiyon varlığında 7 gün sefalosporin uygulanmalıdır. Geçmezse local anestezi altında bölge incelenmeli suture artığı vs varsa alınmalı ve ekstra 7 gün sefalosporin reçete edilmelidir. Hala enfeksiyon var ise bölge açılmalı, debridman yapılmalı 3 gün kalacak şekilde dren yerleştirmeli ve IV antibiyotik uygulanmalıdır.

Effüzyon: enfeksiyöz olmayan enfeksiyon gelişimi de muhtemel komplikasyonlardanır. Efüzyon geliştiğinde non steroid antienflamatuar verilir. Efüzyonun 6 haftayı aştığı durumlarda aspirasyon düşünülmelidir. Yine geçmezse steroid enjeksiyonu gerekmektedir.

Alet kırılması ve yabnacı cisim reaksiyonu: normal şartlarda alet kırılması beklenme iken yorgun aletler ile çalışmak bu komplikasyona neden olabilmektedir. Operasyondan önce aletlerin denenmesi ve operasyonda fazla kuvvet uygulanmaması bu komplikasyonun önüne geçecektir. Alet

kırıldığında yavaş manevralar ile gerekirse floroskopi yardımıyla çıkarılmalıdır (Raúl González-García et al., 2006).

8. Postoperatif değerlendirme ve bakım:

Post op hastalara Will ve McCain tarafından tanımlanan fizyoterapi egzersizleri 4x20 seans şeklinde verilmelidir (Joseph P. McCain et al., 2015)(Dimitroulis, 2002). 3-6 ay yumuşak diyetle beslenme hastalara salık verilmeli, oklüzal splint sürekli kullanılmalıdır. Perop profilaktik verilen sefalosporin post op tek doz verilebilir. Hasta control muayeneleri post op 1. Hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda ve sonrasında 6 ayda bir rutin olarak yapılmalıdır.

Dislokasyon geliştiğinde kaninlere braket yapıştırılarak elastiklerle hareket sınırlandırılmalıdır. (Essam Ahmed Al-Moraissi et al., 2020)

9. Artroskopi başarısı ve diğer tedaviler ile kıyas

Artroskopinin başarısı kronik kapalı kilit vakalarında % 80-86 olarak sunulmaktadır (Breik et al., 2016a). Murakami, 33 hastanın 10 yıllık takiplerini sunduğu uzun dönem çalışmasında başarı oranını % 83.8 olarak vermiştir (K. I. Murakami et al., 2000). Breik ve ark. 6 yıl takipli retrospektif TME artroskopik lizis ve lavaj çalışmaları sonunda başarı oranını % 77.7 olarak vermişlerdir.(Breik et al., 2016a) Çalışmaların genelinde başarı kriteri, hastaların daha ileri cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaması şeklinde belirtilmiştir.

Artrosentez ve artroskopi tedavi etkinlikleri kıyaslamasında tek merkezli bir çalışma bulunmamakla birlikte, eskiden sunulmuş iki çalışmada artroskopik lizis ve lavajın daha etkili olduğu belirtilmiştir (Fridrich et al., 1996)(K. Murakami et al., 1995). ancak bu tarihten sonra yapılmış çalışmaların çoğunda iki tedavi başarısı arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (Goudot et al., 2000)(Sanromán, 2004)(Hobeich et al., 2007). Artroskopinin artrosenteze üstünlüğü olarak cerrahın eklemi ve patolojiyi direkt görmesi ve görerek tedavi etmesi öne sürülmektedir. Literatürde artroskopik lizis ve lavaj ile operatif artroskopi arasında da tedavi etkinliği açısından fark olmadığını savunan çalışmalar bulunmaktadır. González-García ve ark.'nın aynı enstitüde yapılmış çalışmaları artroskopik lizis lavaj ile operatif artroskopi etkinlikleri arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmektedir (R. González-García et al., 2008)(Ral González-García & Rodríguez-Campo, 2011).

Lizis ve lavajın tek başına etkili olduğu gerçeğinden hareketle, eklem içerisine bakarak tedavi etmenin gerek olmadığı, artrosentezi yeterli bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir. Daha az invazif bir yöntem olan artrosentezin; özel ekipman gerektirmemesi, post op morbidite ve komplikasyonlarının az oluşu, ucuz olması artroskopi karşısında daha avantajlı olduğunu göstermektedir (Laskin, 2018).

KAYNAKÇA

- Al-Moraissi, E. A. (2015). Arthroscopy versus arthrocentesis in the management of internal derangement of the temporomandibular joint: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.07.008>
- Al-Moraissi, Essam Ahmed, Wolford, L. M., Ellis, E., & Neff, A. (2020). The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials. In *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Issue 1, pp. 9–23). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.10.004>
- Breik, O., Devrukhkar, V., & Dimitroulis, G. (2016a). Temporomandibular joint (TMJ) arthroscopic lysis and lavage: Outcomes and rate of progression to open surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.09.017>
- da Silva, P. A., Lopes, M. T. de F. F., & Freire, F. S. (2015). A prospective study of 138 arthroscopies of the temporomandibular joint. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.021>
- Dimitroulis, G. (2002). A review of 56 cases of chronic closed lock treated with temporomandibular joint arthroscopy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1053/joms.2002.31848>
- Fridrich, K. L., Wise, J. M., & Zeitler, D. L. (1996). Prospective comparison of arthroscopy and arthrocentesis for temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 54(7), 816–820; discussion 821. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(96\)90526-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(96)90526-1)
- González-García, R., Rodríguez-Campo, F. J., Monje, F., Sastre-Pérez, J., & Gil-Díez Usandizaga, J. L. (2008). Operative versus simple arthroscopic surgery for chronic closed lock of the temporomandibular joint: a clinical study of 344 arthroscopic procedures. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.04.022>
- González-García, Ral, & Rodríguez-Campo, F. J. (2011). Arthroscopic lysis and lavage versus operative arthroscopy in the outcome of temporomandibular joint internal derangement: A comparative study based on Wilkes stages. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.05.027>
- González-García, Raúl. (2015). The Current Role and the Future of Minimally Invasive Temporomandibular Joint Surgery. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.09.006>
- González-García, Raúl, Rodríguez-Campo, F. J., Escorial-Hernández, V., Muñoz-Guerra, M. F., Sastre-Pérez, J., Naval-Gías, L., & Gil-Díez Usandizaga, J. L. (2006). Complications of Temporomandibular Joint Arthroscopy: A Retrospective Analytic Study of 670 Arthroscopic Procedures.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.12.058>

- Goudot, P., Jaquinet, A. R., Hugonnet, S., Haefliger, W., & Richter, M. (2000). Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 28(1), 39–43. <https://doi.org/10.1054/jcms.1999.0103>
- Hall, H. D., Indresano, A. T., Kirk, W. S., & Dietrich, M. S. (2005). Prospective multicenter comparison of 4 temporomandibular joint operations. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63(8), 1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.04.027>
- Hobeich, J. B., Salameh, Z. A., Ismail, E., Sadig, W. M., Hokayem, N. E., & Almas, K. (2007). Arthroscopy versus arthrocentesis. A retrospective study of disc displacement management without reduction. *Saudi Medical Journal*, 28(10), 1541–1544.
- Holmlund, A. (1985). Arthroscopy of the temporomandibular joint: An autopsy study. *International Journal of Oral Surgery*. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(85\)80089-2](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(85)80089-2)
- Hossameldin, R. H., & McCain, J. P. (2018). Outcomes of office-based temporomandibular joint arthroscopy: a 5-year retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.06.025>
- Israel, H. A., Behrman, D. A., Friedman, J. M., & Silberstein, J. (2010). Rationale for early versus late intervention with arthroscopy for treatment of inflammatory/degenerative temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.051>
- Kinard, B. E., Bouloux, G. F., Prahalad, S., Vogler, L., & Abramowicz, S. (2016). Arthroscopy of the Temporomandibular Joint in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.028>
- Laskin, D. M. (2018). Arthroscopy Versus Arthrocentesis for Treating Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 30(3), 325–328. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.04.008>
- Leibur, E., Jagur, O., Mürsepp, P., Veede, L., & Voog-Oras, Ü. (2010). Long-term evaluation of arthroscopic surgery with lysis and lavage of temporomandibular joint disorders. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.02.003>

- McCain, J P. (1988). Arthroscopy of the human temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 46(8), 648–655. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(88\)90107-3](https://doi.org/10.1016/0278-2391(88)90107-3)
- McCain, Joseph P. (1985). Arthroscopy of the Human Temporomandibular Joint. *AAOMS Meeting*.
- McCain, Joseph P., Hossameldin, R. H., Srouji, S., & Maher, A. (2015). Arthroscopic discopexy is effective in managing temporomandibular joint internal derangement in patients with wilkes stage II and III. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.09.004>
- Murakami, K., Hosaka, H., Moriya, Y., Segami, N., & Iizuka, T. (1995). Short-term treatment outcome study for the management of temporomandibular joint closed lock. A comparison of arthrocentesis to nonsurgical therapy and arthroscopic lysis and lavage. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 80(3), 253–257. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(05\)80379-8](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(05)80379-8)
- Murakami, K. I., & Ono, T. (1986). Temporomandibular joint arthroscopy by inferolateral approach. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(86\)80029-1](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(86)80029-1)
- Murakami, K. I., Segami, N., Okamoto, M., Yamamura, I., Takahashi, K., & Tsuboi, Y. (2000). Outcome of arthroscopic surgery for internal derangement of the temporomandibular joint: Long-term results covering 10 years. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 28(5), 264–271. <https://doi.org/10.1054/jcms.2000.0162>
- Nitzan, D W, Dolwick, M. F., & Martinez, G. A. (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 49(11), 1163–1170. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(91\)90409-f](https://doi.org/10.1016/0278-2391(91)90409-f)
- Nitzan, Dorrit W. (2006). Arthrocentesis--incentives for using this minimally invasive approach for temporomandibular disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 18(3), 311–328, vi. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.03.005>
- Sanders, B. (1986). Arthroscopic surgery of the temporomandibular joint: Treatment of internal derangement with persistent closed lock. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 62(4), 361–372. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(86\)90282-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(86)90282-3)
- Sanromán, J.F. (2004). Closed lock (MRI fixed disc): A comparison of arthrocentesis and arthoscopy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.10.005>
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J.-P., Svensson, P., & Gonzalez, Y. (2014). Diagnostic Criteria for

Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network * and Orofacial Pain Special Interest Group † HHS Public Access. In *J Oral Facial Pain Headache* (Vol. 28, Issue 1).

Sidebottom, A. J. (2009). Current thinking in temporomandibular joint management. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 47(2), 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.08.012>

Thomas, S. M., & Matthews, N. S. (2012). Current status of temporomandibular joint arthroscopy in the United Kingdom. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.11.023>

Tzanidakis, K., & Sidebottom, A. J. (2013). How accurate is arthroscopy of the temporomandibular joint? A comparison of findings in patients who had open operations after arthroscopic management failed. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.05.149>

Wagner, A., Undt, G., Watzinger, F., Wanschitz, F., Schicho, K., Yerit, K., Kermer, C., Birkfellner, W., & Ewers, R. (2001). Principles of computer-assisted arthroscopy of the temporomandibular joint with optoelectronic tracking technology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.114384>

Bölüm 60

DEPRESYON TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLERİN YERİ

Çağlar MACİT¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, cmacit@medipol.edu.tr, 0000-0002-5532-2395

Sağlıklı bireylerin istenmedik veya hayal kırıklığına yol açan olaylara karşı gösterdiği sıkıntı, keder gibi duygusal tepkilerin bütününe depresif duygular denir. Bugün “depresyon” diye tanımlanan klinik tablo eskiden ‘melankoli’ olarak tanımlanmıştır. Melankolinin depresyondan farkı, çok acılı bir umutsuzluk, dışarıyla olan ilişkinin azaalması, sevginin azalması, fiziksel aktivite azalması, kendini kınamaya ve özsaygısında azalmadır. Depresyonda ise tipik belirtileri önemli bireysel farklılık göstermektedir (Helvacı-Celik & Hocaoglu, 2016). Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre depresyon en az iki hafta boyunca devam eden üzümlü bir ruh hali, yaşamdan zevk alamama ve enerji kaybı ile karakterizedir (Depression (who.int)). Fiziksel belirtilerin yanında, uyku sorunları, iştah düzensizliği, kilo kaybı ve umutsuzluk da görülmektedir. Bu, ölüm düşüncesi gibi riskli duruma yol açabilir (McGrir et al., 2007).

Depresyonun ilaçla tedavisiyle alakalı en sıkıntılı durumlardan biri karşılaşılan durumun bir yelpaze içinde yer alan birçok hastalıktan kaynaklanıyor olmasıdır. Kalp rahatsızlığı (Zhang et al., 2018), kanser (Pinquart & Dubers-tein, 2010), inme (Sivalop & Damulin, 2019), diyabet (Semenkovich et al., 2015; Blazer et al., 2002) ve Parkinson (Dalle & Mabandla, 2018) gibi tıbbi hastalıklara depresyon eşlik edebilir. Depresyonla birlikte genellikle ortaya çıkan nöropsikiyatrik rahatsızlıklar anksiyete (Archer et al., 2012), şizofreni (Gregory et al., 2017) ve yeme bozukluklarıdır (Puccio et al., 2016). Depresyona alkol ve madde bağımlılığı da aynı anda eşlik edebilir. Depresyonun semptomlarını azaltmak için alkol ve maddeye yönelim hasta tarafından da olabilir (Deykin et al., 1987). Dolayısıyla, depresyonun tedavi edilmesi bu yönelim ve rahatsızlıkların iyileşmelerinde de yardımcı olur.

Son dönemlerde yapılan araştırmalar mide-barsak kanalında yaşayan probiyotiklerin bağışıklık sistemi, nöral yollar ve devamında merkezi sinir sisteminin uyarımında rol oynadığını ortaya koymuştur (Evrensel & Ceylan, 2015). Probiyotik, özel bir mikroorganizmayı ağız yoluyla veya rektal yolla alınması şeklinde tanımlanabilir. Probiyotik özellikleri bulunan mikroorganizmaların insan sağlığına olan pozitif etkileri ilk olarak 1908 yılında, Elie Metchnikoff tarafından öne sürülmüştür (Çakır, 2003). Mikrobiyota ve probiyotik terapilere son yıllarda ilgi artmış olsa da depresyon tedavisinde ilk probiyotik uygulaması 1910’da yapılmıştır (Philips, 1910).

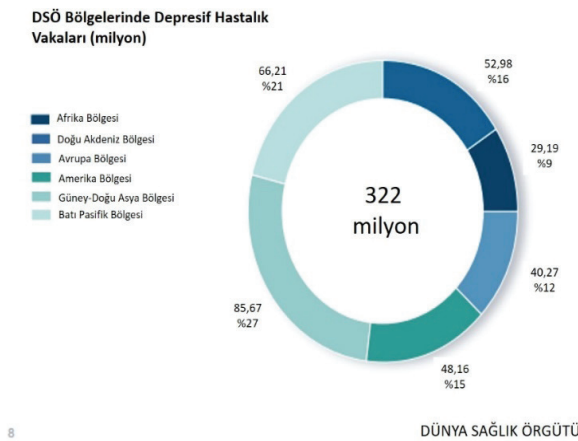
Ülkemizde bağırsak-beyin aksı ile ilgili çok az sayıda araştırma bulunmaktadır (Evrensel et al., 2020; Yılmaz & Gökmen, 2020; Evrensel & Ceylan, 2015). Bu bölüm bağırsak-beyin aksının fizyopatolojik mekanizmalarını açıklamayı ve probiyotiklerin depresyon tedavisindeki yerini tartışmayı hedeflemiştir.

Depresyonun Epidemiyolojisi

Tüm Dünya’da 300 milyondan fazla kişi depresyondan etkilenmektedir. Bu nedenle depresyon en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasında yer almakta-

dır (WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=BF7D1132670961CC-C9F1226EA456EF6E). Depresyon, insanların çocukluktan yaşlılığa kadar uzanan herhangi bir döneminde görülebilmekte olup genellikle genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (Işık vd., 2013). Genetik faktörler açısından depresyonla ilgili spesifik bir gen bulunmamaktadır. İnsanları depresyona yatkın hale getiren genler halen araştırılmaktadır. Depresyonda çevresel faktörlerin etkisi incelendiğinde, sosyoekonomik seviyesi düşük (Olchanski, 2013), boşanmış, iş sahibi olmayan veya evlenmemiş kişilerde depresyon görülme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Doğan vd., 1995; Aydın et al., 2013). Yapılan araştırmalar, genetik yapının çevresel faktörlerle etkileşime girerek depresyonu arttırdığını göstermektedir. Cinsiyetin depresyon üzerindeki etkisine bakıldığında kadınlarda görülen aylık regl döngü, gebelik, doğum ve sonrası dönem ve son olarak menopozla ilişkili hormonal değişikliklerin depresyon gelişmesinde oldukça etkili olduğu belirlenmiştir ve erkeklerde depresyon sıklığı kadınlara göre yarı yarıya gözlemlenmiştir (Albert, 2015). Belirtiler ise daha çok aşırı sinirli olma, öfke patlaması, aileden uzaklaşma şeklindedir. Erkekler psikiyatrik yardım almaya açık değildirler. Bu nedenle, kadınlarda depresyonun görece olarak daha fazla görünmesine sebep olur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon dünya çapında günlük yaşamı etkileyen en büyük sorunların başında gelmektedir. DSÖ yayımladığı “Depresyon ve Diğer Yaygın Mental Hastalıklar” raporunda, depresyonun ülkelere ve bölgelere göre dağılımlarına, depresyona çevresel faktörlerin ve cinsiyet, yaş gibi demografik değerlerin etkisine ve depresyon-intihar ilişkisine değinilmiştir (WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=BF7D1132670961CCC9F1226EA456EF6E)



Şekil 1: DSÖ bölgelerinde depresif hastalık vakaları (milyon) (WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=BF7D1132670961CCC9F1226EA456EF6E)

Raporda, Türkiye nüfusunun %4,4'ü, tahminen 3 milyon 260 bin 677 kişide depresyon görüldüğü belirtilmektedir. Gelir seviyesi yüksek ülkelerde depresyonlu bireylerin %50'sinin tedavi olabildiği belirtilirken, gelir seviyesi düşük ülkelerde ise bu oran %10'un altındadır. Depresyon değişik yaşlarda, farklı oranlarda gözlenmektedir. Depresyon oranı erkeklerde 55 ila 74 yaş aralığında %5,5 iken, kadınlarda bu oranın %7,5 olduğu rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, aynı metinde depresyonun intiharın başlıca risklerinden olduğu belirtilmiş ve 15 ve 29 yaş aralığında görülen ölümlerin ikinci sırada yer alan sebebinin intihar olduğu yazmaktadır. Depresyonun artış sebeplerinin arasında, işsizlik, fakirlik, bir yakının vefatı, bir ilişkinin sonlanması, kronik rahatsızlık veya travma, bağımlılık yapıcı madde ve alkol kullanımı bulunmaktadır. Raporda, "Ruhsal bozukluk gösteren birey sayısının, özellikle düşük gelirli ülkelerde nüfusun hızla artması nedeniyle, depresyon sıklığı düşük gelirli ülkeler başta olmak üzere dünya genelinde yükseliş gösteriyor" ifadesi yer almıştır.

Depresyon rutin yaşantıda oluşturduğu olumsuzluklardan ötürü tüm medikal rahatsızlıklar arasında yeti kaybı bakımından 4. sırada bulunurken (Murray & Lopez, 1996), 2020'li yılların başından itibaren iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. Sıraya yükseleceği öngörülmektedir (Murray & Lopez, 1997). Son dönemde yayınlanmış bir çalışmada, majör depresif hastalığın yaşam boyu görülme sıklığı tahmini %1-16,9 olarak bildirilmiştir (Moussaavi et al., 2007). DSÖ'ye göre Türkiye'deki depresyon yaygınlığı %4,4 olarak belirtilmiştir (Turkey-en (who.int)).

Depresyonun Fizyopatolojisi

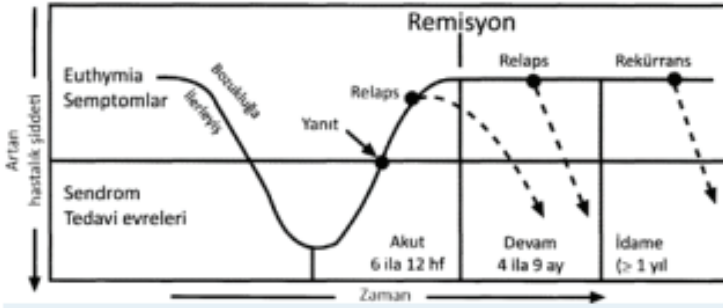
Depresyonun fizyopatolojisinde çeşitli biyolojik aminlerin ve nöroendokrin mekanizmaların rol aldığı bilinmektedir. Biyolojik amin olarak özellikle norepinefrin, serotonin ve/veya dopaminden (Schildkraut, 1965; Coppen, 1967); nöroendokrin mekanizma konusunda ise adrenal, tiroid ve büyüme hormonu akslarından fazlaca bahsedilmektedir. Ayrıca, stres hormonu olarak bilinen kortizolün salınım miktarının depresyonda arttığı gözlenmiştir. Fazla salgılanması durumunda inaktif tiroid hormonu olan T_4 'ün T_3 'e dönüşümü azalır, TRH, TSH, T_4 ve T_3 düzeyleri düşer (Brigitta, 2002). Sonuç olarak, hipofiz disfonksiyonuna bağlı olarak tiroid bezi yeterince uyarılamaz ve tiroid hastalıkları ortaya çıkabilir. Depresyonda tiroid hastalıklarının görülme sıklığı da %5-10 arasındadır. Depresyonda vücuttaki sitokin düzeyi de artış gösterir. IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi iltihabi sitokinler hipotalamus-hipofiz-böbreküstü aksına zarar verirler. (Maes et al., 1997).

Depresyon Tedavisinde Tercihler

Depresyonun Medikal Tedavisi

Depresyon tedavisinde akut ve idame tedavisi olmak üzere iki faz bulunmaktadır. Akut faz tedavide amaç hastanın remisyona ulaşmasını sağlamak olup tedavi genelde 6-8 hafta civarında sürmektedir. Hasta remisyona ulaştıktan sonra genellikle 6 ay kadar süren devam fazı da denilen idame tedaviye geçilir. Burada amaç remisyona ulaşmış olan atağın alevlenmesini engellemektir. Bu dönemde hasta uzun süreli ilaç kullanımı konusunda eğitilmeli ve hastada görülebilecek yan etkilerin kontrolü ve işlevselliğin sağlanması gereklidir.

İdame dönemde tedavi edilen atağın tekrarlamasına atağın nüksetmesi (relaps) denmektedir. Yeterli doz ve sürede ilaç kullanılmadığında nükslerin çoğaldığı gösterilmiştir. 6 aylık idame tedavisi tamamlandıktan sonra hasta düzelmiş halini semptomatik ve fonksiyonel olarak devam ettirebiliyorsa iyileşme oluşur. İyileşme halinin ardından yeniden bir depresyon atağının ortaya çıkmasına yineleme (rekürrens) adı verilir (Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders, (pages 29-47)).



Şekil 2: Depresyon tedavisi dönemleri ((Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders, (pages 29-47)).

Daha fazla güvenlik ve tolere edilebilme özellikleri nedeniyle, Selektif Serotonin Reuptake (Gerialım) İnhibitörü (SSRI), Serotonin-Norepinefrin Reuptake (Gerialım) İnhibitörü (SNRI) ve dopamin ve diğer serotonin reseptörleri aracılığıyla etkisini gösteren ilaçlar, depresyon tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır. SSRI ve SNRI'lar kendi sınıfları içinde birbirlerine etki, yan etki, advers etki ve ilaç-ilaç etkileşim profilleri açısından çeşitli seviyelerde benzerlik ve farklılıklar göstermektedirler. Bunların yanında Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve Trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlar da kullanılmaktadır. Dirençli olgularda antipsikotik ve antiepileptik etkileri olan ketiyapin, ziprasidon ve lamotrijin gibi ilaçlar aynı zamanda güçlü antidepresan etkili olduklarından uzman denetimi altında hassas bir şekilde kullanılmaktadır (Yüzbaşıoğlu et al., 2016).

Depresyonda Bitkisel Tedavi

Depresyonda medikal tedavinin yanı sıra bitkisel tedavi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Depresyonun bitkisel tedavisinde *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) sarı kantaron olarak tanınan bitki kullanılmaktadır (Bennett et al., 1998). *Hypericum perforatum* bitkisinin “**hiperisin**” ve “**hiperforin**” olmak üzere 2 etkin bileşeni bulunmakta olup, bunlardan “**hiperisin**”in antidepresan etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Linde et al., 2008). Yapılan bir çalışmada etki mekanizmasının SSRI ve MAOI gibi sentetik antidepresanlara benzediği ortaya konulmuş, bu nedenle benzer mekanizmayla etki eden antidepresanlarla beraber kullanılmaması vurgulanmıştır. Paroksetin ile kıyaslandığı bir çalışmada, St. John's Wort'un günlük 900 ila 1800 mg dozdaki kullanımı depresyon tedavisinde, paroksetinin günlük 20 ila 40 mg'lık dozda kullanımı kadar etkili bulunmuş ve daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Szegedi et al., 2005). St. John's Wort antikolinerjik yan etkilere ve gecikmiş hipersensitiviteye sebep olabilir. Ayrıca, kalp damar hastalıkları olanlarda, gebelik ve emzirme süreçlerinde, feokromasitomada ve gün ışığına aşırı maruz kalanlarda kullanılması önerilmez. Son olarak, sedasyon, mide-barsak bozuklukları da yapabilmektedir (Ellis et al., 2001; Izzo et al., 2016; Nicolussi et al., 2020; Borrelli & Izzo, 2009).

Depresyonda Psikoterapi

Bilinen en eski tıp disiplinlerinden birisidir. Kişinin dış dünyasıyla uyumunu bozan davranışlarını gidermek ve belirtileri sonlandırmak için, normal ve patolojik gelişim kuramlarını baz alarak uygulanan psikoterapi, terapist ile hastanın sözlü ve dinamik iletişimlari üzerine kurulan, ilaçla tedaviye yardımcı olan bir tedavi yöntemidir. Psikoterapi bir öğrenme süreci olup ilaç tedavisini dışlamanın aksine güçlendiren bir yöntemdir (Campbell et al., 2013; Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Applications, 2. Baskı).

Depresyon Tedavisinde Probiyotiklerin Yeri

Bağırsaklardaki mikroorganizmaların hem bağırsak epitel dokusu ile hem de immün sistem hücreleri ile iletişime sahip olduğu bilinmektedir (Wu et al., 2010; Ivanov et al., 2009). Bu nedenle, otoimmün rahatsızlıklarda ve yine nöropsikiyatrik ve metabolik pek çok hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan klinik ve preklirik çalışmalarla beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğu çok sayıda kanıtla ortaya koyulmuştur (Borre et al, 2014; Khanna & Tosh, 2014; de Vos & de Vos, 2012; Koyuncu et al., 2002). Bu bağlantının başlangıcı intrauterin döneme dayanmakta ve bağlantının etkisi ömür boyu devam etmektedir.

Bağırsaktaki floranın bozulması sonucunda bağırsak geçirgenliği artar ve Hashimoto dahil çeşitli otoimmün hastalığa yol açar. Bağırsaktaki sıkı bağlantı yerlerinin gevşemesi ve geçirgenliğinin artmasının sebeplerinden biri de vücutta tiroid hormon düzeylerinin azalmasıdır. T_4 hormonunun neredeyse %20'si bağırsak florasında bulunan bakterilerin sayesinde intestinal hücrelerde aktif T_3 hormonuna dönüşür. Bağırsaktaki herhangi bir iltihabi durum T_3 hormon seviyelerini azaltır (Update on the Sick Euthyroid Syndrome, 1997).

Beyin ile bağırsak arasındaki iletişimi sağlayan ana bileşen hipotalamo-pitüiter (HP) ağıdır. Psikolojik stres de dahil olmak üzere stresin herhangi bir önemli düzeye ulaşması HP ağını aktive ederek, CRH'nin salınımına sebebiyet verir. CRH ise, mast hücrelerinin aktive olması aracılığıyla intestinal geçirgenliği artırır (Wallon et al., 2008). İntestinal geçirgenliğin artmasına bağlı olarak bağışıklık sistemi aktive olur ve kan içine lipopolisakkarit (LPS) translokasyonu gerçekleşir. Bu durum ratlarda akut psikolojik stres oluşturularak gösterilmiştir (Ait-Belgnaoui et al., 2006; Kubera et al., 2011). Ayrıca, hipotalamustaki proinflatuar sitokinlerde mRNA ekspresyonunu artırmıştır.

Günümüzde sıklıkla depresyon ile inflamasyon arasında kuvvetli bir etkileşim olduğu kabul görmekte ve deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar santral sinir sistemi ile ilişkili olan proinflatuar sitokinlerin depresif davranışlara yol açtığını göstermektedir (Heim et al., 2008). Dahası, yapılan klinik araştırmalarda, majör depresyonu olan hastalarda HPA aksı aktivasyonuna bağlı olarak CRH dahil diğer ilişkili tüm hormonların seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Parker et al., 2003; Nestler et al., 2002; Karin et al., 2020; Nobis et al., 2020). Kronik depresyonlu hastaların sağlık kontrollerinde LPS'ye karşı IgM ve IgA serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Maes et al., 2012). Yapılan bir çalışmada, atlarda abortusa sebep olan *Salmonella türünün (S. Abortus equi)* endotoksinlerinin sağlıklı bireylere düşük dozda infüzyonu sonucunda, sağlıklı bireylerde hem anksiyete ve depresyon durumu gözlemlenmiş, hem de sitokin (TNF- α ve IL-6) salınımı artmıştır (Reichenberger et al., 2001).

İnflatuar sitokinler ve azalmış mod arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada ise, kronik hepatit C tanılı hastaların tedavisinde ribavirine ek olarak interferon- α (INF- α) kullanılmış ve her dört hastadan birinde yan etki olarak majör depresyon görülmüştür (Udina et al., 2012). Sağlıklı deneklerle irritabl bowel hastalığı (IBD) hastaları karşılaştırıldığında proinflatuar sitokin cevabının korelasyonu IBD hastalarında depresyonun daha yaygın olduğunu göstermektedir (Filipovic & Filipovic, 2014). Depresyon mu inflammatuar aktiviteyi tetikler yoksa inflammatuar aktivite mi depresyona sebep olur konusu hala tartışılmaktadır. Bir çeşit travma ya da kronik stresin yol açtığı hipotalamo-pitüiter-adrenal

(HPA) aksının aşırı aktif olması nedeniyle bakteri ya da LPS'ye karşı intestinal geçirgenliğin artması mantıklıdır. IL-1B ve TNF- α 'nın her ikisi de (miyozin hafif-zincir kinaz) MLCK'da aktiviteyi artırması örneğinde olduğu gibi artan immün aktivasyon inflamasyonu ve daha fazla bakteri ya da LPS translokasyonu kısır döngüye girerek bazı sitokinlerin intestinal bariyere zarar vermesine yol açabilir (Al-Sadi et al., 2013). Sonuç olarak, sıkı bağlantıların açılmasına neden olur.

Depresyon tedavisinde probiyotiklerin kullanımı yeni bir terapötik yaklaşım olabilir. Ait-Belgnaoui ve ark. yaptıkları çalışmada sıçanları akut psikolojik strese maruz bırakarak probiyotik olarak oral *Lactobacillus farciminius* CIP 103136 uygulamışlar. Deney sonucunda, uygulanan probiyotik HPA aktivitesini indirgeyerek strese yanıt olarak artan kortikosteron ve CRH ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Ait-Belgnaoui et al., 2012). Ayrıca, bu probiyotik suşu MLCK aktivitesini bloke ederek kolon hiperpermeabilitesini azaltmış ve böylece LPS translokasyonunu önlemiştir. Farelerde yapılan bir diğer çalışmada, *L. rhamnus JB-1* beyindeki GABA reseptör ekspresyonunu modüle ederek kortikosteron seviyelerini düşürmüştür (Bravo et al., 2012). Bu etkilerin vagal sinir bağımlı olduğu düşünülmektedir.

Bağırsak bakterileri insan organ sistemleri için aktif metabolitler üretebilmektedir. Örneğin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacter*ler monosodyum glutamattan (MSG) gamaamino butirik asit (GABA) sentezleyebilmektedir. Ayrıca, yine birçok bakteri türünün çeşitli nörotransmitterlerin düzenlenmesinde etkisinin olduğu belirlenmiştir (Evrensel & Ceylan, 2015; Vlănic et al., 2016).

Başka bir çalışmada, anneden ayrılma yoluyla sağlanan prenatal stres, rhesus maymunlarında *Bifidobacter* ve *Lactobacillus* düzeylerinde düşüşe neden olarak mikrobiyotayı değiştirmektedir (Bailey et al., 2004). Bu bilginin ışığında hamilelik depresyonu gelişen kadınlarda probiyotiklerin kullanımının doğum sonrasında hem annede hemde yenidoğanda mikrofloranın düzenlenmesi için uygun olabileceği düşünülmektedir.

Ng ve ark.'nın yaptığı çalışmada *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* probiyotikleri kullanılarak hafif ve orta şiddette depresyonu olan bireylerde duygudurum bozukluğu anlamlı şekilde tedavi edilmiştir (Ng et al., 2018). Araştırma sırasında deneklerde herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır. Yapılan bir diğer çalışmada 12 hastadan oluşan bir grupta ilaç tedavisine ek olarak probiyotik ve magnezyum kombinasyonu ile hastaların üçte ikisinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür, ancak tüm hastalarda probiyotik kesildikten sonra hastalık tekrar nüks etmiştir (Bambling et al., 2017).

İnsanda duygu durum bozukluklarında probiyotiklerin umut verici etkisini gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Mohammadi ve ark. yaptıkları çalışmalarda *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 kombinasyonunun psikolojik sıkıntılar üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermişlerdir (Messaoudi et al., 2011; Messaoudi et al., 2011; Mohammadi et al., 2019). Yine gerçekleştirilen çeşitli araştırmalarda, farklı probiyotik suşlarını içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi çalışma grubundaki kişilerin duygu durum bozukluğunu ve ruh halini iyileştirmiştir (Benton et al., 2007; Steenbergen et al., 2015; Rojmin et al., 2017; Herman, 2019; Wallace et al., 2020). Bu çalışmalar beyin fonksiyonu ve bağırsaklar arasındaki bağlantıyı destekleyerek, beyin fonksiyon bozukluklarında alternatif tedavi modelleri araştırılırken bağırsaklara da yönlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.

Glukozla beslenmiş (GF) farelerde deneysel olarak yükseltilmiş HPA eksen cevabı ve depresyon, sadece tek bir bakteri olan *Bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir (Desbonnet et al., 2008; Dinan et al., 2013). *Bifidobacterium infantis* yenidoğan barsağında (Underwood et al., 2015) ve probiyotik ilaçlarda baskın şekilde bulunmaktadır (Chichlowski et al., 2020). Antidepresan etki göstermesi nedeniyle bu bakteri “psikobiyotik” olarak tanımlanmıştır (Dinan et al., 2013). Psikobiyotik, ruhsal hastalıklarda sağlığa yararlı olduğu düşünülen probiyotiklere denilmektedir. Desbonnet ve ark. doğum sonrası anneden ayrılan sıçan yavrularında depresif davranışları belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, sıçan yavrularını iki gruba ayırmışlar ve sıçanlara *Bifidobacterium infantis* ve sitalopram (30 mg/kg dozunda içme suyuna karıştırılarak) uygulamışlardır. Çalışma sonucunda, anneden ayrılmayla birlikte artan hareketsizlik davranışı, beyinde norepinefrin seviyesindeki azalma, periferik proinflatuvar IL-6 salınımındaki artma ve amigdalada CRH mRNA düzeylerindeki artma uygulanan probiyotik tedavisi sonucunda tersine dönmüş ve sıçanlarda düzelme görülmüştür (Desbonnet et al., 2010). Bu deney sonucunda *Bifidobacterium infantis*'in nöral işlemlerde rahatlamaya neden olduğu gözlemlenmiş ve ayrıca bacterioides ailesi depresyonla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası ve bakterilerin insan sağlığı üzerine etkileri önümüzdeki on yıl içinde nörobilimde ilgi odağı olacak gibi görünmektedir. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde mikroorganizmaları “psikomikrobiyotik” adıyla yeni bir ilaç grubu olarak sunan yazarlar da bulunmaktadır (Fond et al., 2015). Bağırsak beyin aksı belki de nöropsikiyatrik bozuklukların tam olarak anlaşılmasını ve tedavi edilmesini sağlayacak bir kayıp halkadır ve mutlaka daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Helvacı-Celik, F. & Hocaoglu, C. (2016) Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66. <https://doi.org/10.16899/ctd.03180>
- World Health Organization. Depression (who.int)
- McGirr, A., Renaud, J., Seguin, M., Alda, M., Benkelfat, C., Lesage, A., Turecki, G. (2007) An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: A psychological autopsy study. *Journal of Affective Disorders*, 97(1-3), 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.06.016>
- Zhang, Y., Chen, Y. & Ma, L.,. (2018) Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 1-5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022
- Pinquart, M., & Duberstein, P. R. (2010). Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 40(11), 1797-1810. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992285>
- Sivolap, Y. P., & Damulin, I. V. (2019). İnsult i depressiia [Stroke and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 119(9), 143-147. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091143>
- Semenkovich, K., Brown, M. E., Svrakic, D. M., & Lustman, P. J. (2015). Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*, 75(6), 577-587. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0347-4>
- Blazer, D. G., Moody-Ayers, S., Craft-Morgan, J., & Burchett, B. (2002). Depression in diabetes and obesity: racial/ethnic/gender issues in older adults. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 913-916. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00314-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00314-8)
- Dallé, E. & Mabandla, M.V. (2018) Early Life Stress, Depression And Parkinson's Disease: A New Approach. *Mol Brain* 11, 18. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0356-9>
- Archer, J., Bower, P., Gilbody, S., Lovell, K., Richards, D., Gask, L., Dickens, C., & Coventry, P. (2012). Collaborative care for depression and anxiety problems. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, CD006525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006525.pub2>
- Gregory, A., Mallikarjun, P., & Uptegrove, R. (2017). Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 211(4), 198-204. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.190520>
- Puccio, F., Fuller-Tyszkiewicz, M., Ong, D., & Krug, I. (2016). A systematic review and meta-analysis on the longitudinal relationship between eating pathology and depression. *The International journal of eating disorders*, 49(5), 439-454. <https://doi.org/10.1002/eat.22506>

- Deykin, E. Y., Levy, J. C., & Wells, V. (1987). Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *American journal of public health*, 77(2), 178–182. <https://doi.org/10.2105/ajph.77.2.178>
- Evrensel, A. & Ceylan, M.E. (2015) Bağırsak Beyin Eksen: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 461-472. <https://doi.org/10.5455/cap.20150128123852>
- Çakır, İ. (2003). Laktobacillus ve Bifidobakterilerde Bazı Probiyotik Özelliklerin Belirlenmesi. (Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara). <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/27855/865.pdf?sequence=1>
- Philips, J. (1910) The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *J Mental Sci*, 56:422-431.
- Evrensel, A., Ünsalver, B. Ö., & Ceylan, M. E. (2020). Immune-Kynurenine Pathways and the Gut Microbiota-Brain Axis in Anxiety Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1191, 155–167. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_10
- Yılmaz, C., & Gökmen, V. (2020). Neuroactive compounds in foods: Occurrence, mechanism and potential health effects. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 128, 108744. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108744>
- Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 13(3), 239–244. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.239>
- Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates, World Health Organization, <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=BF7D1132670961CCC9F1226EA456EF6E?sequence=1>, WHO/MSD/MER/2017.2
- Işık, E., Işık, U. & Taner, Y. (2013). Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara; Ziraat Gurup Matbaacılık.
- Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P. L., Bockstedt, L., Goss, T. F., & Howland, R. H. (2013). The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35(4), 512–522. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.001>
- Doğan, O., Gülmez, H., Ketenoğlu, C., Kılıçkap, Z., Özbek, H. & Akyüz, G. (1995). Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi. Sivas; Dilek Matbaası.
- Aydın, N., Çetin, M., Kurt, E., Savaş, E., Acikel, C., Kılıç, S., Başoğlu, C. & Türkcapar, H. (2013). A report by Turkish Association for Psychopharmacology on the psychotropic drug usage in Turkey and medical, ethical and economical consequences of current applications.

- Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 23, 390-402. <https://doi.org/10.5455/bcp.20131230121254>
- Albert P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women?. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 40(4), 219–221. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5288), 740–743. <https://doi.org/10.1126/science.274.5288.740>
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*, 349(9064), 1498–1504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet (London, England)*, 370(9590), 851–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
- Turkey-en (who.int).
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122, 509–522.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113, 1237–1264.
- Brigitta B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 7–20. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E., & Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9(11), 853–858. <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0238>.
- Nolen, W.A. & Grunze, H. (2015). Long-Term Treatment of Mood Disorders: Follow-Up of Acute Treatment Phase Studies Versus Continuation and Maintenance Phase Studies, and Enriched Versus Non-Enriched Designs. Tohen, M., Bowden, C.L., Nierenberg, A.A., Geddes J.R. (Eds.), *Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders*, (pages 29-47). Academic Press, ISBN 9780124051706.
- <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405170-6.00004-X>
- Yüzbaşıoğlu, D., Avuloğlu-Yılmaz, E. & Ünal, F. (2016). ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE GENOTOKSİSİTE. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 9(1), 17-28. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tubav/issue/21542/231012>
- Bennett, D. A., Jr, Phun, L., Polk, J. F., Voglino, S. A., Zlotnik, V., & Raffa, R. B. (1998). Neuropharmacology of St. John's Wort (*Hypericum*). *The*

- Annals of pharmacotherapy*, 32(11), 1201–1208. <https://doi.org/10.1345/aph.18026>.
- Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008(4), CD000448. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>
- Szegedi, A., Kohnen, R., Dienel, A., & Kieser, M. (2005). Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7490), 503. <https://doi.org/10.1136/bmj.38356.655266.82>
- Ellis, K. A., Stough, C., Vitetta, L., Heinrich, K., & Nathan, P. J. (2001). An investigation into the acute nootropic effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort) in healthy human volunteers. *Behavioural pharmacology*, 12(3), 173–182. <https://doi.org/10.1097/00008877-200105000-00003>
- Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2016). A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy research : PTR*, 30(5), 691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- Nicolussi, S., Drewe, J., Butterweck, V., & Meyer Zu Schwabedissen, H. E. (2020). Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *British journal of pharmacology*, 177(6), 1212–1226. <https://doi.org/10.1111/bph.14936>
- Borrelli, F., & Izzo, A. A. (2009). Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal*, 11(4), 710–727. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9146-8>
- Campbell, L. F., Norcross, J. C., Vasquez, M. J., & Kaslow, N. J. (2013). Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy (Chicago, Ill.)*, 50(1), 98–101. <https://doi.org/10.1037/a0031817>
- Stahl SM. (2000). Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Applications. 2. Baskı, (pages 294-295), New York: Cambridge University Press.
- Wu, H. J., Ivanov, I. I., Darce, J., Hattori, K., Shima, T., Umesaki, Y., Littman, D. R., Benoist, C., & Mathis, D. (2010). Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*, 32(6), 815–827. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.06.001>
- Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. V., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umesaki, Y., Honda, K., & Littman, D. R. (2009). Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139(3), 485–498. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>

- Borre, Y. E., O’Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509–518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Khanna, S., & Tosh, P. K. (2014). A clinician’s primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic proceedings*, 89(1), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011>
- de Vos, W. M., & de Vos, E. A. (2012). Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*, 70 Suppl 1, S45–S56. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x>
- Koyuncu, A., Aydintu, S., Koçak, S., Aydın, C., Demirer, S., Topçu, O., & Kuterdem, E. (2002). Effect of thyroid hormones on stress ulcer formation. *ANZ journal of surgery*, 72(9), 672–675. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02519.x>
- Stockigt, J.R. (1997) Update on the Sick Euthyroid Syndrome. In: Braverman L.E. (eds) Diseases of the Thyroid. Contemporary Endocrinology, vol 2. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2594-0_4
- Wallon, C., Yang, P. C., Keita, A. V., Ericson, A. C., McKay, D. M., Sherman, P. M., Perdue, M. H., & Söderholm, J. D. (2008). Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut*, 57(1), 50–58. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117549>
- Ait-Belgnaoui, A., Han, W., Lamine, F., Eutamene, H., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2006). Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut*, 55(8), 1090–1094. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.084194>
- Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., & Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(3), 744–759. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.026>
- Heim, C., Mletzko, T., Purselle, D., Musselman, D. L., & Nemeroff, C. B. (2008). The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological psychiatry*, 63(4), 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.002>
- Parker, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and behavior*, 43(1), 60–66. [https://doi.org/10.1016/s0018-506x\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00016-8)
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13–25. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)

- Karin, O., Raz, M., Tendler, A., Bar, A., Korem Kohanim, Y., Milo, T., & Alon, U. (2020). A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. *Molecular systems biology*, 16(7), e9510. <https://doi.org/10.15252/msb.20209510>
- Nobis, A., Zalewski, D., & Waszkiewicz, N. (2020). Peripheral Markers of Depression. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3793. <https://doi.org/10.3390/jcm9123793>
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., & Berk, M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of affective disorders*, 141(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 445–452. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
- Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Forns, X., Langohr, K., Solà, R., Vieta, E., & Martín-Santos, R. (2012). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(8), 1128–1138. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07694>
- Filipovic, B. R., & Filipovic, B. F. (2014). Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 20(13), 3552–3563. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3552>
- Al-Sadi, R., Guo, S., Ye, D., Dokladny, K., Alhmoud, T., Ereifej, L., Said, H. M., & Ma, T. Y. (2013). Mechanism of IL-1 β modulation of intestinal epithelial barrier involves p38 kinase and activating transcription factor-2 activation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 190(12), 6596–6606. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201876>
- Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1885–1895. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024>
- Bravo, J. A., Julio-Pieper, M., Forsythe, P., Kunze, W., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2012). Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current opinion in pharmacology*, 12(6), 667–672. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.010>
- Vlainić, J. V., Šuran, J., Vlainić, T., & Vukorep, A. L. (2016). Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Current neuropharmacology*, 14(8), 952–958. <https://doi.org/10.2174/15701519x14666160526120928>

- Bailey, M. T., Lubach, G. R., & Coe, C. L. (2004). Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 38(4), 414–421. <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00009>
- Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, 228, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>
- Bambling, M., Edwards, S. C., Hall, S., & Vitetta, L. (2017). A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*, 25(2), 271–274. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0311-x>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British journal of Nutrition*, 105(5), 755–64. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes*, 2(4), 256–261. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
- Mohammadi, G., Dargahi, L., Naserpour, T., Mirzanejad, Y., Alizadeh, S. A., Peymani, A., & Nassiri-Asl, M. (2019). Probiotic mixture of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 attenuates hippocampal apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 22(3), 317–323. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-00051-3>
- Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European journal of clinical nutrition*, 61(3), 355–361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, behavior, and immunity*, 48, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijer, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 51(8), 810–821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>

- Herman A. (2019). Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders - a review of current research. *Zastosowanie suplementacji probiotykami w profilaktyce i leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych – przegląd dotychczasowych badań. Psychiatria polska*, 53(2), 459–473. <https://doi.org/10.12740/PP/92392>
- Wallace, C., Foster, J. A., Soares, C. N., & Milev, R. V. (2020). The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*, 79(1), 108–116. <https://doi.org/10.1159/000496406>
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., & Dinan, T. G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of psychiatric research*, 43(2), 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009>
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Underwood, M. A., German, J. B., Lebrilla, C. B., & Mills, D. A. (2015). *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatric research*, 77(1-2), 229–235. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.156>
- Chichlowski, M., Shah, N., Wampler, J. L., Wu, S. S., & Vanderhoof, J. A. (2020). *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (*B. infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients*, 12(6), 1581. <https://doi.org/10.3390/nu12061581>
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4), 1179–1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
- Fond, G., Boukouaci, W., Chevalier, G., Regnault, A., Eberl, G., Hamdani, N., Dickerson, F., Macgregor, A., Boyer, L., Dargel, A., Oliveira, J., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2015). The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie-biologie*, 63(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003>

Bölüm 61

EPİGENETİK MEKANİZMALAR İLE KORONAVİRÜS 19 (COVID-19) HASTALIĞININ İLİŞKİSİ

Ahu SOYOCAK¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Ahu SOYOCAK, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ahusoyocak@aydin.edu.tr ORCID: 0000-0003-0999-2774

Giriş

Epigenetik, çevresel ve metabolik faktörlerin neden olduğu kalıtsal fenotipik değişikliklerle ilgili genetik ve genetik olmayan yönleri inceleyen bir bilim alanıdır. Epigenetik mekanizmalar, histon metilasyonu ve asetilasyonu, DNA/RNA metilasyonu, kromatin yeniden modellenmesi ve kodlamayan RNA'lar aracılığıyla gen ifadelerini etkileyebilmektedir. Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), oldukça bulaşıcı ve patojenik bir virüs olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) kaynaklı bir enfeksiyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik mekanizmaların SARS-CoV-2 yaşam döngüsüne birçok yönden katkıda bulunabileceği ve bu nedenle epigenetik düzenlemelerin COVID-19 ile savaşmak için umut verici terapötik hedefler sunabileceği düşünülmektedir.

Epigenetik mekanizmalar

Epigenetik, DNA'nın nükleotid dizisini değiştirmeden, kromatinin yapısal ve aktivasyon durumlarındaki değişikliklerinden kaynaklanan kalıtsal fenotipi inceleyen yaşam bilim alanı olarak tanımlanmıştır (Berger et al., 2009). Son zamanlarda yapılan epigenomik araştırmalar, tüm genomu çeşitli düzeylerde kontrol eden epigenetik mekanizmaların işlevsel olarak yorumlanmasına imkan sağlamaktadır (Strollo & Pozzilli, 2020). Bunun yanında epigenetiğin birçok yaygın hastalığın oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır (Z. Jin & Liu, n.d.). Gelişim sırasında oluşan moleküler epigenetik işaretlerle belirlenen gen ekspresyon kalıplarının insanlarda viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı savunmasızlığa yol açtığı bildirilmektedir (Schäfer & Baric, 2017). Bu da genom stabilizasyonunda ve hücrel homeostazın sürdürülmesinde önemli rolü olan epigenetik değişikliklerin virüs nedenli enfeksiyonların patofizyolojisine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Chlamydas et al., 2021). Gen ifadesinin epigenetik olarak düzenlenmesi, DNA'da metilasyon, RNA'da deaminasyon, kromatin seviyesinde histon ve non-histon proteinlerde meydana gelen asetilasyon, fosforilasyon, ubiquitinasyon ve sumolasyon gibi kimyasal değişikliklere ve kodlamayan RNA'ların işlevine dayanmaktadır (Miller & Grant, 2013; Rajan et al., 2020) (Şekil 1). Bu düzenlemeler, DNA dizisini değiştirmeden gen lokusunun işlevini değiştirerek genotip ve fenotip arasında köprü oluşturmaktadır (Chlamydas et al., 2021).

DNA metilasyonu, metil gruplarının DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) tarafından DNA'nın sitozin halkasının C-5 konumuna eklendiği kalıtsal epigenetik süreci ifade etmektedir. DNA metiltransferaz ailesi, DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L olmak üzere

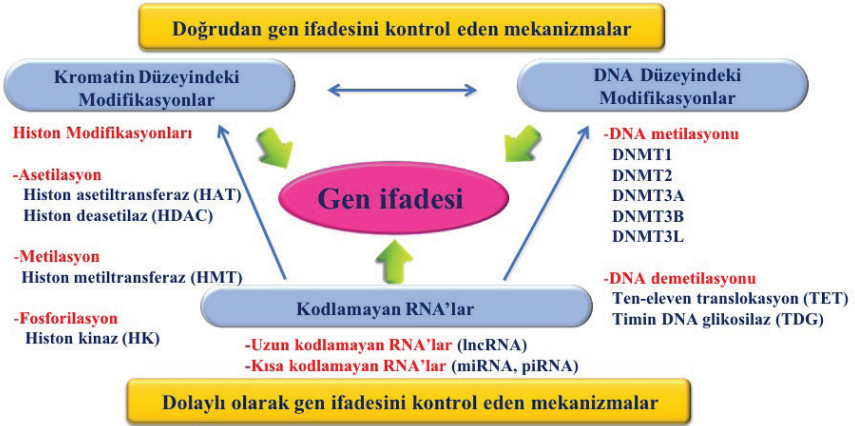
beş üyeden oluşmaktadır. DNMT1, hemi-metillenmiş DNA üzerinde etki etmekte ve replikasyon işlemi sırasında önemli bir rol oynamaktadır. Buna karşılık, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L metillenmemiş CpG dinükleotidleri üzerinde işlev görmektedir ve gelişim sırasında de novo metilasyonlara aracılık etmektedir (Chlamydas et al., 2021; B. Jin et al., 2011). DNA metiltransferaz enzimlerinin yanında, DNA demetilaz Ten-Eleven Translokasyon (TET) ve Timin DNA Glikosilaz (TDG) proteinleri de DNA metilasyonu/ demetilasyon sürecini düzenlemektedir. DNA metilasyonu, hücre gelişimi ve yaşlanma sürecini büyük ölçüde etkilemekte, genomik imprinting, X inaktivasyonunda ve tekrarlanan elementlerin ve transpozonların ifadesinin susturulmasında anahtar bir rol oynamakta ve genomik stabilizeyi sağlamaktadır (Atlante et al., 2020; Chlamydas et al., 2021; B. Jin et al., 2011).

Hücre çekirdeğinde yer alan DNA'nın histon proteinleriyle paketlenmesi sonucu kromatin yapısı oluşmaktadır. Kromatinin yapısal birimi olan nükelozom, DNA ile histon (dimerik H3-H4, dimerik H2A-H2B, H1) oktamerlerinin birleşmesiyle meydana gelmektedir. Histona özgü kimyasal değişimler gen ifadesi için histon oktamerlerini saran DNA'ya erişimi düzenlemektedir. Kromatinin yeniden şekillenmesi, farklı kromatin yoğunlaşma seviyelerine neden olan geri dönüşümlü histon ve DNA modifikasyonlarını içeren epigenetik düzenlemeler ile gerçekleşmektedir. Histonlarda post-translasyonel modifikasyonlar, yaygın olarak H3 ve H4 proteinlerinin N-uç kısmında, farklı amino asit kalıntıları üzerinde metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon olarak meydana gelmektedir (Bannister & Kouzarides, 2011; Chlamydas et al., 2021; Luger et al., 1997; Orphanides & Reinberg, 2002). Bu modifikasyonlar histon asetiltransferaz (HAT), deasetilaz (HDAC), metiltransferaz (HMT) ve kinaz (HK) enzimleri aracılığıyla düzenlenmekte ve tümü doğrudan yapısal kromatin bileşenleri üzerinde etkili olmaktadır (Atlante et al., 2020). Bu post-translasyonel modifikasyonların aynı ve/veya farklı nükleozomlardaki kombinasyonu ve sinerjisi, kromatinin erişilebilirliğini ve transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını etkilemektedir (Bannister & Kouzarides, 2011; Chlamydas et al., 2021; Luger et al., 1997; Orphanides & Reinberg, 2002).

Kromatin, DNA ve histon proteinlerini doğrudan etkileyen bu epigenetik düzenlemelerin yanında, genomun protein kodlama potansiyeline sahip olmayan kısmı olarak tanımlanan kodlamayan RNA'lar da dolaylı olarak epigenetik süreçleri etkilemektedir (Atlante et al., 2020; Beermann et al., 2016). Kodlamayan RNA'lar genleri/transkriptleri farklı yollarla susturarak veya aktive ederek transkripsiyon sonrasında gen ekspresyon düzenlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kodlamayan RNA'ların hücre davranışlarını düzenleyebildiği ve hücreler arası haberciler olarak da görev aldığı gösterilmiştir (Atlante et al., 2020; De Majo & Calore, 2018).

Gen düzenlenmesinde ve RNA alanında yapılan araştırmalar, RNA seviyesinde, gen transkripsiyonunda, translasyonel verimlilikte ve RNA stabilitesinde meydana gelen kimyasal modifikasyonların rolünü ortaya çıkarmaktadır. Nükleik asit dizileme ve kütle spektrometrisindeki yeni teknolojiler, bilim insanlarının bu modifikasyonları yüksek çözünürlüklü ve hassas bir şekilde incelemesini sağlamaktadır (Roundtree et al., 2017; Schubert, 2019). Günümüzde, farklı organizmalar ve dokularda, RNA interferans gibi temel moleküler mekanizmalara dahil olan 160'tan fazla modifikasyon tanımlanmıştır (Shelton et al., 2016). Bu değişiklikler yoğun olarak kanser alanında yapılan çalışmalar sayesinde belirlenmiş, yeni ilaç hedefleme ve geliştirme için kullanılabilecek ideal adaylar olarak gösterilmiştir (Barbieri & Kouzarides, 2020; Chlamydas et al., 2021). Haritalanmış modifikasyonlardan bazıları, tamamen yeni bir RNA-epigenetik veya epitranskriptomik alanının aydınlatılmasını destekleyen dinamik modeller ve dokuya özgü dağılımlar göstermiştir (Chlamydas et al., 2021). Transkriptomik ve epitranskriptomik analizlerin, virüslerin yapılarını ve işlevlerini belirlemek için büyük bir öneme sahip olduğu, konakçı enfeksiyonuyla ilgili önemli bilgilere ulaşılmasını sağladığı belirlenmiştir (Chlamydas et al., 2021).

Epigenetik Mekanizmalar



Şekil 1. Epigenetik mekanizmalar doğrudan ya da dolaylı olarak gen ifadesini düzenler

Epigenetik mekanizmalar ve virüsler

Epigenetik düzenlemelerin patofizyolojik süreçlerdeki değişimlerinin belirlenmesi yeni tedavilerin geliştirilmesi için oldukça umut verici görünmektedir. Yine viral kaynaklı enfeksiyonlara konakçının oluşturduğu bağışıklık yanıtta meydana gelen epigenetik değişimler yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesini sağlamaktadır (Smale et al., 2014). Korona ve influenza virüs ailesine ait virüslerin çoğunun konakçı genetik dizisini

değiştiremediği ancak epigenomunu değiştirdiği bildirilmektedir. Yapılan son araştırmalar virüslerin, enfeksiyon oluşturmak, yayılmak ve konakçıda kalıcı olarak kalmak için epigenetik mekanizmaları nasıl kullandıklarını belirlemeyi hedeflemektedir (Lieberman, 2016). Ayrıca, son teknolojik gelişmeler sayesinde, epigenetik düzenlemeleri genom ölçeğinde değerlendirmek mümkün olmaktadır. Birkaç virüs ailesinin bir dizi epigenetik mekanizma kullanarak bağışıklık sistemini uyardığı belirlenmiş ve SARS CoV-2'nin de aynı stratejiyi kullanabileceği gösterilmiştir (Atlante et al., 2020).

Koronavirüsler (CoV) ve SARS-CoV-2

Koronavirüsler (CoV), Nidovirales takımı Coronaviridae ailesinde yer almaktadır. Bu ailenin alt ailesi Coronavirinae içerisinde, alfa (α) koronavirüs, beta (β) koronavirüs, gamma (γ) koronavirüs ve delta (δ) koronavirüs olmak üzere dört cins bulunmaktadır. Bunlardan alfa ve beta koronavirüslerin insanı enfekte ettiği bilinmektedir. β -CoV'ler, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve orta doğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome = MERS) olmak üzere iki viral pnömoni salgınına yol açmıştır. SARS-CoV 2002 yılında ilk olarak Çin'de başlamış daha sonra dünya çapında hızla yayılarak yüzlerce ölüme neden olmuştur (Graham et al., 2013). MERS-CoV 2012 yılında ilk olarak Suudi Arabistan'da bildirilmiş, daha sonra diğer ülkelere yayılmıştır (Zumla et al., 2015).

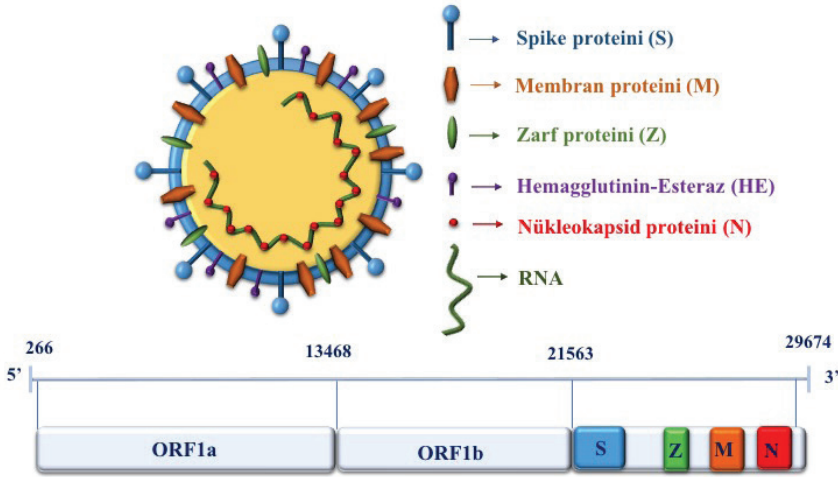
Son olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk kez ortaya çıkan ve dünya çapında hızla yayılan SARS-CoV-2 virüsü COVID-19 hastalığına neden olarak ciddi solunum yetmezliği sebebiyle binlerce ölüme yol açmıştır (Chen et al., 2020; Zhou et al., 2020). Zhou ve arkadaşları, bu yeni koronavirüse ait nükleik asit dizisini hastaların bronko-alveolar lavaj sıvı örneklerinde yeni nesil dizileme teknolojisi kullanarak tanımlamışlardır (Zhou et al., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), SARS-CoV-2/COVID-19 hastalığı salgınını uluslararası öneme sahip acil bir halk sağlığı durumu olarak ilan etmiştir (Whitworth, 2020). DSÖ, bu bölümün yazıldığı 02 Mayıs 2021 tarihine kadar dünya çapında 151.803.822 doğrulanmış vaka ve 3.186.538 ölüm olduğunu bildirmiştir. 29 Nisan 2021 tarihi itibarıyla toplam 1.011.457.859 aşı dozu uygulanmıştır (WHO, n.d.-a).

DSÖ'nün 25 Nisan 2021 tarihinde yayınladığı rapora göre, yeni COVID-19 vakalarının küresel olarak art arda dokuzuncu haftada arttığı ve yaklaşık 5,7 milyon yeni vakanın görüldüğü bildirilmiştir. Bu rapora göre bugüne kadar kayıt edilen en yüksek vaka artış sayısına ulaşılmıştır. Yeni ölüm sayılarının da art arda altıncı haftada artarak, 87.000'den fazla yeni ölüm olduğu rapor edilmiştir. Rapora göre, Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik bölgeleri dışında tüm bölgelerde vaka insidansında düşüşler bildirmektedir.

Güneydoğu Asya bölgesinde, art arda üçüncü haftanın sonunda hem vaka hem de ölüm sayılarında en yüksek göreceli artışa ulaşılmıştır. Hindistan bölgesel yükselme eğiliminde olup gelen vakaların büyük çoğunluğuna sahip olarak küresel vakaların % 38'ini oluşturmaktadır. Benzer şekilde, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz hariç diğer bölgelerden yeni ölüm sayılarında düşüşler olduğu bildirilmiştir. Yeni vakaların Hindistan (212663 yeni vaka; % 52 artış), Amerika Birleşik Devletleri (406001 yeni vaka;% 15 azalma), Brezilya (404623 yeni vaka;% 12 azalma), Türkiye (378 771 yeni vaka;% 9 azalma) ve Fransa (211 674 yeni vaka;% 9 azalma) ülkelerinde en yüksek sayıda görüldüğü rapor edilmiştir (WHO, n.d.-b).

Koronavirüsler 65-125 nm çapa sahiptir. Kalıtım materyalleri 26 ile 32 kb uzunluğunda tek sarmallı, pozitif polariteli bir RNA molekülüdür (Shereen et al., 2020). Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip olduğu için replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlıdır (Kandeel et al., 2020; Schäfer & Baric, 2017). Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Virüslerin yüzeyinde bulunan yapısal proteinler büyük çıkıntılar oluşturur ve koronavirüslere taca sahipmiş gibi bir görünüm verir. Bu nedenle adları Latince'de taç anlamına gelen 'korona' terimininden gelmektedir (Atlante et al., 2020; F. Li, 2016; Shereen et al., 2020).

Koronavirüsler, 10 açık okuma çerçevesi halinde düzenlenmiş RNA virüsleri olup, viral genomun 5 ' bölgesi, açık okuma çerçevesi 1a (open reading frame 1a, ORF1a) ve açık okuma çerçevesi 1b (open reading frame 1b, ORF1b)'yi kodlamaktadır. ORF1a ve ORF1b tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve bu bölgelerden 16 adet yapısal olmayan protein kodlanmaktadır. (Kandeel et al., 2020; Schäfer & Baric, 2017). Genomun kalan üçte birlik kısmında yer alan ORF'lerde, spike (başak) (S), membran (M), zarf (envelope) (Z) ve nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere dört adet yapısal protein kodlanmaktadır (Şekil 2) (Tablo 1) (Kandeel et al., 2020).



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin şematik yapısı. SARS-CoV-2'nin 29,674 nükleotid baz çiftli tek sarmallı RNA viral genomu, açık okuma çerçevesi 1a (open reading frame 1a, ORF1a), açık okuma çerçevesi 1b (open reading frame 1b, ORF1b), spike (başak) glikoproteini, zarf, membran ve nükleokapsid proteinlerini kodlar.

Spike (başak) proteini, viral zarfın üzerinde çıkıntılar halinde bulunan, virüsün reseptöre bağlanmasından ve hücre membran füzyonundan sorumlu bir glikoproteindir. S proteini, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşmaktadır. S1 protein alt birimi konak hücre reseptörüne bağlamayı sağlarken, S2 protein alt birimi hücre membran füzyonundan sorumludur (Fehr & Perlman, 2015; Guo et al., 2020; Hulswit et al., 2016; Sen et al., 2021; Walls et al., 2020).

M proteini, yeni virüs parçacıklarının bir araya gelmesi için gereklidir. Viral zarfa katkıda bulunur ve virüsleri nükleokapside bağlanmalarını takiben bir araya getiren protein-protein etkileşimlerinin çoğundan sorumludur. Nükleokapsid proteininin stabilizasyonu, nükleokapsid-RNA kompleks oluşumunu ve devamını sağlar. Virüs salınımı ve viryonların şekillenmesinde görev yapar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesi bu proteinle gerçekleşir. Interferon beta (IFN-beta) yolağının Toll-like reseptör aracılığıyla aktive edilmesini sağlar (Astuti, 2020; Bianchi et al., 2020; Fehr & Perlman, 2015; Sen et al., 2021; Wang et al., 2020).

Z proteini, viral zarfı oluşturan integral membran proteinidir. Viryonların birleşmesine yardımcı olur, iyon kanallarını oluşturur ve virüs salınımı sağlar. Önemli bir virülans faktör olan Z proteini virüsün tomucuklanarak hücreden ayrılmasını sağlar. Z proteini virüste bulunmadığında konakta viral yükün daha az olduğu belirlenmiştir (Astuti, 2020; Bianchi et al., 2020; Fehr & Perlman, 2015; Neuman et al., 2011; Sen et al., 2021).

N proteini, genom replikasyonunda rol oynar ve ribonükleoproteini oluşturmak için viral RNA ile etkileşime girer. Virüs salınımı ve viryonların

şekillenmesinde görev yapar. İnterferon antagonisti gibi davrandığı için konağın immün sistemi tarafından yok edilmesi engellenir (Astuti, 2020; Fehr & Perlman, 2015; Risco et al., 1996; Sen et al., 2021).

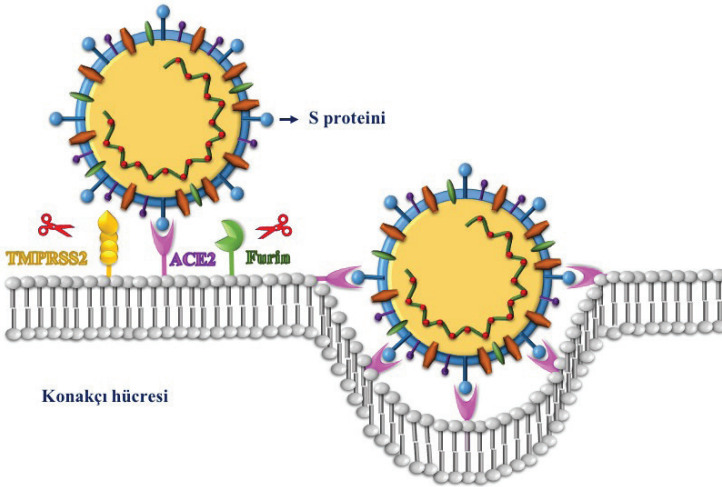
Hemaglütinin esteraz proteini viral zarf üzerinde ve beta koronavirüs yapısında yer alan bir proteindir. Virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar (Sen et al., 2021).

Tablo 1. SARS-CoV-2 yapısal proteinleri

Yapısal Protein	Özellikleri ve işlevleri	Kaynak
S proteini	S1 ve S2 alt birimlerine sahiptir. S1 başak oluşturur, reseptör bağlanma alanı (RBD) içerir. S2, kökten viral zarfa tutunur, proteaz aktivasyonu üzerine füzyonu tetikler. S, konakçı reseptör ACE2 ile bağlanır	(Fehr & Perlman, 2015; Guo et al., 2020; Hulswit et al., 2016; Sen et al., 2021; Walls et al., 2020)
M protein	Viral zarfa katkıda bulunur ve virüsleri nükleokapside bağlanmalarını takiben bir araya getiren protein-protein etkileşimlerinin çoğundan sorumludur. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması Virüs salınımı Viryonun şekillenmesi	(Astuti, 2020; Bianchi et al., 2020; Fehr & Perlman, 2015; Sen et al., 2021; Wang et al., 2020)
Z proteini	Viral zarf oluşturan integral membran proteini Virüs salınımı Viral parçalarının biraraya getirilmesi	(Astuti, 2020; Bianchi et al., 2020; Fehr & Perlman, 2015; Neuman et al., 2011; Sen et al., 2021)
N proteini	N proteininin birden çok kopyası, viral zarf içinde nükleokapsidi oluşturmak için sürekli bir dizi üzerinde boncuklar şeklinde RNA genomuna bağlanır. Virüs salınımı Viryonun şekillenmesi	(Astuti, 2020; Fehr & Perlman, 2015; Risco et al., 1996; Sen et al., 2021)
HE proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma	(Sen et al., 2021)

Viral tropizm, belirli bir virüsün belirli bir hücreyi (hücrel tropizm), dokuyu (doku tropizmi) veya konakçı türünü (konakçı tropizmi) enfekte etme yeteneğidir. Yarasa kaynaklı CoV'lerden insan tropik spike (başak) (S) proteinlerine sahip olanlar insan sağlığı için en tehdit edici olanlardır. S proteini, insan akciğerlerinin içinde, reseptörler ve proteazlarla etkileşime girerek, virüs-hücre membran füzyonuna ve dolayısıyla enfeksiyona yol açan önemli bir protein konformasyonel düzenlemesine neden olmaktadır (Qing & Gallagher, 2020).

SARS-CoV-2 yüzeyinde yer alan S proteinin insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir (Wang et al., 2020). ACE2 reseptörü, vasküler endotelial, akciğer, böbrek, ince bağırsak epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve testiste yüksek oranda eksprese edilmektedir (Letko et al., 2020; Yan et al., 2020). S proteinin ACE2 ile bağlanmasının ardından, virüs endozomlar veya S proteinin kesilmesiyle hücre içine girer. Bu süreçte, transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve furin gibi konakçı hücre proteazları rol oynar (Şekil 3). CoV genomu konakçı hücrenin içinde viral RNA polimeraz kullanılarak sitoplazmada kopyalanırken, konakçı ribozom mekanizması da protein sentezi için kullanılır. Daha sonra, konakçı endoplazmik retikulum-Golgi ara kompleksinde (ERGIC) tam bir viral partikülü olan viryonlar birleştirilir ve olgun virüsler, veziküllerin içine paketlenerek konakçı hücreler tarafından salgılanır (Hoffmann et al., 2020).



Şekil 3. SARS-CoV-2'nin konakçı hücreye girişi ve hücre proteazlarının şematik sunumu.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve tedavisindeki epigenetik yaklaşımlar

Son yıllarda yapılan epigenetik araştırmalar hız kazanmış, kalıtlılabilirlik işlevleri, hafıza mekanizmaları ve gelişimsel biyoloji hakkında birçok yeni bilgi sunmuştur. İnsan epigenomuna yönelik çalışmalar, onkoloji, immünoloji ve bulaşıcı hastalık alanlarıyla daha çok ilgilenmeye başlamıştır (Atlante et al., 2020; Portela & Esteller, 2010). Bununla birlikte epigenetik araştırmalar, DNA ve RNA virüslerinin, konakçı metabolizmasını ve gen ekspresyonunu değiştirerek, replikasyon ve yayılma için uygun bir ortam oluşturduğunu aynı zamanda konakçı epigenomunun düzenlenmesini antagonize eden fonksiyonlar geliştirdiğini göstermektedir (Busslinger & Tarakhovsky, 2014; Vavougiou, 2020). Ayrıca, konakçı epigenomunda yaşa bağlı değişikliklerin, adaptif immün yanıt dahil viral savunmaları etkile-

yerek immün hücre kompozisyonunu ve fonksiyonunu tehlikeye atabileceği bildirmiştir (Mueller et al., 2020; Salimi & Hamlyn, 2020). MERS-CoV ve SARS-CoV-1 gibi koronavirüslerin, konakçı antijen sunumunu antagonize ederek veya IFN yanıt genlerini aktive ederek epigenetik değişikliklere aracılık ettiği bilinmektedir (Menachery et al., 2014, 2018). Virolojik, transkriptomik ve proteomik verilerin kombinasyonu kullanılarak, başarılı bir viral enfeksiyon ve replikasyonu sağlamak için CoV'lerin IFN ile uyarılmış gen (ISG) yanıtını değiştirebileceği gösterilmiştir. ISG ekspresyonunun, kısmen IFN indüksiyonunun yokluğuna ve gecikmesine bağlı olarak, enfekte insan solunum hücresinde hem SARS-CoV hem de MERS-CoV tarafından art arda geciktirildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu gecikmeden sonra, histon proteinlerindeki (H3K4me3, H3K27me3) metilasyon değişikliklerinin SARS-CoV'de ISG indüksiyonuna, MERS-CoV'de ISG inhibisyonuna yol açtığı gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, MERS-CoV ortamındaki bu viral antagonistik yaklaşımın influenza A virüsü ile benzer şekilde olduğu belirlenmiştir (Menachery et al., 2014). Buna paralel olarak, hem MERS-CoV hem de influenza A virüsünün, histon modifikasyonu yerine DNA metilasyonu yoluyla IFN γ ile ilişkili antijen sunan gen ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (Menachery et al., 2018). Bu çalışmalar, sınırlı olmasına rağmen, çoklu epigenetik modifikasyonların, konakçı bağışıklığının viral kaynaklı modülasyonunda yer aldığını ve iki farklı viral ajanın kullandığı ortak moleküler yaklaşımlar olabileceğini göstermektedir.

Enfeksiyon öncesinde, anında ve sonrasında, bağışıklık hücrelerinin ve diğer kan hücrelerinin DNA metilasyon yaşının değerlendirilmesinin, yaşlı epigenomun hastalık şiddetini nasıl etkilediğini ve virüsün yaşlı epigenomu nasıl değiştirdiğini açıklamaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Mueller et al., 2020). Yaşlıların SARS-CoV-2'ye karşı savunmasızlığının, epigenomun viral giriş üzerindeki etkisiyle de ilgili olabileceği önerilmektedir (Holt et al., 2020). Bu süreç, hücre yüzeyinde viral S glikoprotein reseptörü, ACE2 proteini (Hoffmann et al., 2020) ve bir ko-reseptör olan dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) (Vankadari & Wilce, 2020) arasındaki fiziksel etkileşimle başlamaktadır. Bu nedenle bu proteinlerin epigenetik düzenlenmesinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Günümüzde henüz COVID-19 enfeksiyonuna karşı spesifik bir antiviral ilaç bulunmamaktadır ve aşılar hala gelişme aşamasındadır. Yine de birçok potansiyel terapötik yaklaşım araştırılmaktadır ve patojene karşı maruziyet öncesi ve sonrası tedaviler geliştirmek, COVID-19 hastalığına karşı etkili aşıları ve güvenli ilaçları belirlemek üzere acilen daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. İlk olarak geniş ölçüde nötralize edici antikorları veya virüse özgü T hücre yanıtlarını ortaya çıkarabilen, korunmuş epitoplara sahip SARS-CoV-2 S bazlı aşılarının geliştirilmesi, SARS-CoV-2'nin konağa girişini ve çoğalmasını engellemeye yönelik güvenli ve etkili ilaçların tanımlanması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

COVID-19 tedavisi için aralarında birkaç antiviral ilacında yer aldığı pek çok strateji halen aktif olarak araştırılmaktadır (El Baba & Herbein, 2020; Gordon et al., 2020; G. Li & De Clercq, 2020; L. Zhang & Liu, 2020). Epigenetik araştırmalar, viral kromatin modifikasyon mekanizmalarının ve konak-virüs etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecektir. Klinik deneyler, FDA onaylı epigenetik hedefli maddeler ve epigenetik ve antiviral ilaçların kombinasyon terapisi şu anda viral replikasyon bozukluğu ve konakçı immün tepkisinin kontrolü için yararlı ve faydalı olarak kabul edilmektedir (El Baba & Herbein, 2020). Antivirallerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin, epigenetik regülasyondan da etkilenebilmesi SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde epigenetik düzenlemelerin önemini vurgulamaktadır (Paniri et al., 2020).

Son zamanlarda, El Baba ve arkadaşları, koronavirüs enfeksiyonlarında yer alan birkaç epigenetik mekanizmayı analiz ederek terapötik olarak hedeflenebilecek bazı önemli epigenetik belirteçleri belirlemişlerdir (El Baba & Herbein, 2020). Viral transkripsiyon, replikasyon ve olgunlaşma süreçlerinde yer alan yapısal olmayan proteinlerin çoğu farklı HDAC sınıfı üyesi tarafından düzenlenmektedir. Bu da vorinostat veya suberanilohidroksamik asit (SAHA) gibi HDAC inhibitörlerinin antiviraller ile birlikte kullanılabilirliği fikrini akla getirmektedir (Cole et al., 2016; Nehme et al., 2019).

Çalışmalar SARS-CoV-2 yüzeyinde yer alan S proteinin bağlandığı ACE2 reseptör gen ekspresyonunun DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları ile düzenlendiğini göstermektedir. Esansiyel hipertansiyonu olan 96 hastada yapılan bir araştırmada ACE 2 promotörünün beş genomik lokusundaki DNA metilasyon profilleri karşılaştırıldığında metilasyon modellerinde lokus temelli ve cinsiyete dayalı farklılıklar olduğu bulunmuştur (Fan et al., 2017). Bir genin promoter bölgesindeki CpG adacıklarında görülen DNA metilasyonunun gen transkripsiyonunu baskıladığı, yani yüksek seviyelerde meydana gelen CpG DNA metilasyonunun düşük seviyelerde gen ekspresyonuna yol açtığı bilinmektedir. (Deaton & Bird, 2011). Bunun yanında promoter bölgedeki CpG adacıklarında meydana gelen düşük seviye metilasyonda yüksek gen ekspresyonu ile ilişkilidir. ACE2 geninin promoter bölgesindeki metilasyonun bağırsak, karaciğer, pankreas, beyin dokularına göre akciğer epitelinde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Sen et al., 2021). Ayrıca, akciğer dokusundaki ACE2 gen ekspresyon yüksekliğinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Leung et al., 2020; Pinto et al., 2020). ACE2 geninin hipometilasyonu ile COVID-19 hastalığına duyarlılığın ilgili olduğu belirlenmiştir (Pruimboom, 2020). COVID-19'a daha savunmasız olan kanser hastalarında da ACE2 lokusundaki DNA metilasyonunun rol oynayabileceği bildirilmektedir (Curigliano, 2020; Indini et al., 2020; Kuderer et al., 2020). Kanser veri tabanları incelendiğinde, ACE2 geninin promoter bölgesinin hipometile olduğu, kolon, böbrek, pankreas, rektum, akciğer ve mide kanserlerinde

ACE2 mRNA seviyesinin arttığı belirlenmiştir (Chai et al., 2020).

DNA metilasyonuna ek olarak, histon modifikasyonları da ACE2 geninin epigenetik olarak düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Post-translasyonel modifikasyonlar, histonların amino uçları üzerindeki amino asit kalıntılarındaki meydana gelmektedir (Ramakrishnan, 1997). Histon modifikasyonları, kromatin yapısını açarak transkripsiyon faktörlerinin gene kolay ulaşmasını ve transkripsiyonun kolaylaşmasını veya kromatin yapısını yoğunlaştırarak transkripsiyon faktörlerinin gene erişiminin engellenmesini ve transkripsiyonun baskılanmasına neden olmaktadır. Bu baskılayıcı faktörlerden birisi de histon metil transferaz EZH2 tarafından katalize edilen H3K27me3 proteini- dir. Fonksiyonel EZH2 proteinin yokluğunda, H3K27me3 seviyesinin azaldığı ve fare germ hücre hattında ACE2 gen ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir (Y. Li et al., 2020). ACE2 genin insan embriyonik kök hücrelerinde EZH2 tarafından baskılanmasına sağladığı katkı hakkında elde edilecek daha fazla bilginin devam eden anti-COVID-19 klinik çalışmalarına fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Y. Li et al., 2020).

Epigenetik modifikasyonlardan sorumlu DNMT1, histon asetiltransferaz 1 (HAT1), histon deasetilaz 2 (HDAC2) ve lizin demetilaz 5B (KDM5B) gibi epigenetik enzimlerin, konakçı bağışıklık tepkisinin kontrolünü sağlamak için potansiyel hedef olarak görülmektedir (Chai et al., 2020; Chlamydas et al., 2021). Bu nedenle DNMT1 inhibitörlerinin (azasitidin), HAT1 inhibitörlerinin (anakardik asit) ve HDAC2 inhibitörlerinin (valproik asit) CoV enfeksiyonlarına karşı kullanılabilirliği düşünülmektedir (Dekker et al., 2014; Gordon et al., 2020; G. Li & De Clercq, 2020). Dahası, virüslerin konakçı epigenetik mekanizmayı etkilediği düşünülerek, kanser tedavilerinde halihazırda kullanılan epigenetik ilaçların antiviral aktiviteleri ve inflamatuvar yanıtındaki rollerinin belirlenmesi önem kazanmıştır (El Baba & Herbein, 2020; van Dam et al., 2020).

Araştırmalar COVID-19 ölümlerinin arkasında kontrolsüz inflamasyon belirteçleri üretimi ile karakterize edilen sitokin fırtınası olduğunu göstermektedir. Nükleosit bazlı bir DNMT inhibitörü olan desitabin veya 5-aza-2-deoksisitidin (5-azadC), makrofajlarda DNA metilasyonunu inhibe etmek için yaygın olarak kullanılır; böylelikle inflamasyonu ve IFN yanıtını baskıladığı bilinmektedir. Bu nedenle desitabin COVID-19 Pnömoni-ARDS Tedavisi için bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir (CTI: NCT04482621) (El Baba & Herbein, 2020).

Spesifik IFN ile uyarılan genlerde histon proteini H3K27me3, transkripsiyon baskılanmasına aracılık eden polikomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin de bir hedef olarak düşünülebileceği önerilmektedir. PRC2'nin farmakolojik inhibitörleri kanser tedavisi için ileri klinik çalışma aşamasında olup COVID-19 hastalarını tedavi etmek için de kullanılabilircek adaylar arasında görülmektedir (Ayaz & Crea, 2020).

RNA tabanlı ilaçlar, viral enfeksiyonları tedavi etmek için araştırılması gereken diğer epigenetik araçlar arasında yer almaktadır (Levanova & Poranen, 2018; Wu & Chan, 2006). SARS-CoV genomunda viral RNA replikasyonu ve transkripsiyonu için 5'URT bölgesinin gerekli olduğu ve enfeksiyonu tedavi etmek için yeni terapötik moleküller için hedef olabileceği bildirilmiştir (Baldassarre et al., 2020). Kodlamayan RNA grupları, viral genomun 5'URT bölgesini veya S protein kodlayan bölgeyi hedefleyerek potansiyel terapötik geliştirilebilir ve COVID-19'un hem önlenmesi hem de tedavisi mümkün olabilir (Baldassarre et al., 2020; Y. Zhang et al., 2004; Zheng et al., 2004). Hepatit C virüsünün tedavisi için kullanılacak deneysel ilaç miravirsen gibi antisens oligonükleotidlerin tasarımı, enfeksiyon sürecindeki miRNA'ları düzenleyerek, viral replikasyonu inhibe etmek için kullanılabilir gibi görünmektedir (Janssen et al., 2013). Bu çalışmalar, RNA bazlı ilaçların optimize edilebileceğini ve SARS-CoV-2 replikasyonuna ve transkripsiyonuna müdahale etmek için kullanılabileceğini göstermektedir.

Bazı doğal bileşenlerin ve vitaminlerin de epigenetik mekanizmaları düzenleyerek COVID-19 hastalarında bağışıklığı artırmaya ve inflamatuvar yanıtı azaltmaya katkı sağlayabileceği önerilmektedir (Fang et al., 2020; Singh, 2020; Vyas et al., 2020). ACE2 ekspresyonunu ve sitokin fırtınasını baskılamadaki olası rolleri nedeniyle vitamin D ve quercetin kullanımının SARS-Cov-2 şiddetinin azaltılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Pruimboom, 2020; Vyas et al., 2020). ACE2 geninin epigenetik susturulmasına neden olabilecek DNA metiltransferaz inhibitörü kurkumin, 8-hidroksikinolonlar ve sülforafan gibi bazı doğal bileşiklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı önleyici bir potansiyel sergilediği bildirilmiştir (Chlamydas et al., 2021; Pruijboom, 2020). Klinik çalışmalar, kurkumin, çinko ve çinko-iyonoforların viral enfeksiyonlara karşı antiviral aktivite potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu gıda takviyelerinin önemli bireysel bağışıklık desteği sağlayarak, SARS-COV-2'nin RNA replikasyonunun inhibisyonu ve virüsün hücreye girişinin önlenmesi ile COVID-19 tedavisinde tamamlayıcı güç olarak kullanılabileceği önerilmektedir (Celik et al., 2020).

Sonuç

Epigenetik değişiklikler, koronavirüs hastalığı komplikasyonlarının başlangıcında önemli bir rol oynayabilir. Birçok terapötik yaklaşım üzerinde çalışılsa da epigenetik ilaçlar dahil olmak üzere etkili aşı veya daha güvenli kemoterapötik ilaçları belirlemek, bu viral salgınla başa çıkmak ve COVID-19'a karşı maruziyet öncesi ve sonrası profilaksi geliştirmek için acil olarak bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Astuti, I. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407–412.
- Atlante, S., Mongelli, A., Barbi, V., Martelli, F., Farsetti, A., & Gaetano, C. (2020). The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 1–12.
- Ayaz, S., & Crea, F. (2020). Targeting SARS-CoV-2 using polycomb inhibitors as antiviral agents. *Future Medicine*.
- Baldassarre, A., Paolini, A., Bruno, S. P., Felli, C., Tozzi, A. E., & Masotti, A. (2020). Potential use of noncoding RNAs and innovative therapeutic strategies to target the 5'UTR of SARS-CoV-2. *Epigenomics*, 12(15), 1349–1361.
- Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, 21(3), 381–395.
- Barbieri, I., & Kouzarides, T. (2020). Role of RNA modifications in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 20(6), 303–322.
- Beermann, J., Piccoli, M.-T., Viereck, J., & Thum, T. (2016). Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. *Physiological Reviews*.
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*, 23(7), 781–783.
- Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., & Pascarella, S. (2020). Sars-CoV-2 envelope and membrane proteins: structural differences linked to virus characteristics? *BioMed Research International*, 2020.
- Busslinger, M., & Tarakhovsky, A. (2014). Epigenetic control of immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(6), a019307.
- Celik, C., Gencay, A., & Ocsoy, I. (2020). Can food and food supplements be deployed in the fight against the COVID 19 pandemic? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 129801.
- Chai, P., Yu, J., Ge, S., Jia, R., & Fan, X. (2020). Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 1–5.
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–423.
- Chlamydas, S., Papavassiliou, A. G., & Piperi, C. (2021). Epigenetic mechanisms regulating COVID-19 infection. *Epigenetics*, 16(3), 263–270.
- Cole, J., Morris, P., Dickman, M. J., & Dockrell, D. H. (2016). The therapeutic potential of epigenetic manipulation during infectious diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 167, 85–99.

- Curigliano, G. (2020). Cancer patients and risk of mortality for COVID-19. *Cancer Cell*, 38(2), 161–163.
- De Majo, F., & Calore, M. (2018). Chromatin remodelling and epigenetic state regulation by non-coding RNAs in the diseased heart. *Non-Coding RNA Research*, 3(1), 20–28.
- Deaton, A. M., & Bird, A. (2011). CpG islands and the regulation of transcription. *Genes & Development*, 25(10), 1010–1022.
- Dekker, F. J., van den Bosch, T., & Martin, N. I. (2014). Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. *Drug Discovery Today*, 19(5), 654–660.
- El Baba, R., & Herbein, G. (2020). Management of epigenomic networks entailed in coronavirus infections and COVID-19. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 1–12.
- Fan, R., Mao, S., Gu, T., Zhong, F., Gong, M., Hao, L., Yin, F., Dong, C., & Zhang, L. (2017). Preliminary analysis of the association between methylation of the ACE2 promoter and essential hypertension. *Molecular Medicine Reports*, 15(6), 3905–3911.
- Fang, Y., Yang, C., Yu, Z., Li, X., Mu, Q., Liao, G., & Yu, B. (2020). Natural products as LSD1 inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*, 1–23.
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., O’Meara, M. J., Rezelj, V. V, Guo, J. Z., & Swaney, D. L. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583(7816), 459–468.
- Graham, R. L., Donaldson, E. F., & Baric, R. S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 11(12), 836–848.
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1–10.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., & Nitsche, A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.
- Holt, N. R., Neumann, J. T., McNeil, J. J., Cheng, A. C., Unit, H. E., & Prahan, V. (2020). Implications of COVID-19 in an ageing population. *Med J Aust*, 382, 2081–2090.
- Hulswit, R. J. G., De Haan, C. A. M., & Bosch, B.-J. (2016). Coronavirus spike protein and tropism changes. *Advances in Virus Research*, 96, 29–57.

- Indini, A., Rijavec, E., Ghidini, M., Bareggi, C., Cattaneo, M., Galassi, B., Gambini, D., & Grossi, F. (2020). Coronavirus infection and immune system: An insight of COVID-19 in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 103059.
- Janssen, H. L. A., Reesink, H. W., Lawitz, E. J., Zeuzem, S., Rodriguez-Torres, M., Patel, K., Van Der Meer, A. J., Patick, A. K., Chen, A., & Zhou, Y. (2013). Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *New England Journal of Medicine*, 368(18), 1685–1694.
- Jin, B., Li, Y., & Robertson, K. D. (2011). DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? *Genes & Cancer*, 2(6), 607–617.
- Jin, Z., & Liu, Y. (n.d.). DNA methylation in human diseases. *Genes Dis.* 2018; 5: 1–8.
- Kandeel, M., Ibrahim, A., Fayez, M., & Al-Nazawi, M. (2020). From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 660–666.
- Kuderer, N. M., Choueiri, T. K., Shah, D. P., Shyr, Y., Rubinstein, S. M., Rivera, D. R., Shete, S., Hsu, C.-Y., Desai, A., & de Lima Lopes Jr, G. (2020). Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*, 395(10241), 1907–1918.
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562–569.
- Leung, J. M., Yang, C. X., Tam, A., Shaipanich, T., Hackett, T.-L., Singhera, G. K., Dorscheid, D. R., & Sin, D. D. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- Levanova, A., & Poranen, M. M. (2018). RNA interference as a prospective tool for the control of human viral infections. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2151.
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual Review of Virology*, 3, 237–261.
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(3), 149–150.
- Li, Y., Li, H., & Zhou, L. (2020). EZH2-mediated H3K27me3 inhibits ACE2 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 526(4), 947–952.
- Lieberman, P. M. (2016). Epigenetics and genetics of viral latency. *Cell Host & Microbe*, 19(5), 619–628.
- Luger, K., Mäder, A. W., Richmond, R. K., Sargent, D. F., & Richmond, T. J. (1997). Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*, 389(6648), 251–260.

- Menachery, V. D., Einfeld, A. J., Schäfer, A., Josset, L., Sims, A. C., Prohl, S., Fan, S., Li, C., Neumann, G., & Tilton, S. C. (2014). Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*, 5(3).
- Menachery, V. D., Schäfer, A., Burnum-Johnson, K. E., Mitchell, H. D., Einfeld, A. J., Walters, K. B., Nicora, C. D., Purvine, S. O., Casey, C. P., & Monroe, M. E. (2018). MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(5), E1012–E1021.
- Miller, J. L., & Grant, P. A. (2013). The role of DNA methylation and histone modifications in transcriptional regulation in humans. *Epigenetics: Development and Disease*, 289–317.
- Mueller, A. L., McNamara, M. S., & Sinclair, D. A. (2020). Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*, 12(10), 9959.
- Nehme, Z., Pasquereau, S., & Herbein, G. (2019). Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy. *Clinical Epigenetics*, 11(1), 1–17.
- Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J. P., Makino, S., & Sawicki, S. G. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*, 174(1), 11–22.
- Orphanides, G., & Reinberg, D. (2002). A unified theory of gene expression. *Cell*, 108(4), 439–451.
- Paniri, A., Hosseini, M. M., Rasoulinejad, A., & Akhavan-Niaki, H. (2020). Molecular effects and retinopathy induced by hydroxychloroquine during SARS-CoV-2 therapy: role of CYP450 isoforms and epigenetic modulations. *European Journal of Pharmacology*, 886, 173454.
- Pinto, B. G. G., Oliveira, A. E. R., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N. A., Ogawa, R. L. T., Creighton, R., Schatzmann Peron, J. P., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(4), 556–563.
- Portela, A., & Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology*, 28(10), 1057.
- Pruimboom, L. (2020). Methylation pathways and SARS-CoV-2 lung infiltration and cell membrane-virus fusion are both subject to epigenetics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 290.
- Qing, E., & Gallagher, T. (2020). SARS coronavirus redux. *Trends in Immunology*, 41(4), 271–273.
- Rajan, P. K., Udoh, U.-A., Sanabria, J. D., Banerjee, M., Smith, G., Schade, M. S., Sanabria, J., Sodhi, K., Pierre, S., & Xie, Z. (2020). The Role of Histone Acetylation-/Methylation-Mediated Apoptotic Gene Regulation in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8894.

- Ramakrishnan, V. (1997). Histone structure and the organization of the nucleosome. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 26(1), 83–112.
- Risco, C., Antón, I. M., Enjuanes, L., & Carrascosa, J. L. (1996). The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. *Journal of Virology*, 70(7), 4773–4777.
- Roundtree, I. A., Evans, M. E., Pan, T., & He, C. (2017). Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell*, 169(7), 1187–1200.
- Salimi, S., & Hamlyn, J. M. (2020). COVID-19 and crosstalk with the hallmarks of aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), e34–e41.
- Schäfer, A., & Baric, R. S. (2017). Epigenetic landscape during coronavirus infection. *Pathogens*, 6(1), 8.
- Schubert, C. (2019). Technology Feature| Epitranscriptomics: RNA revisited. *Science*, 364(6441), 696.
- Sen, R., Garbati, M., Bryant, K., & Lu, Y. (2021). Epigenetic mechanisms influencing COVID-19. *Genome*, 64(4), 372–385.
- Shelton, S. B., Reinsborough, C., & Xhemalce, B. (2016). Who watches the watchmen: roles of RNA modifications in the RNA interference pathway. *PLoS Genetics*, 12(7), e1006139.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98.
- Singh, V. (2020). Can vitamins, as epigenetic modifiers, enhance immunity in COVID-19 patients with non-communicable disease? *Current Nutrition Reports*, 1–8.
- Smale, S. T., Tarakhovsky, A., & Natoli, G. (2014). Chromatin contributions to the regulation of innate immunity. *Annual Review of Immunology*, 32, 489–511.
- Strollo, R., & Pozzilli, P. (2020). DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(8), e3330.
- van Dam, P. A., Huizing, M., Mestach, G., Dierckxsens, S., Tjalma, W., Trinh, X. B., Papadimitriou, K., Altintas, S., Vermorken, J., & Vulsteke, C. (2020). SARS-CoV-2 and cancer: Are they really partners in crime? *Cancer Treatment Reviews*, 89.
- Vankadari, N., & Wilce, J. A. (2020). Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 601–604.
- Vavougios, G. D. (2020). A data-driven hypothesis on the epigenetic dysregulation of host metabolism by SARS coronaviral infection: potential implications for the SARS-CoV-2 modus operandi. *Medical Hypotheses*, 140, 109759.

- Vyas, N., Kurian, S. J., Bagchi, D., Manu, M. K., Saravu, K., Unnikrishnan, M. K., Mukhopadhyay, C., Rao, M., & Miraj, S. S. (2020). Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Journal of the American College of Nutrition*, 1–14.
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.
- Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., & Yuen, K.-Y. (2020). Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 181(4), 894–904.
- Whitworth, J. (2020). COVID-19: a fast evolving pandemic. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(4), 241.
- WHO. (n.d.-a). <https://covid19.who.int/>. <https://covid19.who.int/>
- WHO. (n.d.-b). <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>
- Wu, C.-J., & Chan, Y.-L. (2006). Antiviral applications of RNAi for coronavirus. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 15(2), 89–97.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444–1448.
- Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479–490.
- Zhang, Y., Li, T., Fu, L., Yu, C., Li, Y., Xu, X., Wang, Y., Ning, H., Zhang, S., & Chen, W. (2004). Silencing SARS-CoV Spike protein expression in cultured cells by RNA interference. *FEBS Letters*, 560(1–3), 141–146.
- Zheng, B., Guan, Y., Tang, Q., Du, C., Xie, F. Y., He, M.-L., Chan, K.-W., Wong, K.-L., Lader, E., & Woodle, M. C. (2004). Prophylactic and therapeutic effects of small interfering RNA targeting SARS coronavirus. *Antiviral Therapy*, 9(3), 365–374.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., & Huang, C.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.
- Zumla, A., Hui, D. S., & Perlman, S. (2015). Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, 386(9997), 995–1007.

Bölüm 62

ENTEROBACTERIACEAE ÜYELERİNDEN ESCHERİCHİA COLİ' NİN HIZLI TEŞHİSİ İÇİN DNA APTAMERLERİNİN KULLANIMI

Hatice Nur HALİPÇİ TOPSAKAL¹

Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR²

1 Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi, Meslek Yüksek Okulu, Dezenfeksiyon, Sterilizasyon ve Antisepsi Programı E-mail: hatice.topsakal@atlas.edu.tr

2 Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı E-mail: fkoksak@gmail.com

1. GİRİŞ

Hastane ya da toplum kaynaklı enfeksiyonların belirlenmesi ve önlenmesindeki ilk adım olan identifikasyon basamağı oldukça önemlidir. Bu işlemin erken teşhis için, hızlılık ve mikroorganizmaya özgü bir şekilde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Enterobacteriaceae, ailesindeki bakteriler insanların normal barsak florasında da yer alan Gram negatif çomak şeklinde çok geniş bir ailedir. Bu grupta yer alan bakteriler zararsız olabilecekleri gibi, yatan hastalarda, immun sistemi baskılanmış kişilerde, geriatrik gruplarda ya da invaziv işlem geçiren kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler. Bu ailede; *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, ve *Serratia* gibi cinsler yer almaktadır (Bkz Çizelge 1). *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan bakterilerdir (1).

Çizelge 1. *Enterobacteriaceae* Ailesi'ne ait cinsler (2).

Yaygın olarak görülen Cinsler			
<i>Escherichia</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Providencia</i>	<i>Serratia</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>Proteus</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>
Diğer Cinsler			
<i>Alishewanella</i>	<i>Cedecea</i>	<i>Leminorella</i>	<i>Rahnella</i>
<i>Alterococcus</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Moellerella</i>	<i>Raoultella</i>
<i>Aquamonas</i>	<i>Cronobacter</i>	<i>Morganella</i>	<i>Samsonia</i>
<i>Aranicola</i>	<i>Dickeya</i>	<i>Obesumbacterium</i>	<i>Sodalis</i>
<i>Arsenophonus</i>	<i>Edwardsiella</i>	<i>Pantoea</i>	<i>Tatumella</i>
<i>Azotivirga</i>	<i>Erwinia</i>	<i>Pectobacterium</i>	<i>Trabulsiella</i>
<i>Blochmannia</i>	<i>Ewingella</i>	<i>Phlomobacter</i>	<i>Wigglesworthia</i>
<i>Brenneria</i>	<i>Grimontella</i>	<i>Photorhabdus</i>	<i>Xenorhabdus</i>
<i>Buchnera</i>	<i>Hafnia</i>	<i>Poodoomaamaana</i>	<i>Yersinia</i>
<i>Budvicia</i>	<i>Kluyvera</i>	<i>Plesiomonas</i>	<i>Yokenella</i>
<i>Buttiauxella</i>	<i>Leclercia</i>	<i>Pragia</i>	

Enterobacteriaceae üyelerinin patojen suşlarında, dirençten sorumlu en önemli mekanizma genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapımıdır. Çoklu ilaç direncine sahip *Enterobacteriaceae* üyeleri klinikte uygulanan birçok tedavi yöntemine karşı meydan okumaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını takip eden süreçte genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve AmpC beta laktamaz üreten suşların sebep olduğu ciddi enfeksiyonların yok edilmesi için kullanılan tedavi yöntemi karbapenemlerin tercihiyle sınırlıdır. Karbapenemlerin yaygın kullanılması durumu ise karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinin sayısını arttırmaktadır (3). Karbapenemler, GSBL üreten, özellikle çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde, son seçenek olarak kullanılan önemli bir antibiyotik grubudur. Karbapenemaz üreten izolatlar, ciddi enfeksiyonlara neden olarak hastanede yatış süresini uzatmakta ve mortalite oranlarını

artırmaktadır. Dolayısıyla karbapenemlere karşı gelişen direncin izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2000'li yıllardan itibaren karbapenemler (imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem) dışında tüm sefalosporinlere dirençli kabul edilen GSBL üreten *E.coli* izolatlarının dünyada yaygınlaşması sonucu hayatı tehdit eden nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde son seçenek ilaç olarak karbapenemlerin korunması gerekliliği öne çıkmıştır. GSBL oluşturan izolatlar hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyon epidemilerine neden olabilmeleri, taşıdıkları direnç plazmidlerini türler arasında transfer edilebilmelerinden dolayı daha fazla önem kazanmışlardır (4). Yapılan çalışmalar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ya bağlı septisemi olgularında karbapenemaz varlığının, hastanın morbidite ve mortalitesini artıran sonuçlara neden olduğunu ve bu tip izolatlarda GSBL ve karbapenemazların birlikte bulunmasının, hasta ölüm oranlarını daha da yükselttiğini göstermektedir (5). Yaygın şekilde tercih edilen geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve sıklıkla önerilen karbapenem türevi antibiyotiklerin tüketimi 'karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinin baskın hale gelmesine neden olmaktadır. Dirençli fenotipte mikroorganizma sayısının artması nedeniyle bu bakterilerle meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde etkili, kullanımı kolay yeni antimikrobiyaller konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle hedef mikroorganizmanın tespiti için kullanılan klasik mikrobiyolojik kültür metodları, PCR (Polymerase Chain Reaction), ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ve biyosensörler gibi teknikler mevcuttur. Geleneksel analizler çok faydalı olmalarına rağmen patojen suşu tespit etmeleri zor ve uzun zaman almaktadır. Üstelik de pahalıdır (6). GSBL oluşturan *Enterobacteriaceae* izolatlarının hızlı saptanması yayılımının engellenmesi, bu bakterilerle meydana gelen enfeksiyonların hastane ortamındaki gerçek oranlarının belirlenmesi, uygun antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrolü açısından önem taşımaktadır. Son zamanlarda gelişen teknolojiyle birlikte, biyosensör tabanlı analiz sistemlerinin üretilmesiyle patojen identifikasyonunda hızlı, duyarlı ve hedef mikroorganizmaya özgü taramalar yapılabilmektedir. DNA aptamerlerinin geliştirilmesi ve kullanılması da biyosensör tabanlı bir teknik olup suşa özgü olan kısa oligonukleotid dizilimlerinin tespitine dayanmaktadır (7,8).

Enterobacteriaceae familyasından olan *E. coli*'yi hızlılıkla tespit eden çok sayıda metod bulunmamaktadır. *E.coli* gibi fekal koliformların hızlı

1 Bu çalışma 2018 yılında yazılan, 'İnvazif Enfeksiyonlara Neden Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Oluşturan *Enterobacteriaceae* İzolatlarının Hızlı Teşhisi için DNA Aptamerlerinin Geliştirilmesi,' adlı tez çalışmasından derlenerek oluşturulmuştur. Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: 2017/2-53 D) tarafından desteklenmiştir. Ayrıca, 2211-C (Proje No: 1649B031503609) Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında TÜBİTAK BİDEB tarafından desteklenmiştir. Tez danışmanları: Prof. Dr. Ashabil Aygan ve Prof. Dr. Fatma Köksal Çakırlar

teşhisinde yaşanan güçlükler, kontaminasyon oluşumu identifikasyonun doğru cevap vermesini engellemektedir. Buna bağlı olarak, eş zamanlı monitörleme tekniğine dayalı sulu ortamda bakterinin varlığını tespit edecek bir sensör sistemi gereklidir. *E.coli*'nin tespiti için sensör sistemi geliştirilirken özellikle yüksek afinite gösteren bir reseptöre ihtiyaç duyulmaktadır. Reseptör olarak kullanılacak aptamerlerin, bakterileri tanıma özelliğinin yanı sıra antibiyotikleri, kanser hücreleri, metal iyonları, protein, peptid vb gibi organik bileşikler de tanıma özellikleri bulunmaktadır (9). Aptamer, nükleik asit ya da nükleotid polimeri olarak da bilinir. Nükleik asitler, DNA, RNA ya da PNA (peptid nükleik asit) içerebilir. ssDNA ifadesi tek iplikçik nükleotid polimerini teriminin karşılığıdır. Aptamerler, bakterilerin yüzeyine spesifik olarak bağlanabilirler. Buradaki yüzey tabiri, proteinleri yağları ya da yüzeydeki polisakkarit gibi yapıları ifade etmektedir. Aptamerlerin bakteriyel bir parçalanmaya ihtiyaç duyulmaksızın yüzeye bağlanabilme yetenekleri bakterinin varlığını tespit etmede, miktarını belirlemede ve bunu yaparken de doğruluk ve hızlilikla teşhis etme yönünde avantaj sağlar. Bir bakteriye özgü aptamer seçme aşamasında seçilen diziler birbirleriyle homoloji gösterebilir. Bu durum nükleotidlerin insersiyon, delesyon yapabilme yetenekleriyle ilgilidir (10).

Bu çalışmada; her geçen gün baş edilmesi daha güç hale gelen, çeşitli direnç mekanizmalarına sahip, invazif enfeksiyona yol açan *Enterobacteriaceae* üyelerinden *Escherichia coli*' ye dair tanımlayıcı bilgi sunmak ve bu bakterinin hızlı ve spesifik identifikasyonu için etkin bir yöntem olan DNA aptamerlerinin kullanımına dair mevcut literatür bilgisini özetlemek amaç edinilmiştir.

2. *Escherichia coli*

E. coli, Bacteria aleminin, Proteobacteria şubesi, Gamma protobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, Enterobacteriaceae ailesi ve *Escherichia* genusu içerisinde bulunur (11).

Phylum (Şube): Proteobacteria

Class (Sınıf) : Gamma Proteobacteria

Order (Takım) : Enterobacterales

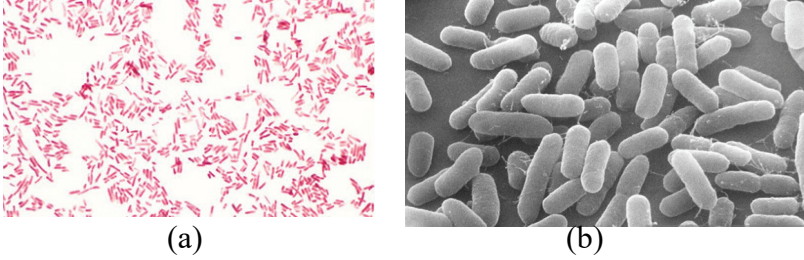
Family (Aile) : Enterobacteriaceae

Genus (Cins) : *Escherichia*

Species (Tür) : *E. coli*

Escherichia cinsi içerisinde yedi tür vardır. Bunlar: *E. coli*, *E. adecarboxylata*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulnaris*, *E. blattae* ve *E. alberti*'dir. *Escherichia* cinsindeki bakterilerden tıbbi açıdan en önemli tür *Escherichia coli*'dir. Hayvanların ve insanların bağırsak sistemlerinin

normal florasında bulunan zararsız bir bakteridir. Ancak insanlarda hastalıklara neden olan patojen türleri de bulunmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve diyareler *Escherichia coli*'nin neden olduğu klinik durumlardır (5).



Şekil 1. *Escherichia coli* (a) Gram boyama fotoğrafı (b) SEM görüntüsü (12).

Patojenik *E. coli*'ler oluşturduğu hastalığın türüne ve sahip olduğu virülens özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Ancak patojenik suşlarla, patojenik olmayan suşları ayırmak için kullanılan tek özellik virülens genleri değildir. Bu genlerin fenotipik olarak ifadesinin seviyesi daha önemlidir. *E. coli* suşları ekstraintestinal enfeksiyon ve intestinal barsak enfeksiyonu olarak ikiye ayrılmaktadır ve her iki grubun da virülens faktörleri çeşitlilik göstermektedir (13).

Escherichia coli'nin başlıca virulans faktörleri; kapsül, adezinler, endo-ekzotoksinler, hemolizinler, siderofor sistemler ile aerobaktin, sitotoksik nekroz yapıcı faktör (CNF) ve bazı antifagositik mekanizmalar olarak özetlenebilir .

Escherichia coli, normal barsak florasında yer alan bakterilerdendir. Barsaklarda diyare oluşturan suşları dışında kommensal olarak yaşarlar. Ancak vücutta başka bir organa, dokuya geçtiklerinde enfeksiyona neden olabilirler. *E.coli*'nin oluşturduğu hastalıkları barsaklarda oluşan ve barsak dışında oluşan hastalıklar olarak ikiye ayırmak gerekir. Bunların dışında *E. coli*'nin yenidoğan menenjit, bakteriyemi ve solunum yolu enfeksiyonuna da yol açmaktadır (14). Çizelge 2' de *E.coli*'nin oluşturduğu hastalıklara göre gruplandırılması yapılmıştır.

Çizelge 2. *E. coli*'nin oluşturduğu hastalıklara göre gruplandırılması

Barsaklarda Oluşan Hastalıklara Yol Açan <i>E. coli</i>	Barsak Dışında Oluşan Hastalıklara Yol açan <i>E.coli</i>
Enterotoksijenik <i>E.coli</i> (ETEC)	Üropatojenik <i>E. coli</i> (UPEC)
Enteropatojenik <i>E.coli</i> (EPEC)	
Enteroinvaziv <i>E.coli</i> (EIEC)	
Enterohemorajik (Verotoksijenik) <i>E.coli</i> (EHEC-VTEC)	
Enteroagregatif <i>E.coli</i> (EAggEC)	
Difüzoaderan <i>E.coli</i> (DAEC)	

Üropatojenik *E. coli* (UPEC)

Escherichia coli daha çok köpek, kedi ve insanlarda idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) neden olan bir patojendir. Genellikle sistit olarak görünse de aynı zamanda üretrit, piyelonefrit ve prostatit olarak da görülmektedir. Patojenik *E. coli* suşlarının virulans genlerinin çoğunluğu, patojenite adaları adı verilen büyük multigenik kromozomal segmentler taşımaktadır. UPEC suşları iki büyük patojenite adası içerir; PAI-I (70 kb) ve PAI-II (190 kb) (15). UPEC'in virulans faktörleri, adezinler, hemolizinler, aerobaktin ve sitotoksik nekrotizan faktör 1 olarak karşılaşırlar (16).

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)

ETEC enfeksiyonlarının patogeneğinde birincil rol oynayan virülans faktörler; bağırsak epiteline yapışmayı sağlayan fimbrialar, afimbrial adezinler ve enterotoksinlerdir (16).

Türleri için önemli fimbrial ve afimbriyal adezinler: K88 (F4), K99 (F5), 987P (F6), F17, F18, F41 ve AIDA – I (Adezin Involved in Diffuse Adherence-I; afimbrial adezin). Bu serotipler O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O85, O115, O128c, O148, O159 ve O167 olarak ortaya çıkarılmış ve bu mikroorganizmaya karşı bağışıklığın geliştiği ortaya konmuştur. ETEC serotipleri de gelişmekte olan ülkelerde özellikle süt emen bebeklerde diyareye sebep olur. Ayrıca ETEC yolcu diyaresinin %30-60'ından sorumludur ve gelişmekte olan ülkelerde askeri personellerde diyareye sebep olur. İnsanlar başlıca rezervuarıdır, insandan insana bulaşma yaygın değildir (15).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)

Enteropatojenik *E.coli* suşları enterotoksin oluşturmaz ve invaziv değildir. Bulaşma insandan insana fekal-oral olarak gerçekleşebileceği gibi temiz hazırlanmayan bebek mamaları ile de olur. Daha çok yeni doğanlarda ve 2-3 yaş grubu çocuklarda görülen diyareye neden olur. Erişkinlerde farinkste kolonize olan suşlar da bulaş etkeni olabilir. Süt bebeklerinde EPEC enfeksiyonlarına nadiren rastlanır ve memeden kesilme sonrasındaki aylarda hastalanma riskleri artar. Çeşitli salgınlarda ölüm oranı %0-%70 arasında, ortalama ise %6'dır. Yenidoğanlarda ise %16'dır. Bütün dünyada görülüyor olsa da son 20 yılda gelişmiş ülkelerde çok daha az görülmektedir. Geri kalmış ülkelerde ise hala önemini korumakta ve özellikle yaz aylarında daha sık salgınlara yol açmaktadır (13).

Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)

EIEC suşları bağırsağın ince ve kalın bağırsağın mukoz membranına tutunmak için, mukoz membranın iç kesimlerinde kan yolu üzerinden enterositlere penetrasyonla geçer. Lenfatik ve kan sisteminde çoğalmaları ile

oluşan endotoksinler koliseptisemiye neden olur. EIEC serotipleri Shigella türlerindeki serotipler ile ilişkilidir ve bu ilişkide “O124” ve “O164” ile Shigella dysenteria 3’ün antijenik komponentleri önemli bulunmuştur. EIEC insan kolon epiteline invaze olur ve epitel içinde çoğalır. Hastalıkla ilişki serogrupları O28c, O29, O112, O136, O143, O144, O152, O164 ve O167’dir. EIEC suşları lizin dekarboksilaz nega-tif, hareketsiz, laktoz negatif suşlardır (16).

İnsanlar, EIEC için de doğal rezervuardır. Bulaşma insandan insana, fekal-oral yolla bulaşmış su ve gıdalarla olur. Klinik olarak basilli dizanteriden ayırt edilemez ancak, basilli dizanteri toplu yaşam alanlarında salgın şeklinde ortaya çıkar. Dolayısıyla gelişmemiş ülkelerde endemiktir. Hangi gıdaların infeksiyonu taşıdığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak insan dışkıyla kontamine gıdalar sebep olabilir.

EIEC doğrudan kolon mukozasına invazyon yaparak, epitel hücreleri içinde çoğalır, epitel hücrelerini tahrip eder ve doku hasarı oluşturur (17).

Enterohemorajik, Vero veya Shiga toksin üreten (Verotoksijenik) *E. coli* (EHEC-VTEC-STEC)

Hemorajik kolitis tanısının *E.coli* ile ortaya koyulduktan sonra *E. coli*’nin O157:H7 serotipi ciddi bir besin patojeni olarak dünya genelinde önemli bir patlama yapmıştır. *E. coli*’nin STEC olarak adlandırılmasının nedeni, salgıladığı sitotoksinin, Shigella dysenteriae tarafından üretilen Shiga toksin ile genetik ve protein yapısı olarak büyük ölçü-de benzer olmasıdır. STEC için VTEC (Verotoksin üreten *E. coli*) ya da EHEC (Enterohemorajik *E. Coli*) gibi başka adlandırmalar da kullanılmaktadır. Virulans faktörleri; Shiga / Vero toksin (Stx), adezin, plazmid ile kodlanan faktörlerdir.

E. coli O157:H7’ye maruz kalmak komplike olmayan diyareden, hemorajik kolitis ve özellikle çocuk ile yaşlılarda ölümlere sebep olan trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendroma kadar birçok hastalığa sebep olur (18).

Enteroagregatif *E.coli* (EAggEC-EAEC)

Deneyssel olarak yapılan çalışmalar sonucunda bir takım yapışma, tutunma ve kümeleşme araştırmalarına bakılmış ve agregatif özelliği bulunan *E. coli*’leri tanımlamak için, araştırmacılar enteroadherence-aggregatif ve *E. coli* (EaggEC) adını önermişler ve kısaltılmış olarak entroaggregatif *E. coli* (EAEC) olarak isimlendirmişlerdir. Enterotoksin oluşturmayan, invazif olmayan, O ve H antijenlerine göre ETEC, EHEC, EIEC ve EPEC olarak adlandırılmayan Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik etkileri olan *E. coli* suşlarıdır (19).

Difüzoaderan *E.coli* (DAEC)

DAEC, Hep-2 ya da HeLa hücre kültürlerine diffuz adherenz özelliklerinden dolayı bu adla anılır (17). DAEC serogrupları O1, O2, O21 ve O75'tir. DAEC serotipleri 1-5 yaşındaki çocuklarda inatçı diyareye sebep olur. LT ve ST toksinlerini üretmez. EPEC gibi epitel hücrelerine bağlanma plazmidine sahip değildir.

Direnç Mekanizmaları

Direnç; bir mikroorganizmanın, antimikrobiyal ajanın öldürücü veya üremeyi engelleyici etkisinden korunabilme yeteneğidir. Dirençlilik özelliği değişik nedenlerden kaynaklanabilir. Antibiyotik direnci ise, mikroorganizmanın antibiyotiklerin etkilerine karşı durabilme gücüdür. İlaç direncinin özel bir çeşididir.

Bakterilerde direnç mekanizmaları başlıca 2 ana başlık altında incelenir (20).

- Doğal direnç
- Kazanılmış direnç

i. Antibiyotik inaktivasyonu sonucu gelişen direnç

ii. Hedef molekülün değişmesi sonucu gelişen direnç

iii. Aktif pompa sistemleri (Efflux Pump) ve hücre duvarı permeabilite değişimi sonucu gelişen direnç

iv. Diğer mekanizmalar sonucu gelişen direnç

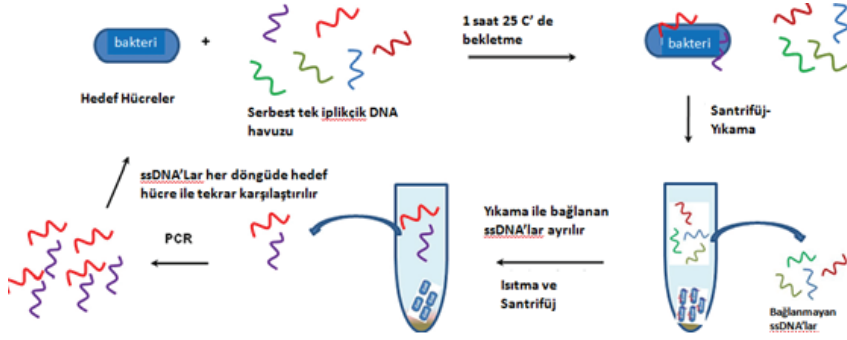
3. APTAMER VE SELEX

Aptamerler; mikroorganizmalar, peptidler, ilaçlar, vitaminler, bakteri sporları gibi çok çeşitli moleküllere yüksek affinite ve özgüllükte bağlanabilen oligonükleotid ya da polipeptidlerdir. Aptamerler, 1990'lı yılında SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) yöntemi olarak bilinen, in vitro seleksiyon ve amplifikasyon tekniği ile keşfedilmişlerdir. Aptamer seleksiyon prosesi, faj gösterim prosesininkine benzer bir yaklaşım ile gerçekleştirilir. Türkçe ifadeyle SELEKS "Ekspansiyonel Zenginleştirme ile Sistematik Ligand Geliştirme" adı verilen yöntem, bir dizi tekrarlanan işlemde oluşur. İlk olarak, DNA kütüphanesi tesadüfi olarak bulunan tüm nükleik asitler hedef molekül ile inkübe edilir. Hedef ile sıkı bağlanan nükleik asitler, bağlanmayanlardan ayrılarak PCR ile çoğaltılır. Çoğaltılan bağlanma dizileri, hedef ile tekrar inkübe edilir. Her hedef için bu işlem 6-12 kere tekrarlanarak hedef moleküle en sıkı bağlanan nükleik asit seçilmiş olur. Seçilen nükleik asit klonlandıktan sonra sekanslanır. Böylece hedefe en sıkı bağlanan aptamerin baz dizisi belirlenmiş olur (21).

Aptamer, nükleik asit ya da nükleotid polimeri olarak da bilinir. Nükleik asitler, DNA, RNA ya da PNA (peptid nükleik asit) içerebilir. ssDNA ifadesi tek iplikçik nükleotid polimerini teriminin karşılığıdır. Aptamerler, bakterilerin yüzeyine spesifik olarak bağlanabilirler. Buradaki yüzey tabiri, proteinleri yağları ya da yüzeydeki polisakkarit gibi yapıları ifade etmektedir. Aptamerlerin bakteriyel bir parçalanmaya ihtiyaç duyulmaksızın yüzeye bağlanabilme yetenekleri bakterinin varlığını tespit etmede, miktarını belirlemede ve bunu yaparken de doğruluk ve hızlilikla teşhis etme yönünde avantaj sağlar.

Bir bakteriye özgü aptamer seçme aşamasında seçilen diziler birbirleriyle homoloji gösterebilir. Bu durum nükleotidlerin insersiyon, delesyon yapabilme yetenekleriyle ilgilidir (9).

Aptamerlerin, moleküler tanıda kullanılan yöntemler içindeki rolü ve önemi giderek artmaktadır. Aptamerlerin; antibadilere göre boyutlarının küçük olması (yaklaşık 15 kDa), düşük immünojenite sergilemeleri, seriden seriye farklılık göstermeyecek şekilde ve kolay sentezlenebilir olmaları gibi birçok avantajları mevcuttur. Yüksek özgüllükte ve afiniteye sahip aptamerler, *in vitro* ortamda herhangi bir hedefe karşı seçilebilirler. Bu da birçok farklı aptamer tabanlı biyosensörlerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca, hedef moleküle karşı seçilmiş olan aptamerlerin sekans dizileri kolayca belirlenebileceğinden, yüksek miktarda ve saflıkta sentezlenebilir. Bununla birlikte protein tabanlı antikor ve enzimlerden farklı olarak, DNA aptamerleri çoğunlukla yüksek düzeyde stabildirler. Oda ısısında saklanabilirler. İlaveten, aptamerler hedefe bağlandıklarında, belirgin konformasyonel değişikliklere uğrarlar. Bu özellikleri çok çeşitli materyallerden oluşan yeni biyosensörlerin tasarlanmasında kolaylık sağlar. Aptamerler aktivitelerini yitirmeden birçok kez katlanabilme özelliğine sahiptirler. Antibadi ve protein-bazlı diğer sensörler ise genel olarak birden çok kullanılmazlar. Dezavantajları ise hedeflenebilecek bölgelerinin az olmasıdır. Aptamerlerin yaklaşık 6 ila 40 kDa olan molekül ağırlıkları, yaklaşık 150 kDa olan antibadilerin molekül ağırlığından çok daha küçüktür. Aptamerler; intramoleküler etkileşimler üzerinden, hedef moleküllere yüksek spesifiklikte ve afinite ile bağlanabilen üç boyutlu konformasyonlara katlanırlar. Üç boyutlu bu konformasyon tRNA'nın globüler şekline benzer bir yapıdadır. Antibadi moleküllerinin aksine, aptamerler büyük çaplı üretimler için kimyasal yollardan sentezlenebilirler ve bu özellikleri ile ilaç geliştirmede bu tip moleküllerin ticarileştirilmesi açısından önemli bir avantaja sahiptirler (10).



Şekil 2. SELEX prosesinin şematik gösterimi (10).

Aptamer seçimi esnasında non-spesifik bağlanmayı önleyici ve bağlanma solüsyonu (binding buffer) olarak bilinen salmon sperm DNA, BSA, Tween20 ya da PEG gibi malzemelerin kompozisyonundan oluşan materyaller bakteri-aptamer kompleksinin yıkanmasında kullanılmalıdır (9).

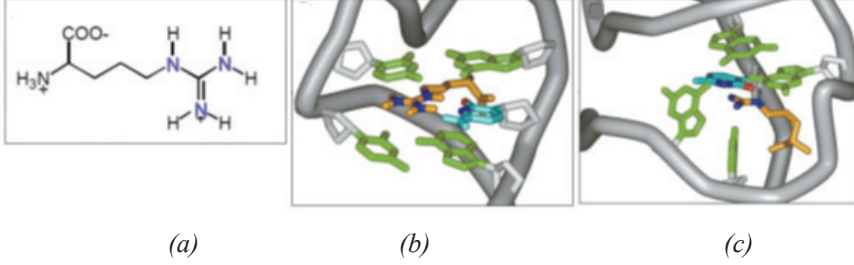
Aptamerlerin in vitro seçim prosesinin tanımlanmasının ardından, bu diziler terapi ve tanı amaçlı uygulamalar açısından önemli bir molekül sınıfı olarak kabul edilmişlerdir. Moleküler hedefleri eşsiz tanıma özelliklerine bağlı olarak aptamerler, in vitro ve in vivo terapötik, tanı ve görüntüleme uygulamaları açısından çok yararlı moleküller olarak tanımlanmışlardır. Oldukça kararlı olmalarına ve aktivitelerini kaybetmeden geniş sıcaklık aralıklarını, pH (~4 – 9) aralığını ve organik çözücülerini tolere edebilir olmalarına rağmen, nükleaz bozunurluğu gibi nedenlerden dolayı, in vivo uygulamalar öncesinde farmakokinetik özelliklerinin geliştirilmesi gerekebilir (7).

Aptamer olarak belirlenen dizinin sonuna eklenebilecek farklı özelliklere sahip kimyasallar ya da tekrarlanan nükleotid dizileri aptamerlerin afinitesini, spesifitesini fazlalaştırabilir. SELEX kullanılırken seçim tekrarlarının artırılması da spesifiteyi arttıracaktır. SELEX'in tüm basamakları sonrasında bir defa belirlenen dizinin kimyasal sentezi daha kolay olacak böylece düşük maliyet ve geniş skalada üretim sağlanabilecektir.

Aptamerlerin biyosensörlere adaptasyonu aşamasında dizilere taranabilen etiketler takılabilir. Bu etiketler, optik, elektrokimyasal, radyoizotop ya da bunların kombinasyonları şeklinde olabilir. Etiketler dizinin, saç tokası gibi bir bölgesine (domain) ya da 5'- 3' uçlarına takılabilen özellikte olmalıdır.

Optik etiket floresan özelliğe sahip olarak seçilebilir. Bunlara örnek olarak; 6-FAM, Rhodamine, Teksas Red, Tetrametilrodamin, Karboksirodamin, Karboksirodamin 110, Karboksi Rodol, Cascade Blue, Kumarin, Cy2, Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy krom, pikoeritrin, peridiinin, Joe, Ned, Rox, Hex, Lusifer yellow, Marin blue, Oregon green, Aleksa flour, Bodipy

Fl gibi floresan boyalar gösterilebilir. Optik etiket bir enzim özelliği taşıyabilir. Bu enzim, alkalın fosfataz, horseradish peroksidaz, lusiferaz, ya da glukoz oksidaz olabilir. Enzim eğer kemiluminisan özellik için kullanılacaksa luminol, isoluminol, lusiferin, lusigenin olarak tercih edilebilir. Optik etiket, floresan rezonans enerji akımı (FRET) özelliğe sahip olacak şekilde seçilebilir. Bu durumda optik etiket alıcı ve verici kromofor içerecek şekilde tasarlanmış olmalıdır (9).



Şekil 3. Arjininin (a), DNA (b) ve RNA (c) aptamerleri tarafından tanınması (.

Aptamerlerin maddelere ya da ilaç taşıyıcı sistemlere kovalent konjugasyonu çoğunlukla kararlı amid bağlarıyla sonuçlanan süksinimidil ester-amin kimyası ya da maleimid-tiyol kimyası yoluyla gerçekleşir. Potansiyel non-kovalent stratejiler, afinite etkileşimleri (örn. Streptavidin-biyotin) ve metal koordinasyonunu içerirler. Bu kovalent ve non-kovalent stratejiler; proteinler, enzimler, peptitler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin taşıyıcı sistemlere immobilizasyonunda kullanılmaktadırlar (23).

Aptamerlerin seçim aşamasından sonraki önemli adımlardan bir tanesi de, sensör sisteminin iyi belirlenmiş olmasıdır. Sensör enzimin immobilize edildiği bir substrat içerebilir. Array sistemine benzer şekilde tasarlanmış ve bakteriye özgü yapılardan oluşabilir. Aptamer, yüzeye immobilizasyon bölgesinde konumlanacak şekilde kovalent olarak bağlanır. Aptamerdeki aldehit, epoksi, amin gibi fonksiyonel gruplar aptamerin yüzeye yapışmasını sağlar. Buradaki her bir bileşen siloxan, epoksi, aldehit ya da amin olabilir. Bağlanacak yüzeyin materyali ise cam, silikon, polipropilen ya da polietilenden oluşacak şekilde tasarlanabilir. Tasarlanacak sistemin bir kitle desteklenmesi oldukça önemlidir. Spesifik tarama için kullanılacak kit, çip formunda olabileceği gibi aptamerin yüzeye immobilize edildiği array şeklinde de olabilir. Örneğin, bir çip ya da yüzey straptavidinle birlikte modifiye edilebilir. Sonuna biyotin takılmış olan aptamer streptavidine bağlanır ve immobilize hale geçer.

İkinci önemli adım ise bakteri- aptamer kompleksinin vereceği sinyali ölçme işlemidir. Kompleksin verdiği sinyal, optik etiket, elektrokimyasal etiket ya da kombinasyonlarından oluşur. Taranabilen etiketler alıcı- verici sisteme dayalı FRET çifti olabilir (9).

1.1. DNA kütüphanesi

Tipik bir SELEX prosedürünün başlangıç noktası yaklaşık 10^{13} - 10^{15} farklı dizi motifinden oluşan rasgele DNA kütüphanesinin kimyasal olarak sentezlenmesidir. DNA aptamerlerinin seçimi için yönlendirilecek SELEX prosedüründe kütüphane herhangi bir ön uygulama gerektirmeksizin kullanılabilir. Bir sonraki basamak DNA kütüphanesinin direk olarak hedef molekül ile inkübasyonudur. Daha sonra birbirine bağlanan hedef molekül-aptamer kompleksleri, bağlanmayan veya zayıf olarak bağlanan oligonükleotidlerden ayrılır. Bu basamak seçilecek aptamerlerin bağlanma özelliklerini önemli ölçüde etkileyecek, aptamer seçim prosedürünün en önemli basamaklarından biridir. Amplifikasyon basamağında hedef moleküle bağlanan oligonükleotidler ayrılır ve SELEX için PCR ile amplifiye edilir. Bu işlem sonucunda oluşan çift zincirli DNA molekülleri tek zincirli DNA moleküllerine ayrılarak yeni oligonükleotid kütüphanesine dönüştürülür. Seçilmiş oligonükleotidlerden oluşan bu yeni ve zenginleştirilmiş havuz, bir sonraki SELEX döngüsünün bağlanma basamağı için kullanılır. Başlangıçta rastgele oluşturulmuş oligonükleotid havuzu tekrarlayan seçim ve amplifikasyon döngülerinin sonucunda hedef moleküle çok yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanabilen başlangıçkayla daha az sayıda dizi motifine indirgenir (24).

1.2. Aptamer immobilizasyonu

Aptamerlerin yüzeylere bağlanmasında (immobilizasyon), aptamerlerin nanopartiküller ile konjuge edilip edilemediği; FITC (Fluorescein Isothiocyanate) gibi floresan probalar kullanılarak, floresan mikroskopi ya da akım sitometri yöntemleri ile kalitatif olarak gösterilebilir. Immobilizasyon yöntemini seçerken, aptamerin yeterli konformasyonel serbestliğinin sağlanması önem taşımaktadır. Bu durum yeterince uzun uzatma kollarının kullanılması ile sağlanabilir. Nanopartikül yüzeyi ile aptamer arasında bir hidrokarbon uzatma kolu grubu bulunması, aptamer ve hedef molekül arasındaki etkileşim olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca; nanopartikül yüzeyinde yer alan aptamer yoğunluğunun uygunluğu, bağlanma reaksiyonları esnasında, nanopartikül yüzeyi üzerindeki reaktif grupların konsantrasyonlarına kıyasla aptamerin konsantrasyonunun daha fazla tutulması ile başarılabılır. Ayrıca nanopartikül yüzeyi üzerindeki hedeflendirme molekülünün optimal yoğunluğu, deneysel olarak belirlenmelidir (25). Aptamer immobilizasyonu, kovalent bağlama, tutuklama, çapraz bağlama, adsorpsiyon metodlarıyla da yapılabilmektedir.

1.3. ssDNA Aptamer modifikasyonları

ssDNA Aptamerinin kullanılacağı hedef molekül ve tespit edileceği tekniğe göre değişen skalada farklı tipte modifikasyonlar tercih edilmektedir. DNA tek iplikçığın 3' ya da 5' ucuna farklı moleküllerin etiketlenmesi

mümkündür. Bu amaçla tercih edilen modifikasyonlar; acridine, amin, tiol, karboksil, gliseril, psoralen olabileceği gibi biotin-streptavidin etkileşim bazlı da olabilir. Ayrıca, floresan ışığa veren 6-carboxyfluorescein (6-FAM), 6-Carboxy-Dichloro-Dimethoxyfluorescein, Succinimidyl Ester (6-JOE, SE), Hexachloro-Fluorescein (HEX), Tetrachloro-Fluorescein (TET), NED gibi boyalar da terminal modifikasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır (9).

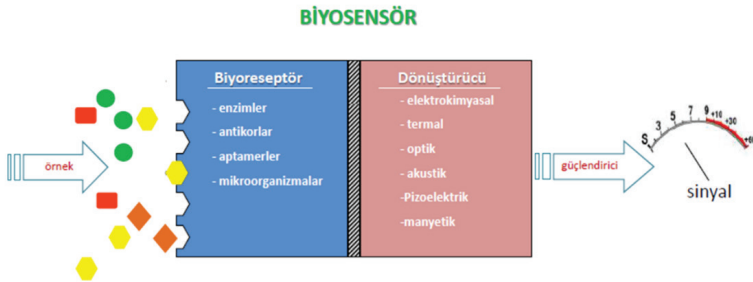
3. BİYOSENSÖR

Son yıllarda biyosensör teknolojileri mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların erken teşhisinde sıklıkla kullanılmakta ve validasyon için çalışmalar disiplinler arası hızla yürütülmektedir.

Biyosensörler; sıklıkla biyolojik analizler için kullanılan bir çeşit özel sensördür. Son yıllarda mikroelektronik alanındaki gelişmeler ve biyolojik moleküllerin olağanüstü duyarlılıktaki yanıt verme kapasitelerinin keşfedilmesi, biyosensör teknolojilerinin hızla gelişmesine neden olmuştur.

Genel olarak biyosensörler; biyolojik, kimyasal veya biyokimyasal uyarıyı ölçülebilir ve işlenebilir veriye dönüştürebilen, kimyasal veya fiziksel dönüştürücü ile birleştirilmiş biyolojik algılama materyali içeren bir cihaz veya cihazların birleşimidir (26).

Biyosensörlerin, endüstriyel atık su denetimi, ilaç üretimi, klinik, teşhis, tıbbi uygulamalar, süreç denetleme, kalite kontrol, tarım ve veteriner hekimlik, bakteriyel ve viral teşhis, madencilik, askeri savunma sanayi gibi alanlarda kullanımları oldukça yaygındır. Biyosensörler, enzim, mikrobiyal, immuno ve DNA-sensörler olarak sınıflandırılabilirler (27).



Şekil 4. Biyosensörlerin çalışma prensibi

Biyosensörler farklı sınıflara ayrılmaktadır. Bunlar kullanılan biyolojik elemente göre; enzimatik, immünosensör ve mikrobiyolojik, kullanılan sinyal dönüştürücüye göre; piezoelektrik, elektrokimyasal, optik, termal, impedimetrik ve kalorimetrik, biyolojik elementin immobilizasyon tekniğine göre; adsorpsiyon, kovalent bağlanma, çapraz bağlanma, tutuklama, enkapsülasyon şeklinde farklı dizaynda biyosensörler bulunmaktadır .

Geleneksel metotlar, bu mikroorganizmaların identifikasyonunda altın standart olarak kabul edilse de, bu yöntemler zaman alıcı, fazla işgücü gerektirmektedir. Alternatif olarak, daha hızlı, spesifik, etkili olan polimerase chain reaction (PCR), real time PCR (RT-PCR) temelli moleküler metotlar da genetik materyal izolasyonu, termal döngüyü sağlayıcı kompleks cihazlar, sonuçların yorumlanması için görüntüleme ekipmanları ihtiyaçları karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Bu kapsamda, patojenlerin seçici, hassas bir şekilde izolasyonu ve identifikasyonu, dünya genelinde çoğu araştırmacı için temel bir konu olmuştur (28, 29).

Biyosensör teknolojilerinin geliştirilmesinde anahtar rol oynayan biyoreseptör moleküller, analiz edilecek madde ile seçici olarak etkileşime giren oldukça duyarlı aracı moleküllerdir. Biyoreseptör moleküller olarak antikor, enzim, protein, nükleik asitler ya da canlı biyolojik sistemler hücre, doku ve mikroorganizmalar kullanılabilir. Biyoreseptör olarak kullanılacak moleküllerin en önemli özelliği tespit edilmesi istenen hedef moleküle karşı yüksek afinite ve özgüllük göstermeleridir. Enzimler, antikorlar, aptamerler ve mikroorganizmalar biyoreseptör olarak en çok kullanılan biyolojik kaynaklardır. Biyosensörler tıp, tarım, gıda, eczacılık, çevre kirliliği, savunma sanayi ve birçok endüstriyel alanda özellikle otomasyon ve kalite kontrolünde çok önemli rol oynar. Ayrıca; klinik teşhis, biyomedikal sektör, proses kontrolü gıda üretim ve analizi, tarım ve veterinerlik, bakteri ve virüs teşhisi, ilaç analizi, endüstriyel atık su kontrolü çevre koruma ve kirlilik kontrolü, maden işletmeleri, zehirli gaz analizleri, askeri uygulamalarda da biyosensörlere ihtiyaç duyulmaktadır (30).

4. SONUÇ

Belirlenen aptamerin biyosensör platformlara uygulanabilirliği en önemli noktalardan birini oluşturmaktadır. SELEX kullanılarak seçilen aptamerin gözenekli silisyum, IdT ve QCM gibi çip platformlara denenmesi immobilizasyon süreçleri ve ölçümleri biyosensör uygulamalarındaki çalışmaların tamamlanması için önem arz etmektedir. Bu derlemede denemelerde sıkça tercih edilen bakteri türü olan *E. coli* üzerinden anlatım yapılmıştır, aptamerlerin belirlenmesi ve biyosensör üzerine adapte edilmeleri diğer birçok bakteri türü için de çalışılmaktadır. Günümüz şartlarında yapılan biyosensör çalışmalarının pandemi koşulları da göz önüne alınarak virüs araştırmaları alanında yön verilmesi pandemide yapılan testlerin hızlı testlerle desteklenmesi ve test sayısının arttırılması konusunda fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zhong X, Wang DL, Xiao LH. Research on the economic loss of hospital acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* base on propensity score matching. *Medicine* (2021) 100:15.
 2. DOH, 2015. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Reporting and Surveillance Guidelines 420-097. Washington State Department of Health. Washington. 10s.
 3. Tang, H.J., Ku, Y.H., Lee, M.F., Chuang, Y.C., Yu, W.L. 2015. In Vitro Activity of Imipenem and Colistin against a Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolate Coproducing SHV-31, CMY-2, and DHA-1. *BioMed Res Int* 10(11): 1-5.
 4. Lv L, Wan M, Wang C. et al. Emergence of a Plasmid-Encoded Resistance Nodulation Division Efflux Pump Conferring Resistance to Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. 2020. *Clinical Science and Epidemiology*, Volume 11 Issue 2 e02930-19.
 5. Edwards T, Williams C, Teethaisong Y, et al. A highly multiplexed melt-curve assay for detecting the most prevalent carbapenemase, ESBL, and AmpC genes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 97 (2020) 115076.
- Ombelet S, Natale A, Ronat JB, and et al. Evaluation of MicroScan Bacterial Identification Panels for Low-Resource Settings. *Diagnostics* 2021, 11(2), 349; <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020349>.
- Park, H.C., Baig, I.A., Lee, S.C., Moon, Y., Yoon, M.Y. 2014. Development of ssDNA Aptamers for the Sensitive Detection of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteridis*. *Appl Biochem Biotechnol*, 174(2):793-802.
6. Yuan, J., Tao, Z., Yu, Y., Ma, X., Xia, Y., Wang, L., & Wang, Z. 2014. A visual detection method for *Salmonella typhimurium* based on aptamer recognition and nanogold labeling. *Food Control*, 37(1): 188–192.
 7. Kim, B.C., Kim, Y.S., Chung, J.Y., Jurng, J.S., Song, M.Y. 2015. Single stranded nucleic acid aptamers specifically binding to *Klebsiella pneumoniae* and method for detecting *K. pneumoniae* using the same. United States Patent Application Publication. Pub No: US2015/0141270.
 8. Kim, Y.S., Song, M.Y., Jurng, J., Kim, B.C. 2013. Isolation and characterization of DNA aptamers against *Escherichia coli* using a bacterial cell–systematic evolution of ligands by exponential enrichment approach. *Analytical Biochemistry* 436: 22–28.
 9. Ghimire S, Wongkuna S, Sankaranarayanan R and et al. Rice Bran and Quercetin Produce a Positive Synergistic Effect on Human Gut Microbiota, 2 Elevate the Level of Propionate, and Reduce the Population of Enterobacteriaceae family 3 when Determined using a Bioreactor Model. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.947515>; this version posted February 14, 2020

- Phillips, D.M., *Escherichia coli* bacteria by scanning electron microscopy (SEM). URL <https://www.gettyimages.com/detail/photo/escherichia-coli-bacteria-by-scanning-high-res-stock-photography/128635460>. 2018.
- Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A. et al 2019. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from diferent sources: recent reports. *Gut Pathog.* 11(10): 2-16.
10. Al-Dulaimi, D.A.A., 2015. *Escherichia coli* Klinik İzolatlarında Plazmid Aracılı Florokinolon Direnci. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Konya. 93s.
 11. Vanessa, S ve Carlyn, J. H., 2015; Enteroherrhagic *E. coli* and Other Shiga Toxin – Producing *E. coli*, s. 23.
 12. Omerovic, M., Müştak, H. K., Kaya, İ. B. 2017. *Escherichia coli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 2017; 28 (1): 1-6.
 13. Uçar, G., Yörük, N. G., Güner, A. 2015. Türkiye Klinikleri J Food Hyg Technol-Special Topics. 1(3): 22-30.
 14. Rola, J.G., Osek, J. 2015. Milk and milk products as a source of food-borne infections caused by *Escherichia coli*. *Medycyna Weterynaryjna* . 71(2):84-7.
 15. Değirmenci E., Kaloğlu AH., Güven E. et al. 2019. İçme Sularında Bulunan *E. Coli* Bakterilerinin Görüntü İşleme Yöntemleriyle Tespiti. *Ç.Ü. Müh. Mim. Fak. Dergisi*, 34(3): 235-246.
 16. Luepke KH, Suda KJ, Boucher H. et al. 2016. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications. *Pharmacotherapy*; 37(1): 71-84.
 17. Mehlhorn A, Rahimi P, Joseph Y. 2018. Aptamer-Based Biosensors for Antibiotic Detection: A Review. *Biosensors* 2018, 8(2), 54.
 18. Karaçağlar, 2017. Antibiyotik Tayinine Yönelik Biyosensör Geliştirilmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara. 170s.
 19. Tutkun L, Günaydın E, Türk M, ve ark. 2017. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Aptamer and Antibody Conjugated SPIONs Targeted to Breast Cancer Cells: A Comparative Approach. *Journal for Nanoscience and Nanotechnology*.17(3): 1681-1697.
 20. Yu, X., Chen, F., Wang, F., Li, Y. 2017. Whole-bacterium SELEX of DNA aptamers for rapid detection of *E.coli* O157:H7 using a QCM sensor. *Journal of Biotechnology*. 266(20): 39-49.

21. Yu L, Li N, 2019. Noble Metal Nanoparticles-Based Colorimetric Biosensor for Visual Quantification: A Mini Review. *Chemosensors* 2019, 7(4), 53-76.
22. Yüksel, M., Yüksel, K.A., 2017. Biosensor Technologies and Optical Biosensors for the Rapid Detection of Foodborne Pathogens. *International Conference on Advanced Engineering Technologies (ICADET 2017)*, 21-23 Sept. 2017, Bayburt. s.3.
23. Nabavinia, M.S., Charbgo, F., Alibolandi, M., Mosaffa, F., Gholoobi, A., Ramezani, M., Abnous, K. 2018. Comparison of Flow Cytometry and ELISA for Screening of Proper Candidate Aptamer in Cell-SELEX Pool. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 184(2): 444–452.
24. Bhunia, A.K. One day to one hour: how quickly can foodborne pathogens be detected, 2014. *Future Microbiol* (9) 8: 935-946.
25. Hasman, D. Saputra, T. Sicheritz-Ponten, O. Lund, C.A. Svendsen, N. Frimodt-Moller and F.M. Aarestrup. 2014. Rapid whole genome sequencing for the detection and characterization of microorganisms directly from clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(1): 139-146.
26. Li M, Guo X, Li H et al. 2018. Epitope Binning Assay Using an Electron Transfer-Modulated Aptamer Sensor. *CS Appl. Mater. Interfaces* 2018, 10, 1, 341–349.

Bölüm 63

DENTAL PULPADA YAŞAM DÖNGÜSÜ

Gamze NALCI¹

Fuad SADIQLI²

1 Uzman Diş Hekimi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8910-1438

2 Araştırma Görevlisi Diş Hekimi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-3741-2661

Pulpa dokusu mikrobiyal, kimyasal, fiziksel, iatrojenik faktörlerden ve travmadan etkilenebilir. Pulpal hastalıkların büyük kısmından mikroorganizmalar sorumludur. Kakehashi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, germ free farelerde ekspoz pulpanın enfekte olmadığını, normal bakteri florası olan farelerde ise ekspoz pulpanın enfekte olduğu gösterilmiştir (1). Diş çürüğü ve altındaki pulpal inflamasyon açık bir biçimde mikrobiyal kökenlidir. Restorasyonların altında oluşan pulpal hasar çoğunlukla materyalin sitotoksitesitesi kökenli değil mikrobiyal kökenlidir. Mikroorganizmalar ve toksinleri dentin ve restorasyon arasından mikrosızıntı ile pulpaya ulaşır (2-4).

Pulpayı etkileyen bakteri ve yan ürünlerinin en yaygın kaynağı diş çürüğüdür. Diş çürüğü asidojenik bakterilerin büyümesine ve metabolizmasına olanak sağladığından dental plak biofilminin altında oluşmaya başlar. Diş çürüğündeki bakteri popülasyonu oldukça karışık ve değişkendir. Chhour ve arkadaşları 10 tane çürük dentin örneğini inceleyerek 75 farklı türde bakteri olduğunu gözlemlemişlerdir (5). Her bir örnekte yaklaşık 31 kadar bakteri grubu olduğunu göstermişlerdir..

Çürük lezyonlarında bulunan mikroorganizmaların farklı grup ve türlerinin yanı sıra farklı proporsiyonları da vardır. Bu sebeple diş çürüğünün gelişimini durdurmak için antibiyotik kullanmak yada önlemek için aşı üretmek imkansızdır.

Bakterilerin ölümünden sonra ortama çeşitli yan ürünler salınır.. Bunlar asit ve proteinaz gibi dentin ve mineyi çözen ürünlerin yanı sıra Lipopolisakarit (LPS) ve Lipoteikoik (LTA) asit gibi toksinlerdir.. LPS'ler gram-negatif bakterilerin duvarının yıkılması sonucu LTA ise gram-pozitif bakterilerin yıkılması sonucunda oluşur. Gram-negatif bakteriler çürük lezyonu üzerindeki plakta çok fazla olduğu için LPS primer toksin olarak kabul edilebilir. LPS genel bir terim olup olduğu bakterinin türüne göre moleküler yapısının çok sayıda varyasyonu vardır. Belki de diş çürüğünün ve pulpal inflamasyonun her ikisinin gelişim hızlarının değişiklik göstermesinin nedeni toksinlerin miktarı, türü ve kombinasyonlarındaki varyasyonlardır. Bakterilerin kendinden önce toksinleri dentin tübülleri aracılığıyla pulpaya ilerler. Böylece pulpanın inflamatuvar yanıtı bakterilerden ziyade onların toksinlerine karşı gelişir. Bakteriler pulpayı çürüğün geç safhalarında istila eder bu da klinik olarak çürükle ekspoz pulpa şeklinde ortaya çıkar.

1. PULPANIN ENFEKTE OLMA YOLLARI

Bakteriler ve yan ürünleri restorasyonların etrafından ve diğer kaynaklardan pulpaya mikrosızıntı ile ulaşır.

1.1. Anormal kron şekli, fraktür ve çatlaklar

Bakteri birikimini kolaylaştıran herhangi bir faktör pulpal inflamasyon olasılığını artırır. Çoğu durumda inflamasyon çürüğe sekonder olarak gelişir. Çatlak dişte bakteriler çatlak boyunca pulpaya ulaşırlar (7).

1.2. Periodontal hastalık

Periodontal ceplerde, kök yüzeyinde biyofilm oluşur ve florası çürüğün florası ile benzerlik göstererek aynı toksinleri salgılar. Bakteriler ve yan ürünleri lateral kanallar ve dentin tübülleri boyunca pulpaya ulaşabilir. Periodontal hastalığı olup çürüğü olmayan çekilmiş dişlerin incelenmesi pulpada patalojik değişiklikler oluştuğunu göstermiştir (8). Periodontal tedavi sırasında sement tabakasının kaldırılmasının mikroorganizmaların ve toksinlerinin pulpaya ulaşmasını kolaylaştıracağı düşünülse de deneysel olarak desteklenmemiştir (9). Pulpanın dentin tübülleri ile bakteri istilasına karşı koyabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (10).

Apeks kadar ulaşan periodontal hastalıkların çoğunda diş vitalitesini korur. Mevcut literatürdeki fikir birliği periodontal hastalığın bazı pulpal değişikliklere yol açsa da apikali içermediği durumlarda pulpa nekrozuna çok nadir neden olacağı yönündedir.

1.3. Kan dolaşımı (anakorezis)

Kan dolaşımındaki bakteriler pulpaya ulaşabilirler. Köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada bazı dişlerin pulpası perfore edilip restore edilmiş daha sonra da damar yolu ile kan dolaşımına bakteri enjekte edilmiştir. Perfore edilip restore edilen dişlerin pulpalarında bakteri birikimi olsa da sağlıklı pulpalarda bakteri görülmemiştir (11).

2. PULPADA İMMÜN YANIT

Pulpadaki immün yanıt vücudun herhangi bir dokusundaki immün yanıtla aynı olmasına karşın sıra dışı bir ortamda gerçekleşmektedir. Vücuttaki tüm bağ dokular immün yanıt oluşturma kapasitesindedir. Aynı paterni takip etseler de yerel faktörlerden etkilenmektedirler. Pulpadaki immün yanıt diğer bölgedekilerden farklıdır. Çünkü bakteriler dokuya çok geç safhalarda ulaşır pulpanın kan dolaşımı kısıtlanır ve pulpa dokusu esneme-yen, küçük, kapalı bir oda içindedir. Eğer doku yeni bir antijenle karşılaşırsa önce doğal bağışıklık, birkaç gün sonra spesifik immün yanıt oluşur. Eğer doku önceden karşılaştığı bir antijenle karşılaşırsa hemen spesifik yanıt oluşur.

2.1. Pulpada antijen tanınması

MHC 2 yüzey proteinini üreten her üç antijen sunan hücre yani makrofaj, dendritik hücre ve B lenfositler pulpadaki bakteriler ve toksinlerine karşı immün yanıtta aktif yer almaktadır. Sağlıklı pulpada makrofajlar inaktif formda monosit olarak bulunmaktadır (13). Makrofajların MHC 2 ekspresyonları için mikoorganizmalar ya da sitokinler tarafından stimüle edilmeleri gerekmektedir (14). Sağlıklı pulpada çoğunlukla kan damarlarının çevresinde bulunsalar da az sayıda doku boyunca dağılanları da vardır (15).

Dendritik hücrelerin ismi şekillerinden kaynaklanır. Damar ve odontoblast tabakası çevresinde daha konsantre olacak şekilde pulpa dokusu boyunca ağ oluşturlar (15, 16). Dendritik hücrelerin bazılarının uzantıları dentin tübüllerine kadar ulaşmaktadır (17). Bu hücreler MHC moleküllerini stimülasyonsuz sürekli eksprese ederler. Pulpa enflame olduktan sonra dendritik hücrelerin sayısı artar ve bu hücreler çürük lezyonunun altında birikirler (17). B lenfositler plazma hücrelerine dönüşecek özelleşmiş lenfositlerdir. Bu hücreler spesifik immün yanıtta antikör üretir ve MHC molekülleri eksprese ederler. Nadir de olsa sağlıklı pulpada bulundukları rapor edilmiştir (18-20). Onların antijen tanınması ve sunumunun başlangıç safhalarındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı pulpada nadiren T lenfositler de bulunmaktadır.

Pulpada sinir lifleri ile dendritik hücreler arasında yakın anatomik ilişki vardır ve enflame pulpada paralel olarak artar (17, 21). Sempatik sinir sisteminin pulpal inflamasyon üzerine hafifletici etkisinin olduğu gösterilmiştir (22-24). Sempatik sistem proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle eder (22). Ek olarak T lenfositler ve diğer lökositler sinir fibrillerinin uyarılma yeteneğini düşüren β -endorfin ve somatostatin gibi antinositif moleküller üretir (25).

Odontoblastlar dentin tübüleri boyunca ilerleyen antijenlerle ilk karşılaşan hücrelerdir. Veerayutthwilai ve arkadaşları odontoblastlar üzerinde gösterilmiş birkaç doğal bağışıklık markırlarının ve uzantılarının kemokinler ve TLRs reseptörleri içerdiğini göstermiştir (12). Odontoblastlar gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler tarafından üretilen toksinlere farklı yanıt vermektedir. Gram-negatif toksin interlökin-1 β , interlökin-8, TNF-a, kemokinler ve TLRs için mRNAs üretimini artıran TLR-4 molekülünü aktive eder. Gram-pozitif bakteri toksinini taklit eden peptid mRNAs-1 baskılayan TLR-2 molekülünü aktive eder. İnterlökin-1 β , TNF-alfa ve kemokinlerin çürük diş pulpasından alınan örneklerde 6-30 kat artmış olduğu görülmüştür. Bu bilgiler çürük dişlerde proinflamatuvar sitokinlerin ve doğal bağışıklığın TLR reseptörlerinden kaynaklanabileceğini ileri sürer (12). Odontoblastlar üzerinde yapılmış diğer in vitro çalışmalar bakteri toksinine yanıt olarak dendritik hücre miqrasyonuna neden olacak kemokinler ürettiğini ileri sürmektedir (26).

2.2. Antijen tanınması süreci

MHC 2 ve CD8 + T Hücreleri:

Hemen hemen tüm hücreler, MHC 1'i eksprese eder. Viral proteinler yada tümör hücrelerindeki mutasyona uğramış gen ürünleri sitozoldeki proteozom tarafından peptitlere degrade olur (TAP) peptit taşıyıcı ile endoplazmatik retikulumla taşınır ve orada MHC 1 kompleksine bağlanır. Daha sonra bu kompleks hücre yüzeyine taşınır ve bu kompleks CD8+ T hücre reseptörü ile bağlanır.

MHC 2 ve CD4+ T hücreleri:

MHC 1'den farklı olarak, yalnızca bazı hücre grubu normalde MHC 2 eksprese eder. Bunlar antijen sunan hücrelerdir: 1) Dendritik hücreler 2) Makrofajlar 3) B hücreleri 4) Vasküler endotelial hücreler 5) Epitel hücreleri. İlk üçü profesyonel antijen sunan hücre olarak kabul edilir. Son ikisi nonprofesyonel olarak kabul edilir ve MHC 2'i eksprese etmek için IFN- γ tarafından indüklenmesi gerekir. Dendritik hücreler ve makrofajlar antijeni fagosite ederken, B hücreleri antijenleri bağlamak için membran immünoglobülini kullanır.

3. ÇÜRÜK ATAĞININ ERKEN SAFHALARINDA OLUŞAN HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Çürüğün altındaki enflame pulpanın klasik histolojik tanımı 1963 yılında Seltzer tarafından yapılmıştır (27). Fakat diş çürüğü çok değişken bir hastalık olduğundan tanımlamalar hipotetiktir. Bu tanım hemotoksilin ve eozin ile boyanmış ve parafine gömülmüş kesitlerin ışık mikroskobu altında incelenmesinden elde edilmiştir. Son zamanlarda immünohistokimyasal, elektron mikroskobu ve moleküler teknikler gibi farklı teknikler kullanılmıştır. Diş plağındaki karyojenik bakteriler, mine ve dentinin mineral elementlerini çözen ve organik matrisi sindiren bir asit ve enzim karışımı üretir. Mineralin içeriğinin çözülmesi diş minesini daha geçirgen hale getirir ve bakteriyel toksinler kaviteasyondan hızlı ilerler. Dentine ulaşıldığında önce toksinler daha sonra bakteriler dentin tübülleri boyunca pulpaya doğru ilerleyecektir.

Mine ve dentinin içeriğinde ve kalınlığındaki varyasyonlar ve özellikle dentin tübüllerinin geçirgenliği, bu toksinlerin hangi oranda pulpaya ulaşacağını belirleyecektir. Vital dişlerde dentin sıvısının dışarıya doğru akışı toksin ve bakterilerin ilerlemesine karşı koyacaktır. Fakat toksinler, çok erken safhada pulpaya ulaşır. Brannstrom ve Lind çok sayıda çekilmiş dişleri incelemiş ve beyaz nokta lezyonları olan fakat kaviteasyonu olmayan dişlerin yaklaşık %50'sinde pulpada histolojik inflamasyon kanıtı olduğunu göstermişlerdir (28).

Dentin tübülleri ile pulpaya doğru ilerleyen toksik bakteri ürünleri ile ilk karşılaşacak hücreler odontoblastlardır. Odontoblastların toksinlere yanıt verdiğini ve reaksiyonel bir dentin bariyeri oluşturabildiği bilinmektedir. Hematoksilen ve eozinle boyanmış kesitlerde dendritik hücreler ayırt edilemez, ancak makrofajlar ve nötrofiller ayırt edilebilir. Makrofajlar ve dendritik hücreler yabancı bir antijeni tanıyacak ve ayrıntılarını lenf düğümlerine taşıyacaktır fakat bu histolojik olarak izlenebilir bir süreç değildir. İnaktif makrofajlar (monositler) büyür ve aktif hale gelir. Nötrofiller, diyapedez yoluyla kapillerleri terk eder ve olay yerine giderler.

Büyük çoğunluğunu loblu çekirdekleriyle tanınabilen nötrofiller oluşturan fagositik hücrelerin bu birikimi çürüğe erken yanıtta anahtar morfolojik özelliktir. Mast hücrelerde bulunabilir fakat frajilitesinden dolayı rutin preparasyonlarda histolojik olarak belirlenmesi zordur (29, 30). Mast hücreleri solunan veya yutulan antijenlere yanıt olarak yüzey dokularında yaygındır. Aynı zamanda, vasküler ve ardından nöral değişiklikler meydana gelir. Sinirler, hematoksilen ve eozinle boyanmış kesitlerde iyi izlenemez ve enflamasyon sırasındaki nöral değişikliklerin gözlemlenmesi başka teknikler gerektirir. Bazen yerel kan damarlarında belirgin bir genişleme görülebilir.

4. ÇÜRÜK ATAĞININ GEÇ SAFHALARINDA SPESİFİK İMMÜN YANIT SIRASINDA HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER (KRONİK İNFLAMASYON)

İmmün yanıtın en erken inflamatuvar aşaması, antijen dokuya ulaştıktan çok kısa bir süre sonra başlar. Vücut daha önce antijenle karşılaşmışsa, bu antijenlerin kaydı hafıza T lenfositler tarafından korunmuş olacaktır. Spesifik antikor sentezleyen lenfositlerin üretimi çok hızlı başlayacaktır. Antijenle daha önce karşılaşılmadıysa, birkaç gün süren yeni klonal lenfositler geliştirilecektir. Her iki durumda da spesifik lenfositlerin üretimi lenf düğümlerinde gerçekleşecektir. Antijen ister yeni ister daha önce karşılaşmış olsun, dokunun histolojik görünümü aynı olacak, sadece zaman aralığı farklı olacaktır. Bu aşamada pulpa yanıtının görünümü, lenfositlerin baskın varlığı ile karakterizedir. Lenfosit sayısı arttıkça klinik semptomların şiddeti artar (21). Genellikle kronik inflamasyonun yaygın olarak kullanılan bir tanımı; başlıca lenfositlerin varlığı ve onarıcı doku oluşumu ile belirgin yavaş ilerleyen inflamasyondur. Bu genellikle çekilmiş çürüğü olan dişlerin diş pulpasında görülür. Pulpa, oldukça sağlam bir dokudur ve tersiyer dentin üreterek, kendisini çürük ataklarından koruyabilir. Ancak çürük lezyonu tedavi edilmezse, iritanların artan miktarı sonunda geri dönüşü olmayan değişikliklere neden olacaktır. Bu değişiklikler ilk başta boyut olarak sınırlıdır ve pulpal apse oluşturabilir. Pulpal apsenin etrafındaki dokunun büyük kısmı sağlıklı görünür.

Bu lokal nekroz, kontrol edilmedikçe, doku boyunca periradiküler dokulara doğru kademeli olarak ilerleyecektir. Pulpadaki doku hasarının ilerleyişi mikrobiyal toksinlerin varlığı ve yayılması ile belirlenir ve kan damarlarının sıkışmasından kaynaklanmamaktadır.

4.1. Hemodinamik değişiklikler

Dental pulpadaki immün yanıtın vasküler bileşeninin öğrenilmesi, vital pulpa tedavisinin planlanması veya uygulanması için kritik öneme sahiptir. Ne yazık ki, insanlar üzerinde çürük lezyonlu dişlerde pulpal vasküler değişikliklerle ilgili az sayıda çalışma vardır (31-36). Hayvan modellerinde

deneyssel olarak indüklenen inflamasyonun etkisini çeşitli araştırmacılar incelemiştir (37-41).

4.2. Kan dolaşımı

Deney hayvanlarında bile diş pulpasındaki kan akışını ölçmek zor bir işlemdir ve elde edilen verilerin yorumlanması güçtür. Bir sıçan keser modelinde enflamasyonu başlatmak için plak ekstresi kullanan Kim ve arkadaşları “orta derecede iltihaplı” bir pulpada kan akışında %40 artış, ancak “kısmen nekrotik” pulpada %35 azalma rapor etmişlerdir (42). Benzer bir modelde Bletsa ve arkadaşları, pulpaya LPS uygulamasının, 10 dakika sonra, deneylerin kan akışında 3 saat boyunca devam eden bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (41). Bu sonuçlar pulpanın sınırlı yanıt verme yeteneği olarak yorumlanmıştır.

4.3. Doku sıvısı basıncı

Sağlıklı diş pulpası, 5 ila 10 mm Hg arası bir interstisyel basınca sahiptir (37-43). Enflamasyon sırasındaki en önemli değişikliklerden biri, sıvının kapiller damarlar içinden interstisyel boşluğa hareketidir. Fizik kurallarına göre, sert bir odadaki sıvı miktarını artırmak, basınçta bir artışa neden olur. Uzun süre pulpada bu kadar basınç yükselmesi olduğu ve bunun damarlarda staz ve nekroza yol açan kan damarlarının sıkışmasına neden olabileceği varsayılmıştır. Hatta bu basınç değişikliğinin, bakteri toksinlerinden doğrudan etkilenmeyen pulpa alanlarının nekrozuna neden olabilecek apeksdeki damarların strangulasyonuna neden olacağı öne sürülmüştür. Tonder ve Kvinnsland ve Van Hassel’in deneyssel çalışmalarında, deney hayvanlarının pulpalarında interstisyel sıvı basıncını ölçmüş ve kısa bir mesafede (2 mm) yaralanmanın hemen altındaki alanda basınç artmasına rağmen, basıncın normal sınırlar içinde kaldığı görülmüştür (37). Yüksek interstisyel sıvı basıncının olduğu alanlarda bile, lümen içi basınçtaki dengeleyici artış nedeniyle kapiller damarlar açık kalır. Artan interstisyel sıvı basıncı, artan kapiller geçirgenlikle birlikte oluştuğunda, kapiller membran boyunca hızlandırılmış bir sıvı değişimine yol açacağı için faydalı olabilir (40). Doku sıvısındaki herhangi bir net artış, özellikle makromoleküller, lenfatikler tarafından giderilecektir. Diş pulpasında lenfatiklerin varlığı tartışmalı bir konudur, ancak ultrastrüktürel ve histokimyasal tekniklerin kullanıldığı çalışmalar varlığını kanıtlamıştır (44-46). Çürüğe bağlı nekroz sadece bakteriyel toksinler pulpa boyunca yayılarak hücreleri doğrudan etkilediğinde meydana gelir.

Kan akışındaki ve basıncındaki değişiklikler, immün / inflamatuvar yanıtın ayrılmaz bir parçasıdır ve bu nedenle hasarın kapsamını sınırlama ve onarımı başlatmaya yönelik normal sürecin bir bileşenidir. Mikrosirkülasyonun ayrıntılı fizyolojisi karmaşıktır ve dokular arasında önemli ölçüde

değişiklik gösterir (40). Diş pulpasında çalışmak özellikle zordur. Klinik olarak pulpa kan akışını ölçmek için birçok girişimde bulunulmuş olmasına rağmen, hiçbirinin tamamen kesin olduğu doğrulanmamıştır.

4.4. Pulpal inflamasyon sırasında nöral değişiklikler

Sempatik sinirler, pre-kapiller sfinkterleri daraltarak ve diğer inflamasyon unsurları ile etkileşime girerek kan akışını kontrol ederler (47-49). Diğer bölgelerde sempatik aktivite, antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmasına rağmen proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder ve bölgeye inflamatuvar hücrelerin toplanmasında rol oynar (23,50,51,52). Sempatik sinirler, odontoklastlar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (53). Normal dişlerde, sempatektomili dişlere kıyasla derin kavite preparasyonundan 4 gün sonra daha az apse oluşumu görülmüştür (51). Sempatektomize sıçan azı dişlerinde pulpa ekspozundan sonra 20 günden fazla bir bekleme süresinde inflamasyonun şiddeti veya kapsamında farklılık bulunamamıştır (51).

Trigeminal sistemden gelen afferent lifler de toksinlere ve yaralanmaya yanıt olarak önemli bir rol oynar. Afferent lifler, iki önemli nöropeptid olan substance P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) salgılar. Her ikisi de vazodilatasyona ve artmış kapiller geçirgenliğe neden olur. Sempatik aktivite vazokonstriksiyona neden olur ve ayrıca peptitlerin afferent liflerden salınmasını azaltır. Bu nedenle, sempatik lifler ve afferent lifler inflamasyon üzerine zıt yönlerde etki ediyor gibi görünmektedir.

Etkilenmiş pulpalarda, sinir büyüme faktörü (NGF) ve reseptörlerinin ekspresyonunda artış vardır (54,55). Afferent lif uçlarının ve substance P ile CGRP'nin eşzamanlı artması da gerçekleşir (55-60). Afferent sinir liflerinin artması, diş yaralanmasından 1 gün sonra ortaya çıkar ve pulpa ekspozundan 3 ila 4 hafta sonra azalır; bu durumda sempatik sinir liflerinin artışı meydana gelmiştir (61,62-65).

Pulpa yaralanması ve inflamasyonu, pulpanın kendisi dışındaki nöral değişikliklerle de ilişkilidir. Pulpa yaralanmasından sonra trigeminal ganglionda çeşitli nöropeptidlerin ekspresyonu artar (66, 67). Ağrı ile ilişkili olan Trk-B reseptörleri artar ve nitrik oksit sentezi artar (68,69). Gangliondaki aksesuar hücrelerde de tespit edilebilir değişiklikler oluşur (70).

Trigeminal ganglionda pulpa zedelenmesi ve inflamasyonu dejeneratif değişikliklere ve ağrı sistemindeki olası değişikliklerin bir göstergesi olan cFos ekspresyonuna yol açar (71,72). Belki de klinik açıdan en önemlisi merkezi sensitizasyonla ilgili çekirdekdeki değişikliklerdir (73-77). Bu, pulpitisdeki değişken ağrı oluşumunu açıklamaya yardımcı olabilir.

5. PULPADAKİ ANTİİNFLAMATUAR VE ANTİNOSİSEPTİF MEKANİZMALAR

İnflamasyon sırasında sinir ve immün sistemler arasında önemli etkileşimler vardır (78). Nöroimmün etkileşimler, duyuusal sinirlerin üzerindeki opioid reseptörlerin immüno türevli opioid peptidleri tarafından aktivasyonu yoluyla ağrıyı kontrol eder (79). Opioid içeren lökositler, periferik inflamasyon bölgelerine göç eder. Strese maruz kaldığında, opioid peptidler salınır, periferik duyu nöronları üzerindeki opioid reseptörlerine bağlanır ve endojen antinosisepsiyonu indükler. Bu alandaki araştırmaların çoğu cilt ve eklemler üzerinde yapılmış olsa da ağız cerrahisinde kullanılan lokal anestetikçe 1 mg kadar az morfin eklenmesinin etkinliği kanıtlanmıştır (80). Opioid reseptörler pulpal sinirlerde bulunur ve b-endorfinin en azından iltihaplı pulpadaki lenfositlerde mevcut olduğu gösterilmiştir (22,25,81).

Bunu yaralanmaya karşı pulpa tepkisinin bir parçası olarak görmek önemlidir. Bu antinosiseptif mekanizmanın kapsamı sunulan anti-genin tam doğasına bağlı olarak değişebilir. Bu, kısmen, pulpa inflamasyonunun sonucu olarak oluşan ağrının geniş çeşitliliğini açıklayabilir.

6. DAHA AZ GÖRÜLEN PULPAL YANITLAR: KALSİFİKASYON VE REZORBSİYON

Pulpanın kalsifikasyonu çeşitli biçimlerde oluşur. Nüfusun büyük bir kısmında ayrı pulpa taşları oluşur. Genç yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, grubun %46'sında en az bir dişte pulpa taşlarının radyografik kanıtı vardır. Bu çalışmaya dahil edilen tüm dişlerin %10'u bir pulpa taşı içermektedir (82).

Pulpa taşlarının büyük çoğunluğu azı dişlerinde bulunur. Pulpa taşları, tübüler normal dentin veya içinde hücrelerin gömülü olduğu kemiğe benzedikleri için gerçek veya yalancı olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca, dentin duvarlarının bir parçası olduklarında serbest, yapışık veya gömülü olarak sınıflandırılırlar (83). Pulpa taşı oluşumunun etiyojisi bilinmemekle birlikte, pulpa taşlarının ateromatöz kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (% 74), olmayanlara (% 39) göre daha yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır (84). Pulpa taşları patolojik olarak kabul edilmemektedir, ancak kök kanallarının bulunmasına ve enstrümantasyonuna engel olur.

Pulpa mineralizasyonunu daha çok Ehlers-Danlos sendromu ve amelogenesis imperfekta gibi bazı genetik bozukluklarla ilişkilidir (84,86). Travmadan sonra pulpanın yaygın ve diffüz distrofik mineralizasyonu meydana gelebilir (87,88). Bundan dolayı hastalardan takip radyografilerinin alınmasında fayda var. Bu hastalarda, pulpa odası ve kök kanalı reaksiyonlar ve reparatif dentin ile tıkandıkça diş daha sarı bir renk alır ve karakteristik renk değişikliği oluşur. Bu dişlerin çoğu endodontik tedavi gerektirmeyecektir. Yalnızca <%10'u nekrotik hale gelebilir ve periapikal bir lezyon oluşturur (89,90).

Literatürün büyük kısmı vaka raporlarından oluşsa da internal rezorpsiyon travmaya alternatif bir sekel olarak kabul edilmiştir. Travma ile korelasyon kurmanın zorluğu muhtemelen travma ile tanı arasındaki sürenin uzunluğu ile ilgilidir. İnternal kök rezorpsiyonu asemptomatik olsa da progresiftir. Bu lezyon sonunda kökü veya kronu perfore edebilir. Bu tür bir rezorpsiyon, yaygın olabilir ve genellikle çürük olarak yanlış tanı konulan koronal pembe renk değişikliği haline gelebilir. İnternal rezorpsiyon, pulpitis ve nekrozlu dişlerde mikroskobik olarak küçük lezyonlar olarak da bulunmuştur (91). Predentin tabakasındaki hasar, inflame doku ve dentinin doğrudan temasına yol açar. Odontoklast dentini rezorbe edecek ve onu granülasyon dokusu ile değiştirmeye başlayacaktır. İnternal rezorbsiyon teşhisi konulduğunda, bu geri dönüşü olmayan süreci durdurmak için pulpanın ekstripe edilmesi gerekir (92,93).

7. ONARIM VE REJENERASYON

İnflamasyon dahil immün yanıt, pulpanın toksinlere veya yaralanmaya verdiği toplam yanıtın yalnızca bir kısmıdır. Etkili olduğunda, bu yanıt her türlü yabancı maddeyi nötralize eder ve ortadan kaldırır, onarım ve rejenerasyona izin verir. Onarım süreci birkaç şekilde olabilir. En belirgin kriter, yaralanmanın şiddeti ile ilgilidir. Odontoblastlar canlılığını kaybetmediğinde, orijinal odontoblastlar reaksiyoner dentini oluşturabilir. Odontoblastlar canlılığını kaybedince, kök hücrelerden yeni dentin oluşturan hücreler gelişir ve tersiyer dentin oluşturur (94,95). Daha geniş hasar alanlarının onarımı çok daha değişkendir ve klinik uygulamayla yakından ilişkilidir. Normalde organize olmuş bir pulpa dokusunun yeniden oluşmadığı görülmektedir. Pulpanın canlılığını koruduğu kapsamlı doku hasarına bir örnek pulpa polipidir. Genç azı dişlerde hızla ilerleyen çürükler, krona madde kaybına ve büyük ancak kendi temizlenebilir pulpa ekspozuna neden olabilir. Oral mukozadan gelen epitel hücreleri, açığa çıkan pulpaya yerleşir ve bir epidermis oluşturur. Bu fenomen, pulpanın yaralanmaya yanıt verme yeteneğini kanıtlar, ancak çoğunlukla bu azı dişlerde restore edilemeyecek kadar madde kaybı olur.

Bazen çürüğün ilerlemesiyle pulpal yanıt bir çıkmaza varabilir. İrritan devam eder ama kontrol altına alınır. Bu, bir tanıma göre, yaralanma ve onarım ile birlikte aynı zamanda meydana gelen kronik inflamasyondur.

7.1. Reperatif dentin oluşumu:

Koruyucu sert doku bariyerinin oluşturulması, vital pulpa prosedürlerinin amacıdır. Doğrudan pulpa ekspozuna bağlı olarak birincil odontoblastların kaybindan sonra pulpodental hasarlar, pulpadan gelen hücreler tarafından bir sert doku bariyerinin gelişmesiyle onarılır. Bu odontoblast benzeri hücreler teorik olarak perivasküler hücrelerden, kemik iliği kök hücrelerinden veya diş pulpası kök hücrelerinden kaynaklanır (101,102). Ortaya çıkan sert doku oluşumu uzun zamandır üçüncül reperatif dentin

olarak kabul edilmiş ya da daha iyi bir terim olmadığı için orijinal odontoblastların kaybindan sonra reperatif dentinogeneze olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit (CH) kullanılarak direkt kuafaj yapılmış insan dişlerinde reperatif köprü oluşumunun histolojik incelemeleri, CH'ye yakın ilk hücresel yanıtın pulpal nekroz oluşturduğunu ve dentin benzeri sert doku köprüsünün oluşumunu tetiklediğini ortaya çıkarmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir ışık mikroskobu çalışması, tedavi edilmemiş derin çürükler, büyük restorasyonlar ile karakterize edilen veya çürük ekspozundan sonra direkt pulpa kuafajı prosedürleriyle tedavi edilen doksan altı çekilmiş insan dişini incelenmiştir (103). Veriler pulpa ekspozu olmayan derin çürüklü dişlerde ve büyük restorasyonlu dişlerde sekonder dentinin tübüler yapısıyla devamlılık gösteren tersiyer dentin oluştuğunu göstermiştir. Bu tersiyer dentin yassılaşmış primer odontoblast tabakasıyla ilişkilidir. Bunun tersine birincil odontoblastların yokluğunda direkt pulpa kaplaması yapılmış dişler, histolojik inceleme ekspozların amorf ve atübüler kalsifiye bir doku tarafından onarıldığını bazen de gömülü nekrotik doku kalıntıları ve pulpa kaplama materyali içerdiğini göstermiştir. Bu distrofik kalsifik köprüler kollajen fibrillerle ilişkiliydir ve pulpal fibroblastlar içerir.

Pulpa iyileşmesi sırasında, elektron mikroskobu görüntüleri, köprünün ilk kalsifikasyonunun, ampute edilmiş pulpa yüzeyi ile onarıcı hücreler arasında yer alan hücre dışı matris veziküllerin yoğunluğu ile karakterize olduğunu göstermektedir (104). Veziküller, veziküler membranın kaybolmasından sonra biriken ve kalsifiye bir alan oluşturan iğne benzeri kristaller ve ozmofilik bir materyel içerir. Diğer biyolojik olarak normal veya hastalıklı dokulardaki kalsifikasyona benzer şekilde, kristaller içinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının birikmesi, bunların kalsifikasyon sürecinde oluştuğunu gösterir. Yara yüzeyinde bir ay sonra kalsifik köprü oluşumu görülebilir. Bununla birlikte sert dokuda pulpa kaplama ajanına bağlı olarak tünel defektleri, pulpal inflamatuvar hücre aktivitesi, operatif debrisler ve bakteriyel mikrosızıntı oluşabilir (105). Köprü oluşumu aslında uygulanan pulpa kaplaması veya pulpotomi ajanından daha fazla, hücre dışı matrise bağımlı olabilir (29-31).

Reaktif tersiyer dentinogenezin sadece çürük ilerlemesi sırasında ve indirekt kuafaj prosedürlerinde primer odontoblastlar tarafından oluşacağı açıktır. Direkt pulpa kaplama ve pulpotomi işlemlerinde primer odontoblastların kaybindan sonra oluşan sert doku bariyerleri pulpa fibroblastlarını yansıtan hücreler tarafından üretilen kalsifiye sert dokulardır ve histolojik olarak dentin değil dentin benzeri sert dokudur. İntrapulpal onarım mekanizmalarına ilişkin bu yeni anlayış, tedavi prosedürlerini değiştirmez. Sert doku ve fizyolojik dentinin yenilenmesinden sorumlu biyoaktif molekülleri, büyüme faktörlerini ve hücresel mekanizmaları daha detaylı öğrenmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kakehashi S, Stanley H, Fitzgerald R. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 20:340-349.
2. Bergenholtz G. (1977) Effect of bacterial products on inflammatory reactions in the dental pulp. *Scand J Dent Res.*85:122-129.
3. Bergenholtz G. (2000). Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations. *Crit Rev Oral Biol Med.* 11:467-480.
4. Bergenholtz G, Cox CF, Loesche WJ, Syed SA. (1982). Bacterial leakage around dental restorations: its effect on the dental pulp. *J Oral Pathol.* 11:439-450.
5. Chhour K-L, Nadkarni MA, Byun R, et al. (2005). Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries. *J Clin Microbiol.* 43:843-849.
6. Martin FE, Nadkarni MA, Jacques NA, Hunter N. (2002). Quantitative microbiological study of human carious dentine by culture and real-time PCR: association of anaerobes with histopathological changes in chronic pulpitis. *J Clin Microbiol.* 40:1698-1704.
7. Kahler B, Moule A, Stenzel D. (2000). Bacterial contamination of cracks in symptomatic vital teeth. *Aust Endod J.* 26:115-118.
8. Langeland K, Rodrigues H, Dowden W. (1974). Periodontal disease, bacteria, and pulpal histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 37:257-270.
9. Bergenholtz G, Lindhe J. (1978). Effect of experimentally induced marginal periodontitis and periodontal scaling on the dental pulp. *J Clin Periodontol.* 5:59-73.
10. Nagaoka S, Miyazaki Y, Liu HJ, et al. (1995). Bacterial invasion into dentinal tubules of human vital and nonvital teeth. *J Endod.* 21:70-73.
11. Tziafas D. (1989). Experimental bacterial anachoresis in dog dental pulps capped with calcium hydroxide. *J Endod.* 15:591-595.
12. Veerayutthilai O, Byers MR, Pham TTT, et al. (2007). Differential regulation of immune responses by odontoblasts. *Oral Microbiol Immunol.* 22:5-13.
13. Jontell M, Gunraj MN, Bergenholtz G. (1987). Immunocompetent cells in the normal dental pulp. *J Dent Res.* 66:1149-1153.
14. Nakanishi T, Takahashi K, Hosokawa Y, et al. (2005). Expression of macrophage inflammatory protein 3alpha in human inflamed dental pulp tissue. *J Endod.* 31:84-87.
15. Okiji T, Jontell M, Belichenko P, et al. (1997). Structural and functional association between substance P- and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves and accessory cells in the rat dental pulp. *J Dent Res.* 76:1818-1824.

16. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. (1998). Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Crit Rev Oral Biol Med.* 9:179–200.
17. Yoshida K, Yoshida N, Iwaku M. (2003). Class II antigen-presenting dendritic cell and nerve fiber responses to cavities, caries, or caries treatment in human teeth. *J Dent Res.* 82:422–427.
18. Zhang J, Kawashima N, Suda H, et al. (2006). The existence of CD11c+ sentinel and F4/80+ interstitial dendritic cells in dental pulp and their dynamics and functional properties. *Int Immunol.* 18:1375–1384.
19. Hahn CL, Falkler WA, Jr., Siegel MA. (1989). A study of T and B cells in pulpal pathosis. *J Endod.* 15:20–26.
20. Izumi T, Kobayashi I, Okamura K, Sakai. (1995). H. Immunohistochemical study on the immunocompetent cells of the pulp in human non- carious and carious teeth. *Arch Oral Biol.* 40:609–614.
21. Sakurai K, Okiji T, Suda H. (1999). Co-increase of nerve fibers and HLA-DR- and/or factor-XIIIa-expressing dendritic cells in dentinal caries-affected regions of the human dental pulp: an immunohistochemical study. *J Dent Res.* 78:1596–1608.
22. Fristad I, Berggreen E, Haug SR. (2006). Delta (delta) opioid receptors in small and medium-sized trigeminal neurons supporting the dental pulp of rats. *Arch Oral Biol.* 51:273–281.
23. Haug SR, Heyeraas KJ. (2005). Immunoglobulin producing cells in the rat dental pulp after unilateral sympathectomy. *Neuroscience.* 136:571–577.
24. Haug SR, Heyeraas KJ. (2003). Effects of sympathectomy on experimentally induced pulpal inflammation and periapical lesions in rats. *Neuroscience.* 120:827–836.
25. Mudie AS, Holland GR. (2006). Local opioids in the inflamed dental pulp. *J Endod.* 32:319–323.
26. Durand SH, Flacher V, Romeas A, et al. (2006). Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol.* 176:2880–2887.
27. Seltzer S, Bender IB, Ziontz M. (1963). The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 16:969–977.
28. Brannstrom M, Lind PO. (1965). Pulpal response to early dental caries. *J Dent Res.* 44:1045–1050.
29. Miller GS, Sternberg RN, Piliero SJ, Rosenberg PA. (1978). Histologic identification of mast cells in human dental pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 46:559–566.
30. Zachrisson BU. (1971). Mast cells in human dental pulp. *Arch Oral Biol.* 16:555–556

31. Baume LJ. (1970). Diagnosis of diseases of the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 29:102–116.
32. Bernick S. (1977). Morphological changes in lymphatic vessels in pulpal inflammation. *J Dent Res.* 56:841–849.
33. Marchetti C, Poggi P, Calligaro A, Casasco A. (1992). Lymphatic vessels of the human dental pulp in different conditions. *Anat Rec.* 234:27–33.
34. Rodd HD, Boissonade FM. (2005). Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease. *Eur J Oral Sci.* 113:128–134.
35. Di Nardo Di Maio F, Lohinai Z, D’Arcangelo C, et al. (2004). Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp. *J Dent Res.* 83:312–316.
36. Trowbridge HO. (1981). Pathogenesis of pulpitis resulting from dental caries. *J Endod.* 7:52–60.
37. Tonder KJ, Kvinnsland I. (1983). Micropuncture measurements of interstitial fluid pressure in normal and inflamed dental pulp in cats. *J Endod.* 9:105–109.
38. Tonder KJ. (1983). Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. *Acta Odontol Scand.* 41:247–256.
39. Takahashi K. (1990). Changes in the pulpal vasculature during inflammation. *J Endod.* 16:92–97.
40. Heyeraas KJ, Berggreen E. (1999). Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. *Crit Rev Oral Biol Med.* 10:328–336.
41. Bletsa A, Berggreen E, Fristad I, et al. (2006). Cytokine signalling in rat pulp interstitial fluid and transcapillary fluid exchange during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *J Physiol.* 573:225–236.
42. Kim S, Liu M, Simchon S, Dorscher-Kim JE. (1992). Effects of selected inflammatory mediators on blood flow and vascular permeability in the dental pulp. *Proc Finn Dent Soc.* 88(Suppl 1):387–392.
43. Van Hassel HJ. (1971). Physiology of the human dental pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 32:126–134.
44. Matsumoto Y, Zhang B, Kato S. (2002). Lymphatic networks in the periodontal tissue and dental pulp as revealed by histochemical study. *Microscopy Res Tech.* 56:50–59.
45. Marchetti C, Poggi P. (2002). Lymphatic vessels in the oral cavity: different structures for the same function. *Microscopy Res Tech.* 56:42–49.
46. Bishop MA, Malhotra M. (1990). An investigation of lymphatic vessels in the feline dental pulp. *Am J Anat.* 187:247–253.
47. Anneroth G, Norberg KA. (1968). Adrenergic vasoconstrictor innervation in the human dental pulp. *Acta Odontol Scand.* 26:89–93.

48. Christensen K. (1940). Sympathetic nerve fibres in the alveolar nerves and nerves of the dental pulp. *J Dent Res.* 19:227–242.
49. Tonder KH, Naess G. (1978). Nervous control of blood flow in the dental pulp in dogs. *Acta Physiol Scand.* 104:13–23.
50. Bletsa A, Heyeraas KJ, Haug SR, Berggreen E. (2004). IL-1 alpha and TNF-alpha expression in rat periapical lesions and dental pulp after unilateral sympathectomy. *Neuroimmun.* 11:376–384.
51. Haug SR, Berggreen E, Heyeraas KJ. (2001). The effect of unilateral sympathectomy and cavity preparation on peptidergic nerves and immune cells in rat dental pulp. *Exp Neurol.* 169:182–190.
52. Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland IH, Jonsson R. (1995). Recruitment of immunocompetent cells after dentinal injuries in innervated and denervated young rat molars: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem.* 43:8:71–879.
53. Komorowski RC, Torneck CD, Hu JW. (1996). Neurogenic inflammation and tooth pulp innervation pattern in sympathectomized rats. *J Endod.* 22:414–417.
54. Woodnutt DA, Wager-Miller J, O'Neill PC, et al. (2000). Neurotrophin receptors and nerve growth factor are differentially expressed in adjacent nonneuronal cells of normal and injured tooth pulp. *Cell Tissue Res.* 299:225–236.
55. Byers MR, Wheeler EF, Bothwell M. (1992). Altered expression of NGF and P75 NGF-receptor by fibroblasts of injured teeth precedes sensory nerve sprouting. *Growth Factors.* 6:41–52.
56. Byers MR, Taylor PE. (1993). Effect of sensory denervation on the response of rat molar pulp to exposure injury. *J Dent Res.* 72:613–618.
57. Byers MR, Suzuki H, Maeda T. (2003). Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microsc Res Tech.* 60:503–515.
58. Byers MR. (1994). Dynamic plasticity of dental sensory nerve structure and cytochemistry. *Arch Oral Biol.* 39(Suppl): 13S–21S.
59. Byers MR, Narhi MV, Mecifi KB. (1988) Acute and chronic reactions of dental sensory nerve fibers to cavities and desiccation in rat molars. *Anat Rec.* 221:872–883.
60. Byers MR. (1992). Effects of inflammation on dental sensory nerves and vice versa. *Proc Finn Dent Soc.* 88(Suppl 1):499–506.
61. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. (1990). Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod.* 16:78–84.
62. Rodd HD, Boissonade FM. (2002). Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol.* 47:375–385.

63. Oswald RJ, Byers MR. (1993). The injury response of pulpal NPY-IR sympathetic fibers differs from that of sensory afferent fibers. *Neurosci Lett* 164:190–194.
64. El Karim IA, Lamey P-J, Linden GJ, et al. (2006). Caries-induced changes in the expression of pulpal neuropeptide Y. *Eur J Oral Sci.* 114:133–137.
65. El Karim IA, Lamey PJ, Ardill J, et al. (2006). Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and VPAC1 receptor in adult human dental pulp in relation to caries. *Arch Oral Biol.* 51:849–55.
66. Buck S, Reese K, Hargreaves KM. (1999). Pulpal exposure alters neuropeptide levels in inflamed dental pulp and trigeminal ganglia: evaluation of axonal transport. *J Endod.* 25:718–721.
67. Itotagawa T, Yamanaka H, Wakisaka S, et al. (1993). Appearance of neuropeptide Y-like immunoreactive cells in the rat trigeminal ganglion following dental injuries. *Arch Oral Biol.* 38:725–728.
68. Behnia A, Zhang L, Charles M, Gold MS. (2003). Changes in TrkBlike immunoreactivity in rat trigeminal ganglion after tooth injury. *J Endod.* 29:135–140.
69. Cao Y, Deng Y. (1999). Histochemical observation of nitric oxide synthase in trigeminal ganglion of rats with experimental pulpitis. *J Tongji Med Univ.* 19:77–80.
70. Stephenson JL, Byers MR. (1995). GFAP immunoreactivity in trigeminal ganglion satellite cells after tooth injury in rats. *Exp Neurol.* 131:11–22.
71. Henry MA, Westrum LE, Johnson LR, Canfield RC. (1987). Ultrastructure of degenerative changes following ricin application to feline dental pulps. *J Neurocytol.* 16:601–611.
72. Chattipakorn SC, Sigurdsson A, Light AR, et al. (2002). Trigeminal c-Fos expression and behavioral responses to pulpal inflammation in ferrets. *Pain.* 99:61–69.
73. Kwan CL, Hu JW, Sessle BJ. (1993). Effects of tooth pulp deafferentation on brainstem neurons of the rat trigeminal subnucleus oralis. *Somatosens Mot Res.* 10:115–131.
74. Zhang S, Chiang CY, Xie YF, et al. (2006). Central sensitization in thalamic nociceptive neurons induced by mustard oil application to rat molar tooth pulp. *Neuroscience.* 142:833–842.
75. Chiang CY, Park SJ, Kwan CL, et al. (1998). NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. *J Neurophysiol.* 80:2621–2631.
76. Torneck CD, Kwan CL, Hu JW. (1996). Inflammatory lesions of the tooth pulp induce changes in brainstem neurons of the rat trigeminal subnucleus oralis. *J Dent Res.* 75:553–561.

77. Hu JW, Dostrovsky JO, Lenz YE, et al. (1986). Tooth pulp deafferentation is associated with functional alterations in the properties of neurons in the trigeminal spinal tract nucleus. *J Neurophysiol.* 56:1650–1668.
78. Labuz D, Berger S, Mousa SA, et al. (2006). Peripheral antinociceptive effects of exogenous and immune cell-derived endomorphins in prolonged inflammatory pain. *J Neurosci.* 26:4350–4358.
79. Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA, et al. (2003). Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol.* 141:30–39.
80. Likar R, Koppert W, Blatnig H, et al. (2001). Efficacy of peripheral morphine analgesia in inflamed, non-inflamed and perineural tissue of dental surgery patients. *J Pain Symptom Manage.* 21:330–337.
81. Jaber L, Swaim WD, Dionne RA. (2003). Immunohistochemical localization of mu-opioid receptors in human dental pulp. *J Endod.* 29:108–110.
82. Ranjitkar S, Taylor JA, Townsend GC. (2002). A radiographic assessment of the prevalence of pulp stones in Australians. *Aust Dent J.* 47:36–40.
83. Goga R, Chandler NP, Oginni AO. (2008). Pulp stones: a review. *Int Endod J.* 41:457–468.
84. Edds AC, Walden JE, Scheetz JP, et al. (2005). Pilot study of correlation of pulp stones with cardiovascular disease. *J Endod.* 31:504–506.
85. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. (2005). Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med.* 34:298–307.
86. Collins MA, Mauriello SM, Tyndall DA, Wright JT. (1999). Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: a radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 88:358–364.
87. Robertson A, Andreasen FM, Bergenholtz G, et al. (1996). Incidence of pulp necrosis subsequent to pulp canal obliteration from trauma of permanent incisors. *J Endod.* 22:557–560.
88. Fried I, Erickson P, Schwartz S, Keenan K. (1996). Subluxation injuries of maxillary primary anterior teeth: epidemiology and prognosis of 207 traumatized teeth. *Pediatr Dent.* 18:145–151.
89. Jacobsen I, Kerekes K. (1977). Long-term prognosis of traumatized permanent anterior teeth showing calcifying processes in the pulp cavity. *Scand J Dent Res.* 85:588–598.
90. Robertson A, Andreasen FM, Bergenholtz G, et al. (1996). Incidence of pulp necrosis subsequent to pulp canal obliteration from trauma of permanent incisors. *J Endod.* 22:557–560.
91. Gabor C, Tam E, Shen Y, Haapasalo M. (2012). Prevalence of internal inflammatory root resorption. *J Endod.* 00338:24–27.

92. Wedenberg C, Lindskog S. (1985). Experimental internal resorption in monkey teeth. *Endod Dent Traumatol.* 1:221–227.
93. Pierce AM. (1989). Experimental basis for the management of dental resorption. *Endod Dent Traumatol.* 5:255–265.
94. Kawagishi E, Nakakura-Ohshima K, Nomura S, Ohshima H. (2006). Pulpal responses to cavity preparation in aged rat molars. *Cell Tissue Res.* 326:111–122.
95. Izumi T, Inoue H, Matsuura H, et al. (2002). Age-related changes in the immunoreactivity of the monocyte/macrophage system in rat molar pulp after cavity preparation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 94:103–110.
96. Tziafas D. (1995). Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair. *Int J Dev Biol.* 39:281–290.
97. Sloan AJ, Smith AJ. (2007). Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. *Oral Dis.* 13:151–157.
98. Ricucci D, Loghin S, Lin LM, et al. (2014). Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process? *J Dent.* 42:1156–1170.
99. Hayashi Y. (1982). Ultrastructure of initial calcification in wound healing following pulpotomy. *J Oral Pathol.* 11:174–180.
100. Kitasako Y, Murray PE, Tagami J, Smith AJ. (2002). analysis of dentinal bridge formation and pulpal inflammation. *Quint Int.* 33:600–608.
101. Tziafas D. (1995). Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair. *Int J Dev Biol.* 39:281–290.
102. Sloan AJ, Smith AJ. (2007). Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. *Oral Dis.* 13:151–157.
103. Ricucci D, Loghin S, Lin LM, et al. (2014). Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process? *J Dent.* 42:1156–1170.
104. Hayashi Y. (1982). Ultrastructure of initial calcification in wound healing following pulpotomy. *J Oral Pathol.* 11:174–180.
105. Kitasako Y, Murray PE, Tagami J, Smith AJ. (2002). Histomorphometric analysis of dentinal bridge formation and pulpal inflammation. *Quint Int.* 33:600–608.

Bölüm 64

LARİNGEAL KARSİNOMLARIN HİSTOPATOLOJİSİ, SINIFLANDIRMA VE EVRELEME PRENSİPLERİ

Hülya Yeni BAYRAKTAR¹

Gupse TURAN²

1 Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-3192-0729

2 Dr. Öğretim Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.
ORCID ID: 0000-0002-4207-2833

Bu derlemenin bazı bölümleri, Doktor Öğretim Üyesi Gupse TURAN danışmanlığında, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Hülya YENİ BAYRAKTAR tarafından hazırlanan “Laringeal Karsinomlarda Human Papillomavirus saptanması ve p16 Pozitifliğinin Prognostik Klinik ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi” başlıklı tezin genel bilgilerinde yer almaktadır.

GİRİŞ

Larinks kanseri baş boyun bölgesinin en sık kanseridir ve erkeklerde daha sık görülür (Rosai ve Ackerman, 2004). Larinks kanserlerinin %95’den fazlası skuamöz hücreli karsinomlardır (de Oliveira et al., 2006). Glottik bölge en sık yerleşim yeridir. İkinci sırada supraglottik bölge gelmektedir (Rosai ve Ackerman, 2004).

Bu kanserlerin gelişiminde sigara ve alkol etkisi uzun zamandır bilinmektedir (Manjarrez et al., 2006). Larinks kanseri ve hereditenin ilişkisini aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmış ve son yıllarda yapılan çalışmalarda diğer faktörlere ek olarak Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonu üzerinde durulmaya başlanmıştır (Chen et al., 2017). HPV’nin jinekolojik kanserler ve baş-boyun bölgesi kanserlerinin gelişimindeki rolü ise henüz tartışmalıdır. HPV ilişkili baş-boyun kanseri orofaringeal kanserde kanıtlanmış olup, laringeal kanserlerdeki rolü henüz tartışmalıdır. HPV ilişkili baş-boyun kanserlerinin daha genç yaş grubunda görüldüğü, kemoterapi/radyoterapiye daha iyi yanıt verdiği ve yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu ortaya konmuştur. HPV’nin bu tümörlerde saptanmasının güvenirliliği klinikte tedavi yaklaşımlarını belirlemek açısından gelecekte önemli olacaktır (Stasikowska-Kanicka et al., 2011, Mendelsohn et al., 2010).

Bu derlemedeki amacımız, larinksin normal embriyolojisi, anatomi ve histolojisiyle başlayarak; laringeal karsinomların güncel sınıflamanın eşliğinde ayrıntılı histopatolojisi ile evreleme prensiplerinin yanısıra prognostik faktörlerin sunulmasıdır.

1. LARİNKS EMBRİYOLOJİSİ

Larinks ve trakeobronşiyal ağaç embriyolojik olarak dördüncü haftada median laringotrakeal yarık şeklinde farinks ventral duvarından gelişmeye başlar. Yarık derinleştikçe kenarları bir septum olacak şekilde kaynaşır ve laringotrakeal tüpü oluşturur. Oluşan tüp respiratuvar epitelin geliştiği endoderm ile kaplanır. Kaudal uçtan bronşlar, sağ ve sol akciğer lobları gelişirken kranial uçtan larinks ve trakea gelişir (Sadler ve Langman, 2004).

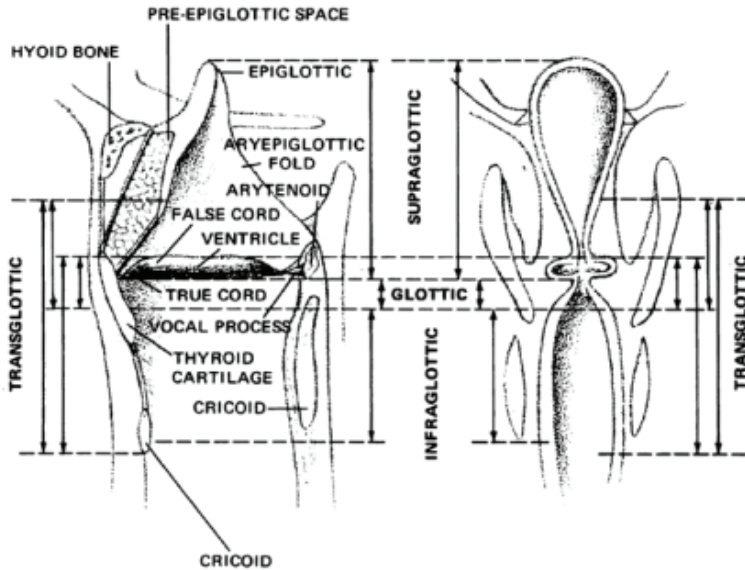
Larinks epiteli laringotrakeal tübün kranial ucunun endoderminden gelişir. Larinksin kıkırdakları dördüncü ve altıncı brankial yay çiftlerindeki kıkırdaklardan ve nöral krestten köken alan mezenkimden gelişir. Laringotrakeal tübün kranial ucundaki mezenkim hızla çoğalır ve aritenoid şişkinliği meydana getirir. Bu şişkinlikler yarık şeklindeki deliği T harfi şeklinde laringeal girişe ve gelişmekte olan laringeal lümeni dar bir yarığa dönüştürür. Laringeal epitel hızlı bir şekilde çoğaldıkça lümen tıkanırca onuncu haftaya kadar rekanalize olur. Bu sırada laringeal ventriküller oluşur. Ventriküller plica vestibularis ve plica vokalisi oluşturan müköz membran katlantıları ile sınırlanır. Epiglot üçüncü ve dördüncü faringeal yayların ventral ucunda mezenkimal hücrelerin çoğalmasıyla oluşan hipobrankiyal kabartının kaudal kısmından gelişir. Laringeal kaslar faringeal

yayların dördüncü ve altıncı çiftlerindeki miyoblastlardan gelişir. Larinks ve epiglottisin gelişmesi doğumdan sonraki ilk üç yılda hızlı bir şekilde gerçekleşir ve yetişkin halini alır. Supraglottik bölge üçüncü ve dördüncü brankiyal arklardan, glottik ve subglottik bölgeler ise altıncı brankiyal arktan gelişir. Supraglottik laringeal bölge bukkofarengeal tomurcuktan gelişir, glottik ve subglottik laringeal bölge ise trakeobronşiyal tomurcuktan gelişir (Sternberg, 1997).

2. LARİNKS ANATOMİSİ

Larinks anatomik olarak orta hatta yerleşimli, dil kökünden trakeaya uzanan ve üçüncü servikal vertebra ile altıncı servikal vertebralar arasındaki seviyede yerleşen, havanın trakeaya giriş çıkışını kontrol eden, ses oluşturulmasında ve yutmada görev yapan organımızdır. Kıkırdak doku, kas dokusu ve fibroelastik bağ dokusundan oluşur. Her iki lateral kısımda büyük damarlarla komşuluğu vardır. Kıkırdakların üzerinde membranlar, ligamanlar ve kaslar yerleşmiştir (Mills, 2012).

Larinks fonksiyonel olarak supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölümden oluşur. Supraglottik kısım gerçek vokal kordların üzerindeki larinks olarak tanımlanır ve epiglottis (laringeal ve lingual yüz), yalancı vokal kordlar, ventrikül, ariepiglottik kıvrımlar ve aritenoid kıkırdakları içerir. Glottik kısım gerçek vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürden oluşur. Subglottik kısım ise gerçek vokal kord seviyesinin 1 cm altından başlayarak krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan, trakeada sonlanan larinks olarak tanımlanır (Mills et al., 2015), (Şekil 1).



Şekil 1: Larinks kompartmanları (Cocke ve Wang, 1976)

Larinks tek ve çift kıkırdaklardan oluşur. Çift kıkırdaklar; aritenoid, küneiform, kornikulat kıkırdak, tek kıkırdaklar; epiglot, tiroid ve krikoid kıkırdaktır. Tiroid kıkırdak larinksin en geniş ve en büyük kıkırdağı olup; larinksin yumuşak doku elemanlarını taşıyarak, iç anatomisini koruyan önemli bir yapıdır. Hava yolunun açık kalmasını sağlar. Dil kökü ve hyoidin arkasında yer alır. Epiglot elastik kıkırdak, diğerleri ise yaşlandıkça kemikleşen hyalin kıkırdak yapısındadır (Mills et al., 2015).

Tirohyoid membran tiroid kıkırdak ile hyoid kemik arasında uzanır. Bu membranın lateralindeki boşluktan arter, ven ve sinirler geçer. Konus elastikus krikoid kıkırdaktan vokal ligamente uzanan, glottik ve subglottik alanı paraglottik mesafeden ayıran elastik bir membrandır. Kuadranguler membran aritenoid kıkırdak ve epiglot arasında uzanan ince submukozal bağ dokusundan oluşur. Krikoid membran tiroid kıkırdak alt kenarından krikoid kıkırdak üst kısmına uzanır (Moore et al., 2014).

Larinks kasları intrensik ve ekstrensik olmak üzere iki gruba ayrılır. Ekstrensek kaslar komşu yapılardan larinkse uzanarak larinksin pozisyonunu ayarlayan, hyoid altı ve hyoid üstü kaslardır. Ekstrensek kaslar; omohyoid, sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid, mylohyoid, geniohyoid, stilohyoid ve digastrik kıştır. Omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslar inspiyum sırasında larinksi aşağı çekerler. Stilohyoid, digastrik, mylohyoid, geniohyoid, tirohyoid ve stilofaringeus kasları yutma sırasında larinksi yukarı kaldırır. İntrensek kaslar larinks kıkırdakları arasında uzanırlar ve bu kasların hareketiyle ses tellerinin durumu değişir. İntrensek kaslar; krikoaritenoid posterior, krikotiroid, internal tiroaritenoid, krikoaritenoid lateralis, interaritenoid, eksternal tiroaritenoid, ariepiglottik, tiroepiglottik kıştır. Krikoaritenoid posterior kası rima glottisi açar. Krikoaritenoid lateralis kası, tiroaritenoid kas, interaritenoid kaslar da rima glottisi kapatır. Krikotiroid kas plika vokalisi uzatır ve gerginliği sağlar (Moore et al., 2014).

Larinksi besleyen arterler; arteria laringea superior (arteria tiroidea superiorun dalı) ve arterialaringea inferiordur (arteriatiroidea inferiorun dalı). Venleri arterler ile birlikte uzanır. Vena laringea superior, vena tiroidea superiora, vena tiroidea superior vena jugularis internaya açılır. Vena laringea inferior ise vena tiroidea inferiora, bu da vena brakiosefalikaya açılır (Moore et al., 2014).

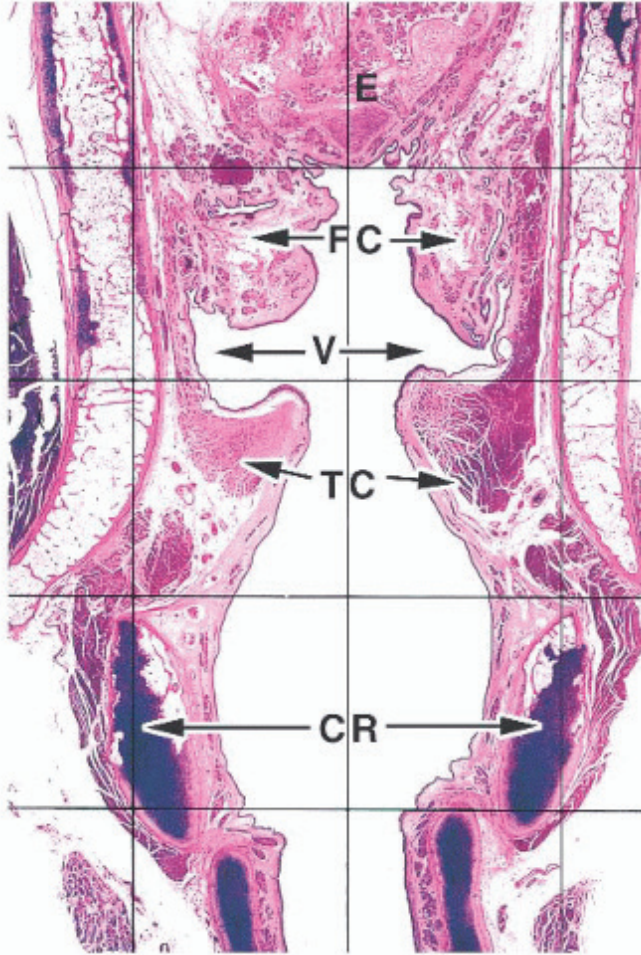
Larinksin lenfatik sistemi derin ve yüzeysel olmak üzere iki gruba ayrılır. Yüzeysel lenfatikler mukozanın yüzeyinde bulunur. Derin lenfatikler ise submukoza ve altındaki dokularda bulunur. Gerçek vokal kordlar az sayıda lenfatik içermesi nedeniyle glottik karsinomlar nadiren bölgesel metastaz yapar. Vokal kordlardan servikal lenfatiklere drenaj krikoid membran boyunca olur. Subglottik lenfatikler Delphian nodu ya da prelaringeal nod içine drene olarak pretrakeal, paratrakeal ve supraklavikuler lenf nodlarına

dökülür. Supraglottik bölge lenfatiklerden zengindir ve bu drenaj tirohyoid membran boyunca üst servikal lenf nodlarına ve anterosuperior lenf gruplarına olur. Piriform sinüs lenfatiklerden zengin bir bölgedir. Drenajı lateral olarak derin servikal lenf nodlarına ve bazı durumlarda paratrakeal lenf nodlarına olur (Mills et al., 2015).

Larinksin innervasyonu X. kafa çifti nervus vagusun dalları olan nervus laringeus superior ve nervus laringeus inferior (nervus recurrens) tarafından sağlanır. Nervus laringeus superior boyunun üst kısmında nervus vagustan ayrılır. Arteria karotis interna ve eksternanın medialinde seyrederek. Eksternal ve internal laringeal olmak üzere iki dala ayrılır. Eksternal dalı krikotiroid kasının motor, supraglottik bölge ve glottik bölgenin duyuşal siniridir. İnternal laringeal dalı, superior laringeal arterle beraber tirohyoid membranı delerek larinkse girer. Vokal kord seviyesine kadar olan larinksin duyuşal innervasyonunu yapar. Paralizisinde supraglottik duyu kaybı ile beraber aspirasyon meydana gelir. Nervus laringeus inferior subglottik bölgenin duyuşunu alır ve krikotiroid kas hariç bütün larinks kaslarının innervasyonunu sağlar. Tek taraflı paralizisinde sesde boğukluk, çift taraflı paralizisinde ise dispne meydana gelir (Snell, 2004).

3. LARINKS HİSTOLOJİSİ

Larinksin epiteli, lokalizasyona göre çok katlı yassı epitel ile psödostratifye silyalı silindirik epitel arasında değişiklik gösterir. Epiglotun lingual (anterior) kısmı çok katlı yassı epitelle döşeli iken laringeal (posterior) kısmının üst tarafında çok katlı yassı epitel, alt tarafında psödostratifye silyalı silindirik epitel izlenir (Mills et al., 2015), (Resim 1). Glottik bölgede vokal kordlar çok katlı yassı epitelle döşelidir. Subglottik bölgede vokal kordların altına doğru psödostratifye epitele dönüşmektedir (Rosai ve Ackerman, 2004). Sigara içmeyen erişkinlerin yaklaşık yarısında hem supraglottik hem de infraglottik bölgelerde silyalı epitel ile karışık skuamöz epitel izlenir. Sigara içenlerde ise larinksin silyalı solunum epiteli sıklıkla skuamöz epitele dönüşür (Mills et al., 2015).



Resim1. Larinks histolojisi E: Epiglot, FC: Yalancı kord, V: Ventrikül, TC: Gerçek kord, CR: Krikoid (Mills et al., 2015)

Reinke boşluğu vokal kordların epiteli ile vokal ligamentler arasında yer alan, gerçek vokal kordun lamina propriasına karşılık gelen subepite- liyal bir boşluktur. Reinke boşluğu birkaç kapiller damar içerir ancak len- fatik bulunmaz. Reinke boşluğundaki damar yapısının sınırlı olmasından dolayı, gerçek vokal kord yerleşimli tümörlerlokalizekalma eğilimindedir radyoterapi ve cerrahi tedaviye yanıt verirler (Mills et al., 2015). Ön ko- missür gerçek kordların aksine belirgin kapillerler, lenfatikler ve serömüsi- nöz glandlar içerir. Gerçek kordlarda serömüsinöz glandlar daha belirgin- dir. Epiglottisin elastik kıkırdagındaki fenestrasyonlar belirgin glandlarla doludur. Bu glandların tümü kıkırdak içine penetre olur ve supraglottik karsinomun yayılımı için zemin hazırlar. Larinksin serömüsinöz glandla- rında onkositik metaplazi sık ve yaşa bağlı görülen bir değişikliktir. Elli

yaş üstündeki kişilerin %80'inde görülür (Sternberg, 1997). Gerçek vokal kordda, skuamöz epitel ile silyalı kolumnar epitel arasında bir geçiş zonu bulunur. Bu zon 1-2 mm kalınlığındadır. Bu alanda kolumnar hücreler büyük oranda küçük bazaloid veya immatür skuamöz hücreler ile yer değiştirirler (Sternberg, 1997).

4. LARİNKS TÜMÖRLERİ

4.1. Epidemiyoloji

Larinks kanseri erkeklerde görülen kanserlerin %6,2'sini, kadınlardaki kanserlerinise %1,4'ünü oluşturan, baş boyun bölgesinde en sık görülen kanserdir (Manjarrez et al., 2006, Siegel et al., 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılı için tahmini yeni vaka sayısı 13,360 ve larinks kanserinden öleceği öngörülen muhtemel vaka sayısı yaklaşık 3600 kişidir (Siegel et al., 2017). Türkiye'ye bakıldığında bu oran erkeklerde %8,1, kadınlarda %0,4'tür (Gültekin ve Boztaş, 2014). Larinks kanserlerinin %95'i skuamöz hücreli karsinomlardır ve büyük kısmı glottik alanyerleşimlidir (Kalfert et al., 2014, de Oliveira et al., 2006). Genellikle beşinci dekatta görülmesine rağmen daha genç hastalarda da görülebilir (Nachalon et al., 2017).

4.2. Etyoloji

Sigara ve alkol kullanımı larinks kanserlerinde en önemli risk faktörleridir (Sas-Korczynska et al., 2003). Sigara içimiyle birlikte larinks karsinomu riskinin on kat arttığı bilinmektedir (Tuyns et al., 1988). Mesleki olarak asbest, ağır metaller, kömür tozu ve talaş gibi maddelere maruz kalma larinks kanseri riskini arttırmaktadır (Koufman ve Burke, 1997). Düşük sosyoekonomik durum, laringeal papillomatozis, gastroözafegial reflü ve aile öyküsü diğer etyolojik faktörler arasındadır (Gallus et al., 2003, Kumar et al., 2005). Laringeal SCC'lerdeson zamanlarda HPV pozitifliği dikkati çekmektedir. Yapılan araştırmalara göre %79'lara varan HPV pozitifliği bildirilmiş yayınlar mevcuttur (Gheit et al., 2014, Kreimer et al., 2005, Gungor et al., 2007, Isayeva et al., 2012). HPV pozitifliği saptanan vakalarda ise HPV tip16 daha sıklıkla görülmekte ikinci sırada ise HPV tip18 gelmektedir. HPV larinks karsinomlarında karsinogenez ile biyolojik olarak ilişkili gözükmemekte ve HPV'nin kanser hücre genomunda viral integrasyon ile p16 proteininde artmış ekspresyon kanıtları açıkça gösterilmektedir. HPV ilişkili kanserler sigara içmeyen genç hastalarda gelişmeye eğilimlidir (Chen et al., 2017).

4.3. Patogenez

Larinksin skuamöz hücreli karsinomu invazyon yapmadan önce progresif, ilerleyici intraepitelyal lezyonlardan gelişir. Prekürsör lezyonlar endoskopi ile beyaz ya da kırmızı görülür ve klinik olarak lökoplaki ve eritroplaki ismini alır. İntraepitelyal displazi derecesiarttıkça invazyon gelişim riski artmaktadır (Blackwell et al., 1995, Gallo et al., 2001).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) günümüzde larinksin intraepitelyal neoplazisini dereceleyen iki kademeli sistemi kullanır ve bu lezyonları düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olarak sınıflar. Yüksek dereceli displazi kategorisi karsinoma in situ alt grubunu içerir. Bu sınıflama larinksin kanser öncülü lezyonlarını yapısal ve sitolojik kriterlerüzerinden tanımlar.

DSÖ'nün prekürsör lezyonların sınıflandırılmasında derecelendirme sistemi için kriterleri aşağıdaki gibi tanımlamıştır.

1) Düşük dereceli displazi: Önceki sınıflandırmadaki (DSÖ-2005) hafif displaziyi kapsamaktadır. Skuamöz hiperplazi, epitelin alt 1/2'sinde bazal ve parabazal hücrelerin çoğalması ile epitelin üst kısmının maturasyonunun korunduğu morfolojik değişiklikler izlenir. Stratifikasyon korunmuştur. Sitolojik olarak minimal atipi, parabazal hücre sitoplazmalarında hafif artış, nükleuslarında genişleme ve intersellüler köprülerin kaybolması, nadiren bazal tabakaya yakın mitozlar, az sayıda diskeratotik hücre görülür.

2) Yüksek dereceli displazi: Önceki sınıflandırmadaki (DSÖ-2005) orta dereceli displazi, ağır displazi ve karsinoma in situyu kapsamaktadır. Premalign lezyondur. Hücrelerde görülen immatür epitelyal değişiklikler epitelin 1/2'sinden fazlasında izlenir. Anormal maturasyon, sıralanma artışı, polarite kaybı, retelerde düzensizlik görülür. Stromal değişiklik yoktur. Hücresel ve nükleer atipi, hücrelerin boyut ve şekil farklılıkları, hiperkromazi, nükleol belirginliği, nükleus/sitoplazma oranı artışı, suprabazal tabakanın üst kısmında artmış atipisiz/atipili mitozlar, diskeratotik ve apoptotik cisimcikler görülür.

Karsinoma in situ: Karsinoma ait tüm özellikleri taşıyan ancak invazyon yapmayan epiteldir. Epitelde komplet olarak stratifikasyon kaybı, ağır atipi, çok sayıda atipik mitoz izlenir. Mitozlar epitelin her tabakasında ve birbüyük büyütme alanında (BBA)beşten fazla sayıdadır. Anormal mitozlar sık izlenir. Diskeratotik hücreler bulunabilir (El-Naggar et al., 2017).

DSÖ şemasının yüksek dereceli displazi ile karsinoma in situ arasında ayırım yaptığı, buna karşın birçok diğer bölgede olduğu gibi bu iki durumun ayırımındaki belirgin zorluk ve benzer yapıları nedeniyle tek grup olarak değerlendirildikleri akılda tutulmalıdır (El-Naggar et al., 2017).

3) Skuamöz hücreli papillom ve skuamöz hücreli papillomatozis: Her iki lezyon benign ekzofitik, fibrovasküler kor içeren skuamöz epitelyal tümörlerdir. Genellikle HPV tip6 ve tip11 enfeksiyonu ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla HPV tip6 ve tip11 enfeksiyonunun üzerine diğer HPV tipleri de (tip16, tip31, tip33, tip35, tip39 gibi) eklenebilir. Mikroskopik olarak skuamöz epitelle çevrili dallanan fibrovasküler kora sahip, sıklıkla epitelin alt yarısında parabazal hücre hiperplazisi ile üst epitelde koilositotik

özelliklerin izlendiği lezyon görülür. Mitotik figürler bazal, orta tabakalarda görülebilir. Yüzeyde keratinizasyon minimaldir. Premalign özellikler nadirdir (El-Naggar et al., 2017).

4.4. Patolojik Özellikler

Makroskopik olarak larinksin skuamöz hücreli karsinomları çoğu kez ülserasyon ile birlikte hemen her zaman fungatif görünümü, beyaz sarımsı, kahverenkli kitleler olarak izlenir. Lezyonlar nadir olarak düz görülür.

Mikroskopik olarak diferansiyasyon derecesi, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktiviteye dayanarak iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilir (Chung et al., 1980). Tümöral hücreler değişen derecelerde intrasellüler ve ekstrasellüler keratin formasyonu gösteren infiltratif, düzensiz skuamöz hücre adalarından oluşur. Diferansiyasyon arttıkça periferde bazaloid hücreler, santralde ise geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip skuamöz hücre adaları izlenir. Yaygın olarak nekrotik debrisyle birlikte karışık bulunan ekstrasellüler keratin çoğu kez adaların ortasında saptanır. Tek hücre infiltrasyonu özellikle yüksek dereceli tümörlerde olabilir. Çevre stroma genellikle stromal desmoplazi ile birlikte kronik inflamasyona sahiptir (Mills et al., 2015).

Laringeal skuamöz hücreli karsinomların immünohistokimyasal olarak spesifik bir belirleyicisi yoktur ve bu tümörler diğer bölgelerdeki skuamöz hücreli karsinoma benzer şekilde immün antikorlar ile reaktivite verirler (Mills et al., 2015). Yaygın olarak keratin immünreaktivitesi mevcuttur ancak eksprese olan keratin tipleri tümörden tümöre oldukça değişiklik gösterir (Mallofre et al., 1993).

Laringeal skuamöz hücreli karsinomların genetiği diğer baş boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomları ile genellikle aynıdır. Normal bir hücrenin invaziv kanser hücresine progresyonu için multipl genetik değişiklikler gereklidir (Makitie ve Monni, 2009). 3p'de (FHIT içeren), 9p21'de (CDKN2A içeren) ve 17p13'deki (TP53 içeren) allel kayıpları, preneoplastik lezyonlar ve invaziv karsinomlu olguların %60-80'inde bulunan en erken karsinogenez olaylarıdır (Makitie ve Monni, 2009, Loyo ve Pai, 2008). Diğer sık görülen genetik değişiklikler 3p, 5p, 8q, 11q13'de (diğerleri arasında, CCND1 içeren) amplifikasyon ve artış ile 5q, 8p, 11q23-24, 13q ve 18q'da kayıptır. Olguların bir kısmı transforme edici büyüme faktörü alfaı kuvvetle eksprese eder (TGF- α EGFR için bir ligandır). EGFR yolağındaki aktivasyon ile çok kötü prognoz birlikteliği izlenir (Chung et al., 2004). HPV ilişkili subgrup genetik olarak farklı gözükmektedir. Genellikle immünohistokimyasal olarak p16'nın kuvvetli ekspresyonu mevcuttur. p53 gen mutasyonu genellikle yoktur (Makitie ve Monni, 2009).

Skuamöz Hücreli Karsinomun Diğer Mikroskopik Varyantları

1) Verrüköz Karsinom: Ekzofitik, papiller çıkıntılara sahip, iteleyici tarzda yavaş büyüme paterni gösteren, metastaz yapmayan, iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom varyantıdır. Sigara ve alkol kullanımı ile ilişkilidir. HPV tip16 ve tip18 nadiren HPV tip6 ve tip11 olgularda saptanmıştır (Kasperbauer et al., 1993, Bradford et al., 1991). Baş boyunda oral kaviteden sonra en sık ikinci yerleşim yeri larinkstir (Koch et al., 2001). Laringeal karsinomların %1-4'ünü oluşturmaktadır (McCaffrey et al., 1998, Orvidas et al., 1998). En sık semptom ses kısıklığı olmakla birlikte hava yolu obstrüksiyonu, kilo kaybı, disfaji, boğaz ağrısı da görülebilir (McCaffrey et al., 1998). Lezyonların boyutu değişkendir. Kalın papillalar vardır. İyi diferansiye, keratinizasyon gösteren ince fibrovasküler kora sahip skuamöz hücre adaları alttaki stromaya invajinasyon gösterir. Skuamöz epitel, sitolojik olarak malign epitel kriterlerinin karşılamaz. Mitoz nadirdir. Bazal tabaka korunmuştur. Ayırıcı tanıda ekzofitik skuamöz hücreli karsinom, hibrid verrüköz karsinom, papiller skuamöz hücreli karsinom, keratinize skuamöz hücreli papillom, verruka vulgaris bulunmaktadır (Orvidas et al., 1998). Primer tedavisi cerrahidir (Hagen et al., 1993).

2) Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom: Tipik in situ ve/veya invaziv skuamöz hücreli karsinom alanları ve küçük hücrelerden zengin adalar ile karakterize oldukça malign bir laringeal tümördür (Rosai ve Ackerman, 2004). Bu hücrelerin hiperkromatik nükleusları, dar sitoplazması, küçük kistik alanları, nekrozu, belirgin hiyalinizasyonu ve periferik palizatlanması vardır (Wenig, 2017, Shah et al., 2014). Dil, farinks ve özafagusta daoluşan bu tümör farklı klinik gidişi olan adenoid kistik karsinomla karıştırılmamalıdır. Bu hastaların büyük kısmı sigara içmektedir. Davranışı oldukça agresiftir (Ereno et al., 2008).

3) Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom: Ciddi displastik epitel, minimal veya hiç maturasyon göstermeyen immatür bazaloid hücrelerle çevrili ince fibrovasküler kor içeren papiller büyüme paterni ile karakterize tümördür (El-Naggar et al., 2017). Baş boyun bölgesinde nadir görülür. Yapılan bir çalışmada laringeal kanserlerin yaklaşık %0.05'inde görüldüğü söylenmektedir (El-Naggar et al., 2017). Yaşlı erkeklerde, altıncı ve yedinci dekatta sık görülür (Colby ve Klein, 2011). Etiyolojisinde sigara ve alkol bulunur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HPV'nin etyolojide rol oynadığı tespit edilmiştir (El-Naggar et al., 2017). Lezyonlar laringeal papillom ve servikal displazilere benzediği için gelişimlerinde HPV'nin rol aldığı öne sürülmektedir (Suarez et al., 2000, Mehrad et al., 2013). Makroskopik olarak ekzofitik, polipoid, papiller yapılar yapan kitle şeklinde görülür (Wenig, 2002). Histolojik olarak bu tümörler epitelin tüm tabakalarını tutan sitolojik atipi ve çok sayıda mitotik figür ile karakterize, tam kat displazi gösteren, tüm katlarda maturasyon kaybının izlendiği

neoplastik hücrelerden oluşur. Neoplastik hücreler ince vasküler kor etrafında dizilerek papiller büyüme paterni gösterirler (Thompson et al., 1999, El-Naggar et al., 2017). Nodal metastaz ve uzak metastaz çok nadir görülür. Prognoz konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomdan daha iyidir. HPV ile ilişkili orofaringeal papiller skuamöz hücreli karsinomlu hastalar HPV negatiflere göre daha iyi sağkalıma sahiptir (El-Naggar et al., 2017).

4) İğsi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom (Sarkomatoid karsinom/karsinosarkom): Dahaçok üst solunum yolu ve sindirim sistemini tutan özel tip bir neoplazmdır. Genellikle polipoid yapısı vardır (Viswanathan et al., 2010). Çoğu supraglottik bölgede yerleşir (Volker et al., 2007). Bifazik paterne sahiptir. İn situ ve/veya invaziv skuamöz hücreli komponent ile birlikte malign iğsi veya pleomorfik hücrelerin baskın olduğu mezenkimal komponentten oluşan venadır görülen skuamöz hücreli karsinom varyantıdır (Boamah ve Ballard, 2012, El-Naggar et al., 2017). Laringeal karsinomların %1'inden azını oluşturur. Sigara ve alkol etyolojide yer alır. Bir kısmında radyasyon etkisi söz konusudur. Larinks ve hipofarinkste görülen tümörler özellikle HPV'den bağımsızdır. Hastalarda hava yolu obstrüksiyonu ve ses kısıklığı görülür. Makroskopik olarak havayoluna protrüde polipoid kitle izlenir. Yüzeyi ülseredir (El-Naggar et al., 2017). Lenf nodu metastazı epitelyal, mezenkimal veya her iki komponentten kaynaklanabilir. %25 olguda lenf nodu metastazı görülür, ancak uzak metastaz %5-15 vakada gözükür (Thompson et al., 2002). Prognozu konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma benzer (El-Naggar et al., 2017).

5) Adenoskuamöz karsinom: Laringeal skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun ikisinin bir arada görülmesiyle oluşur. Yüzey epitelden kaynaklanır. Nadirdir. Sigara ve alkol etyolojide yer alır. HPV ile ilişkisi yoktur. Baş boyunda sıklıkla larinkste görülür. Skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösterenbifazik morfolojiye sahiptir. Displastik skuamöz epitelden köken alır. Ayırıcı tanıda mukoepidermoid karsinom, adenoid SCC, serömüsinöz glandlara invazyon yapan konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom bulunur (El-Naggar et al., 2017). Konvansiyonel SCC'dan daha kötü prognozlu ve agresif seyirlidir (Masand et al., 2011, El-Naggar et al., 2017).

6) Lenfoepitelyal karsinom: Nonkeratinize nazofaringeal karsinoma benzer morfolojik özelliğe sahip skuamöz hücreli karsinomun indiferansiye alt tipidir. Sigara ve alkolle ilişkilidir. Nazofaringeal karsinom kadar, Epstein Barr Virusu (EBV) ile güçlü ilişkisi olmasa da, etyolojide EBV yer alır. Sıklıkla larinkste görülür (El-Naggar et al., 2017).

4.5. Klinik

Laringeal skuamöz hücreli karsinomlar günümüzde Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) evreleme sistemine göre tümörün glottis ile ilişkisine bağlı olarak alt gruplara ayrılır (Edge ve Compton, 2010). Bu

sınıflandırma büyük ölçüde laringoskopik incelemeye dayanır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin kullanımında sınıflamaya büyük ölçüde katkı sağlar (Gregoire et al., 2010). Bu gruplar glottik, supraglottik, infraglottik, transglottik olmak üzere dörde ayrılır (Rosai ve Ackerman, 2004).

1) Glottik: Tüm olguların %60-65'ini oluşturur. Bu tümörler gerçek vokal kord ile en yaygın lokalizasyon olan anterior glottisin üçte bir alanında gelişir. Çevreleyen kıkırdak duvar ve lenfatik damarların azlığı nedeniyle uzun süre lokalize kalmaya eğilim gösterirler. Zamanla anterior komissürü aşarak karşı vokal korda, arkadan aritenoidlere, üstten supraglottik bölgeye, alttan subglottik alana ve önden tiroid kıkırdağı penetre ederek boynun ön kısmındaki yumuşak dokuların içine invaze olabilirler. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu gerektirmezler. Erken olgular radyoterapi ile tedavi edilebilir (Pfister et al., 2006). Gerçek korda yerleşen küçük, yüzeysel invaziv SCC'ler kordektomi ile tedavi edilebilirken T2 glottik kanserler en iyi hemilarenjektomi ile tedavi edilmektedir (Pfister et al., 2006).

2) Supraglottik: Vakaların %30-35'ini oluştururlar. Bu tümörler yalnızca kord, ventrikül, epiglotun laringeal veya lingual yüzeyinde görülür. Supraglottik tümörlerin 1/3'ü ventrikülden kaynaklanır. Bu tümörler preepiglottik alana doğru belirgin yayılma eğilimi gösterirken, orofarinks hiyoepiglottik ligamentin kalın olması nedeniyle korunmaktadır. Supraglottik tümörlerin sadece %1'i glottik bölgeyi invaze eder. Ses değişiklikleri geç dönemde ortaya çıktığı için bu tümörler ileri evrede bulgu verirler. Tümör hipofarenks veya aritenoidde ulaştığında kulağa vuran ağrı tek bulgu olabilir (Sasaki ve Jassin, 2001, Rosai ve Ackerman, 2004).

Supraglottik bölgenin lenfatikleri yaygın olduğundan servikal lenf nodlarına erken okkult metastazlar yapabilirler (Sasaki ve Jassin, 2001, Yılmaz et al., 1999). Lenf nodu metastazı yaklaşık %40 olguda görülür. Supraglottik tümörler glottik olanlara göre daha kötü prognozlu ve histolojik olarak agresif seyirli tümörlerdir (Hirvikoski et al., 2002). Klinik olarak negatif lenf nodu olan hastaların %20-35'inde mikroskopik incelemede okkult metastazlar saptanır. Tedavi radyoterapi veya larenjektomidir (Pfister et al., 2006). Sınırları düzensiz, derin invazyon gösteren supraglottik tümörler daha fazla rekürrens riskine sahiptir. Bu nedenle adjuvan kemoterapiye gerek duyulur. Az diferansiye, kıkırdak invazyonu gösteren, ülseratif tümörlerde elektif boyun diseksiyonu uygulanmaktadır (Yılmaz et al., 1999).

3) İnfraglottik (subglottik) : Bu tümörlerin görülme oranı %5'in altındadır. Bu grupta 1 cm'den fazla subglottik yayılımı olan gerçek kordu tutan tümörlerin yanı sıra subglottik alana sınırlı tümörler de yer alır. Subglottik bölgeye tümüyle yerleşen tümörler oldukça nadirdir (Bahar et

al., 2002). Krikoid kıkırdağa lateral yayılım görülür. Zayıf intertirokrikoid membranın aynı zamanda prelaringeal duvar ve tiroid dokusunun invazyonu ile birlikte tümör ile destrükte olması sık görülür (Micheau et al., 1976). Trakeaya sık yayılım olması nedeniyle bu yapı olabildiğince distalden rezeke edilmelidir. Servikal lenf nodu metastazı vakaların %15-20 'sinde, paratrakeal lenf nodu metastazı %50'sinde vardır. Bu nedenle paratrakeal lenf nodlarını da içerecek şekilde radikal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (Rosai ve Ackerman, 2004). Piriform sinüs veya postkrikoid alanlarda yerleşen tümörlerin faringeal kökenli olduğu kabul edilmektedir.

4) Transglottik: Laringeal ventrikülü vertikal olarak çaprazlayan tümörler için kullanılır (Reidenbach, 1996). Lenf nodu tutulumu insidansı en yüksek olan bölgedir (%52). Bu tümörlere total larenjektomi ve ek olarak elektif lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır (Robbins ve Michaels, 1985).

Larinks tümörlerinin primer tümörün yerleşim yerine bakılmaksızın en sık metastaz yaptığı yerler bölgesel lenf nodları ve akciğerlerdir. Tiroid dokusu ve juguler ven tutulumu direkt yayılımının sonucudur. Juguler ven tutulumu sadece yoğun lenf nodu tutulumu varlığında görülür ve sistemik yayılım olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Servikal lenf nodu metastazları ince iğne aspirasyon tekniği ile doğru tanı alır (Rosai ve Ackerman, 2004).

1.6. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO 2017) Sınıflaması

1) Malign epitelyal tümörler

- a) Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom
- b) Verrüköz skuamöz hücreli karsinom
- c) Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
- d) Papiller skuamöz hücreli karsinom
- e) İgci hücreli skuamöz hücreli karsinom
- f) Adenoskuamöz karsinom
- g) Lenfoepitelyal karsinom

2) Prekürsör lezyonlar

- a) Düşük dereceli displazi
- b) Yüksek dereceli displazi
- c) Skuamöz hücreli papillom
- d) Skuamöz hücreli papillomatozis

3) Nöroendokrin tümörler

- a) İyi diferansiye nöroendokrin karsinom

- b) Orta diferansiye nöroendokrin karsinom
- c) Az diferansiye nöroendokrin karsinom
 - Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- 4) Tükürük bezi tipi tümörleri
 - a) Adenoid kistik karsinom
 - b) Pleomorfik adenom
 - c) Onkositik papiller kistadenom
- 5) Yumuşak doku tümörleri
 - a) Granüler hücreli tümörler
 - b) Liposarkom
 - c) İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- 6) Kartilaj tümörleri
 - a) Kondrom
 - b) Kondrosarkom
 - Kondrosarkom, grade 1
 - Kondrosarkom, grade 2/3
- 7) Hematolenfoid Tümörler

4.7. TNM Klasifikasyonu

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemez

To: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottis

pT1: Supraglottik bölgenin bir tarafına sınırlı tümör, normal vokal kord hareketleri

pT2: Tümör, larinks fiksasyonu olmaksızın, supraglottis veya glottis veya supraglottis dışı bir bölgeye (örneğin; dil tabanı, vallekula veya piriform sinüsün mediak duvarı) bitişik bir veya birden fazla komşu mukoza invazyonu

pT3: Tümör vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya postkrikoid alan, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, tiroid kıkırdak iç korteks invazyonu

pT4a: Tümör tiroid kıkırdak boyunca ve/veya larinks ötesindeki dokulara invaze, örneğin; trakea, dilin yüzeyel ve derin kasları (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus), çizgili kaslar, tiroid, özefagus

pT4b: Tümör prevertebral boşluk veya mediastinal yapılar veya karotis artere invaze

Glottis

pT1: Normal vokal kord hareketleri ile birlikte tümör vokal kord(lara) sınırlı (anteriorve posterior komissürü içerebilir)

pT1a: Tümör bir vokal korda sınırlı

pT1b: Tümör her iki vokal kordu tutmuş

pT2: Tümör supraglottik ve/veya subglottise uzanıyor ve/veya vokal kord hareketleri bozulmuş

pT3: Tümör vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluk tümör invazyonu ve/veya tiroid kıkırdak iç kortekstümör invazyonu

pT4a: Tümör tiroid kıkırdak dış korteks invazyonu ve/veya larinks ötesindeki dokulara invaze örneğin; trakea, dilin yüzeyel ve derin kasları (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus), çizgili kaslar, tiroid, özefagus

pT4b: Tümör prevertebral boşluk veya mediastinal yapılar veya karotis artere invaze

Subglottis

pT1: Tümör subglottik alana sınırlı

pT2: Tümör vokal kord(lar)a uzanıyor, vokal kord hareketleri normal veya hasar görmüş

pT3: Tümör larinkse sınırlı, vokal kordlar fikse

pT4a: Tümör tiroid kıkırdak dış korteks invazyonu ve/veya larinks ötesindeki dokulara invaze örneğin; trakea, dilin yüzeyel ve derin kasları (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus), çizgili kaslar, tiroid, özefagus

pT4b: Tümör prevertebral boşluk veya mediastinal yapılar veya karotis artere invaze

N- Bölgesel lenf nodları

NX: Bölgesel lenf nodu bilinmiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral bir lenf noduna metastaz, 3 cm veya daha küçük

N2a: İpsilateral bir lenf noduna metastaz, 3 cm ‘den büyük fakat 6 cm ve daha küçük

N2b: İpsilateral çok sayıda lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm ve daha küçük

N2c: Bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm ve daha küçük

N3: 6 cm ‘den büyük lenf nodu metastazı

M- Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

4.8. Evreleme

Evre 0 Tis N0 M0

Evre 1 T1N0 M0

Evre 2 T2 N0 M0

Evre 3 T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N0,N1 M0

Evre 4A T1,T2,T3N2M0

T4a N0, N1, N2 M0

Evre 4B T4b Herhangi bir N M0

Herhangi bir TN3M0

Evre4C Herhangi bir T, Herhangi bir NM1

4.9. Tedavi ve Prognostik Faktörler

Larinks tümörlerinde tedavi hastanın yaşı, sosyal, mental, fizik durumu, lezyonun tipi, anatomik lokalizasyonu, tümör yayılımı, komşu yapıların infiltrasyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına göre belirlenir (Marur ve Forastiere, 2008). Erken lezyonlarda radyasyon tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (Mendenhall et al., 2001). Radyasyon tedavisinin başarılı olmadığı durumlarda cerrahi tedavi uygulanır. Gerçek kordun yüzeyel invaziv skuamöz hücreli karsinomları endoskopik veya laringofissür yolla kordektomiyle tedavi edilebilir. İleri evrelerde tedavi larenjektomidir (Arriagada et al., 1983).

Prognostik önemi olan faktörler ise şunlardır;

- 1) Klinik Evre: Sağkalımı belirleyen en önemli parametredir. Sağkalım- da invazyon derinliği, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metas- tazdan bağımsızdır.

- 2) Tümörün Yerleşim Yeri: Önemli prognostik faktördür. En iyi prognoz, glottik skuamöz hücreli karsinolarda görülürken, subglottik yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda daha kötü prognoz görülür (El-Naggar et al., 2017). Glottik bölge tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %80, supraglottik %65, transglottik %50, subglottik %40'dır (Rosai ve Ackerman, 2004). Ariepliglottik kıvrımlarda lokalize olanlar en kötü prognoza sahiptir.
- 3) Histolojik derece (Grade): Bu parametrenin tümörün klinik evresi ile ilişkili olmaksızın bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (Wiernik et al., 1991). Bazı araştırmacılar sağkalım ve grade arasında önemli bir ilişki bulurken bazıları ise sağkalımın grade ile ilişkili olmadığını savunmaktadır. Ancak histolojik derecelendirme (grade) sisteminin subjektif oluşu, objektif kriterlerin bulunmaması problem oluşturmaktadır (El-Naggar et al., 2017).
- 4) Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon: Lenfatik damar veya kan damarı invazyonu lenf nodu ve/veya uzak organ metastaz riskini artırır. Vasküler invazyon sıklıkla agresif skuamöz hücreli karsinomlarda görülür. Rekürrens ve kötü sağkalıma sebep olur. Benzer bir şekilde perinöral invazyon da rekürrens, bölgesel lenf nodu metastazında artış ve sağkalım süresinde azalma ile ilişkilidir (Barnes, 2005).
- 5) Metastatik Lenf Nodunda Ekstrakapsüler Yayılım: Lenf nodu metastazı laringeal tümörlerde en istenmeyen prognostik faktördür (El-Naggar et al., 2017). Ekstrakapsüler yayılım prognostik olarak lokalrekürrens ve uzak metastaz gelişimi ile güçlü ilişkili olup sağkalımı azaltmaktadır (Ferlito et al., 2002).
- 6) Rezeksiyon Sınırları: Cerrahi sınırlarda tümörün görülmemesi rekürrens oranının azalması ve sağ kalım süresinin uzaması ile ilişkilidir (Barnes, 2005)
- 7) Tümör Boyutu: Büyük tümör boyutulokalrekürrens artışı ile ilişkilidir (Small et al., 1992).
- 8) DNA Plöidi: Anaploid tümörler artmış rekürrens riski ile birliktelik gösterir (Westerbeek et al., 1993).
- 9) Konak Reaksiyonu: Tümör stromasında yüksek yoğunlukta S-100 protein pozitif boyanan Langerhans hücreleri varlığının olumlu prognostik bulgu olduğu ileri sürülmüştür (Nakashima et al., 1992).
- 10) Keratin Ekspresyonu: Tümörde eksprese edilen ve immünohistokimyasal olarak gösterilen keratin tipinin prognostik önemi olmadığı görülmektedir (Nakashima et al., 1992).

- 11) p53 Aşırı Ekspresyonu: Araştırmacılar tarafından desteklenmesede bu parametrenin bağımsız prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir (Friedman et al., 2001, Narayana et al., 1998).
- 12) Proliferasyon: İmmünohistokimyasal ki67 ve proliferasyon hücre nükleer antijeninin varlığı (PCNA) skuamöz hücreli karsinomun diferansiyasyon derecesi ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon vardır (Barnes, 2005).

4. SONUÇ

Laringeal skuamöz hücreli karsinomlar akciğer karsinomlarından sonra solunum yolunun en sık görülen kanserleridir ve bu tümörlerin gelişim sürecinde laringeal mukozada ortaya çıkan histomorfolojik değişikliklerin, tümörün histopatolojik özellikleri ile prognostik faktörlerin güncel histopatolojik sınıflamaya göre değerlendirilmesi, hastalığın tanı ve tedavi sürecinde hem patologlar hem de klinisyenler için akılda tutulması gereken önemli unsurlardır.

KAYNAKLAR

- ARRIAGADA, R., ESCHWEGE, F., CACHIN, Y. & RICHARD, J. M. (1983). The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer*, 51, 1819-25.
- BAHAR, G., NAGERIS, B. I., SPITZER, T., POPOVTZER, A., MHARSHAK, G. & FEINMESSER, R. (2002). [Subglottic carcinoma]. *Harefuah*, 141, 914-8, 929.
- BARNES, L. (2005). *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC Press.
- BLACKWELL, K. E., FU, Y. S. & CALCATERRA, T. C. (1995). Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer*, 75, 457-63.
- BOAMAH, H. & BALLARD, B. (2012). A case report of spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the larynx. *Case Rep Med*, 2012, 370204.
- BRADFORD, C. R., ZACKS, S. E., ANDROPHY, E. J., GREGOIRE, L., LANCASTER, W. D. & CAREY, T. E. (1991). Human papillomavirus DNA sequences in cell lines derived from head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 104, 303-10.
- CHEN, W. C., CHUANG, H. C., LIN, Y. T., HUANG, C. C. & CHIEN, C. Y. (2017). Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ*, 5, e3395.
- CHEN, X., GAO, L., STURGIS, E. M., LIANG, Z., ZHU, Y., XIA, X., ZHU, X., CHEN, X., LI, G. & GAO, Z. (2017). HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 1105-1110.
- CHUNG, C. H., PARKER, J. S., KARACA, G., WU, J., FUNKHOUSER, W. K., MOORE, D., BUTTERFOSS, D., XIANG, D., ZANATION, A., YIN, X., SHOCKLEY, W. W., WEISSLER, M. C., DRESSLER, L. G., SHORES, C. G., YARBROUGH, W. G. & PEROU, C. M. (2004). Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell*, 5, 489-500.
- CHUNG, C. K., STRYKER, J. A., ABT, A. B., CUNNINGHAM, D. E., STRAUSS, M. & CONNOR, G. H. (1980). Histologic grading in the clinical evaluation of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol*, 106, 623-4.
- COCKE, E. W., JR. & WANG, C. C. (1976). Cancer of the larynx: selecting optimum treatment. *CA Cancer J Clin*, 26, 194-200.
- COLBY, C. & KLEIN, A. M. (2011). Papillary squamous cell carcinoma of the larynx. *Ear Nose Throat J*, 90, E13-5.
- DE OLIVEIRA, D. E., BACCHI, M. M., MACARENCO, R. S., TAGLIARINI, J. V., CORDEIRO, R. C. & BACCHI, C. E. (2006). Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, p53 expression, and cellular proliferation in laryngeal carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 126, 284-93.

- EDGE, S. B. & COMPTON, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17, 1471-4.
- EL-NAGGAR, A. K., CHAN, J. K., GRANDIS, J. R., TAKATA, T. & SLOOTWEG, P. J. (2017). WHO Classification of Head and Neck. 348.
- ERENO, C., GAA FAR, A., GARMENDIA, M., ETXEZARRAGA, C., BILBAO, F. J. & LOPEZ, J. I. (2008). Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*, 2, 83-91.
- FERLITO, A., RINALDO, A., DEVANEY, K. O., MACLENNAN, K., MYERS, J. N., PETRUZZELLI, G. J., SHAHA, A. R., GENDEN, E. M., JOHNSON, J. T., DE CARVALHO, M. B. & MYERS, E. N. (2002). Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol*, 38, 747-51.
- FRIEDMAN, M., LIM, J. W., MANDERS, E., SCHAFFNER, A. D., KIRSHENBAUM, G. L., TANYERI, H. M., CALDARELLI, D. D. & COON, J. S. (2001). Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 23, 280-5.
- GALLO, A., DE VINCENZI, M., DELLA ROCCA, C., MOI, R., SIMONELLI, M., MINNI, A. & SHAHA, A. R. (2001). Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck*, 23, 42-7.
- GALLUS, S., BOSETTI, C., FRANCESCHI, S., LEVI, F., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. (2003). Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 514-7.
- GHEIT, T., ABEDI-ARDEKANI, B., CARREIRA, C., MISSAD, C. G., TOMMASINO, M. & TORRENTE, M. C. (2014). Comprehensive analysis of HPV expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*, 86, 642-6.
- GREGOIRE, V., LEFEBVRE, J. L., LICITRA, L., FELIP, E. & GROUP, E.-E.-E. G. W. (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v184-6.
- GUNGOR, A., CINCIK, H., BALOGLU, H., CEKIN, E., DOGRU, S. & DURSUN, E. (2007). Human papilloma virus prevalence in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*, 121, 772-4.
- GÜLTEKİN, M. & BOZTAŞ, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43.
- HAGEN, P., LYONS, G. D. & HAINDEL, C. (1993). Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papillomavirus, radiation, and surgery. *Laryngoscope*, 103, 253-7.

- HIRVIKOSKI, P., VIRTANIEMI, J., KUMPULAINEN, E., JOHANSSON, R. & KOSMA, V. M. (2002). Supraglottic and glottic carcinomas. clinically and biologically distinct entities? *Eur J Cancer*, 38, 1717-23.
- ISAYEVA, T., LI, Y., MASWAHU, D. & BRANDWEIN-GENSLER, M. (2012). Human papillomavirus in non-oro-pharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head Neck Pathol*, 6 Suppl 1, S104-20.
- KALFERT, D., CELAKOVSKY, P., LACO, J. & LUDVIKOVA, M. (2014). The role of protein p16(INK4a) in glottic laryngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 20, 909-15.
- KASPERBAUER, J. L., O'HALLORAN, G. L., ESPY, M. J., SMITH, T. F. & LEWIS, J. E. (1993). Polymerase chain reaction (PCR) identification of human papillomavirus (HPV) DNA in verrucous carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 103, 416-20.
- KOCH, B. B., TRASK, D. K., HOFFMAN, H. T., KARNELL, L. H., ROBINSON, R. A., ZHEN, W., MENCK, H. R., COMMISSION ON CANCER, A. C. O. S. & AMERICAN CANCER, S. (2001). National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*, 92, 110-20.
- KOUFMAN, J. A. & BURKE, A. J. (1997). The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*, 30, 1-19.
- KREIMER, A. R., CLIFFORD, G. M., BOYLE, P. & FRANCESCHI, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 467-75.
- KUMAR, V., ABBAS, A. K., FAUSTO, N., ROBBINS, S. L. & COTRAN, R. S. R. P. B. O. D. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, Philadelphia, Pa. ; [London], Elsevier Saunders.
- KUMAR, V. & KUMAR, V. (2010). *Robbins and Cotran's pathologic basis of disease*, Philadelphia, Pa. ; London, Saunders.
- LOYO, M. & PAI, S. I. (2008). The molecular genetics of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*, 41, 657-72, v.
- MAKITIE, A. A. & MONNI, O. (2009). Molecular profiling of laryngeal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9, 1251-60.
- MALLOFRE, C., CARDESA, A., CAMPO, E., CONDOM, E., PALACIN, A., GARIN-CHESA, P. & TRASERRA, J. (1993). Expression of cytokeratins in squamous cell carcinomas of the larynx: immunohistochemical analysis and correlation with prognostic factors. *Pathol Res Pract*, 189, 275-82.
- MANJARREZ, M. E., OCADIZ, R., VALLE, L., PACHECO, C., MARROQUIN, A., DE LA TORRE, C., SELMAN, M. & GARIGLIO, P. (2006). Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clin Cancer Res*, 12, 6946-51.

- MARUR, S. & FORASTIERE, A. A. (2008). Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*, 83, 489-501.
- MASAND, R. P., EL-MOFTY, S. K., MA, X. J., LUO, Y., FLANAGAN, J. J. & LEWIS, J. S., JR. (2011). Adenosquamous carcinoma of the head and neck: relationship to human papillomavirus and review of the literature. *Head Neck Pathol*, 5, 108-16.
- MCCAFFREY, T. V., WITTE, M. & FERGUSON, M. T. (1998). Verrucous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 107, 391-5.
- MEHRAD, M., CARPENTER, D. H., CHERNOCK, R. D., WANG, H., MA, X. J., LUO, Y., LUO, J., LEWIS, J. S., JR. & EL-MOFTY, S. K. (2013). Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol*, 37, 1349-56.
- MENDELSON, A. H., LAI, C. K., SHINTAKU, I. P., ELASHOFF, D. A., DUBINETT, S. M., ABEMAYOR, E. & ST JOHN, M. A. (2010). Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. *Laryngoscope*, 120, 1788-94.
- MENDENHALL, W. M., AMDUR, R. J., MORRIS, C. G. & HINERMAN, R. W. (2001). T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*, 19, 4029-36.
- MICHEAU, C., LUBOINSKI, B., SANCHO, H. & CACHIN, Y. (1976). Modes of invasion of cancer of the larynx. A statistical, histological, and radioclinical analysis of 120 cases. *Cancer*, 38, 346-60.
- MILLS, S. E. (2012). *Histology for pathologists*, Philadelphia, Pa. ; London, Lippincott Williams & Wilkins.
- MILLS, S. E. E., GREENSON, J. K. E., HORNICK, J. L. E., LONGACRE, T. A. E., REUTER, V. E. E. & STERNBERG, S. S. D. S. P. (2015). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*.
- MOORE, K. L., DALLEY, A. F., II & AGUR, A. M. R. (2014). *Clinically oriented anatomy*, Philadelphia, Pa. ; London, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- NACHALON, Y., COHEN, O., ALKAN, U., SHVERO, J. & POPOVTZER, A. (2017). Characteristics and outcome of laryngeal squamous cell carcinoma in young adults. *Oncol Lett*, 13, 1393-1397.
- NAKASHIMA, T., YANO, G., HAYASHI, I. & KATSUTA, Y. (1992). Epithelial membrane antigen and S-100 protein-labeled cells in primary and metastatic laryngeal carcinomas. *Head Neck*, 14, 445-51.
- NARAYANA, A., VAUGHAN, A. T., GUNARATNE, S., KATHURIA, S., WALTER, S. A. & REDDY, S. P. (1998). Is p53 an independent prognostic factor in patients with laryngeal carcinoma? *Cancer*, 82, 286-91.

- ORVIDAS, L. J., OLSEN, K. D., LEWIS, J. E. & SUMAN, V. J. (1998). Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck*, 20, 197-203.
- PFISTER, D. G., LAURIE, S. A., WEINSTEIN, G. S., MENDENHALL, W. M., ADELSTEIN, D. J., ANG, K. K., CLAYMAN, G. L., FISHER, S. G., FORASTIERE, A. A., HARRISON, L. B., LEFEBVRE, J. L., LEUPOLD, N., LIST, M. A., O'MALLEY, B. O., PATEL, S., POSNER, M. R., SCHWARTZ, M. A. & WOLF, G. T. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*, 24, 3693-704.
- REIDENBACH, M. M. (1996). The paraglottic space and transglottic cancer: anatomical considerations. *Clin Anat*, 9, 244-51.
- ROBBINS, K. T. & MICHAELS, L. (1985). Feasibility of subtotal laryngectomy based on whole-organ examination. *Arch Otolaryngol*, 111, 356-60.
- ROSAI, J. & ACKERMAN, L. V. (2004). *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, Edinburgh, Mosby.
- SADLER, T. W. & LANGMAN, J. (2004). *Langman's medical embryology*, Philadelphia ; London, Lippincott Williams & Wilkins.
- SAS-KORCZYNSKA, B., KORZENIOWSKI, S. & SKOLYSZEWSKI, J. (2003). Cancer of the larynx in females. *Cancer Radiother*, 7, 380-5.
- SASAKI, C. T. & JASSIN, B. (2001). Cancer of the pharynx and larynx. *Am J Med*, 111 Suppl 8A, 118S-123S.
- SHAH, A. A., JEFFUS, S. K. & STELOW, E. B. (2014). Squamous cell carcinoma variants of the upper aerodigestive tract: a comprehensive review with a focus on genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*, 138, 731-44.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 67, 7-30.
- SMALL, W., JR., MITTAL, B. B., BRAND, W. N., SHETTY, R. M., RADEMAKER, A. W., BECK, G. G. & HOOVER, S. V. (1992). Results of radiation therapy in early glottic carcinoma: multivariate analysis of prognostic and radiation therapy variables. *Radiology*, 183, 789-94.
- SNELL, R. S. (2004). *Clinical anatomy : an illustrated review with questions and explanations*, Philadelphia, [Pa.] ; London, Lippincott Williams & Wilkins.
- STASIKOWSKA-KANICKA, O., WAGROWSKA-DANILEWICZ, M. & DANILEWICZ, M. (2011). Effect of human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16INK4A, p21waf1/cip1, p53 and cyclin D1 in sinonasal inverted papilloma and laryngeal carcinoma. An in situ hybridization study. *Folia Histochem Cytobiol*, 49, 34-40.
- STERNBERG, S. S. (1997). *Histology for pathologists*, Philadelphia, Lippincott-Raven.

- SUAREZ, P. A., ADLER-STORTHZ, K., LUNA, M. A., EL-NAGGAR, A. K., ABDUL-KARIM, F. W. & BATSAKIS, J. G. (2000). Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck*, 22, 360-8.
- THOMPSON, L. D., WENIG, B. M., HEFFNER, D. K. & GNEPP, D. R. (1999). Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: A clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 120, 718-24.
- THOMPSON, L. D., WIENEKE, J. A., MIETTINEN, M. & HEFFNER, D. K. (2002). Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol*, 26, 153-70.
- TUYN, A. J., ESTEVE, J., RAYMOND, L., BERRINO, F., BENHAMOU, E., BLANCHET, F., BOFFETTA, P., CROSIGNANI, P., DEL MORAL, A., LEHMANN, W. & ET AL. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*, 41, 483-91.
- VISWANATHAN, S., RAHMAN, K., PALLAVI, S., SACHIN, J., PATIL, A., CHATURVEDI, P., D'CRUZ, A., AGARWAL, J. & KANE, S. V. (2010). Sarcomatoid (spindle cell) carcinoma of the head and neck mucosal region: a clinicopathologic review of 103 cases from a tertiary referral cancer centre. *Head Neck Pathol*, 4, 265-75.
- VOLKER, H. U., SCHEICH, M., HOLLER, S., STROBEL, P., HAGEN, R., MULLER-HERMELINK, H. K. & ECK, M. (2007). Differential diagnosis of laryngeal spindle cell carcinoma and inflammatory myofibroblastic tumor--report of two cases with similar morphology. *Diagn Pathol*, 2, 1.
- WENIG, B. M. (2002). Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol*, 15, 229-54.
- WESTERBEEK, H. A., MOOI, W. J., HILGERS, F. J., BARIS, G., BEGG, A. C. & BALM, A. J. (1993). Ploidy status and the response of T1 glottic carcinoma to radiotherapy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 18, 98-101.
- WIERNIK, G., MILLARD, P. R. & HAYBITTLE, J. L. (1991). The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. *Histopathology*, 19, 411-7.
- YILMAZ, T., HOSAL, A. S., GEDIKOGLU, G. & KAYA, S. (1999). Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256, 139-44.

Bölüm 65

DERMATOLOJİK HASTALIKLARIN BESLENME İLE İLİŞKİSİ

Nazlı Dizen NAMDAR¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD., Kütahya, Türkiye, nazli.dizen@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9116-5489

Giriş

Beslenme insan sağlığını etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Uzun yıllardır beslenmenin sağlık üzerine etkileri araştırılmaktadır. Günümüzde kalp hastalığı, diyabet, kanser, osteoporoz gibi hastalıkları önlenmesinde ve tedavisinde etkili birçok gıda olduğu bilinmektedir. Ayrıca, gıdalar bazı hastalıkların etyopatogenezinde de rol alabilirler (1). Bu konu dermatologlarında dikkatini çekmiş olup, dermatolojik hastalıklar ile beslenme arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapılmış ve güncel bilgiler eşliğinde halen yapılmaya devam etmektedir. Günümüzde bilgiye ulaşım kolaylaştıkça ve insanlar beslenme açısından bilinçlendikçe, doktorlara hastalıklarla beslenme arasındaki ilişkiye yönelik soruların sıklığı giderek artmaktadır. Bu derlemede, beslenme ile etyopatogenezinde ve hastalığın seyrinde beslenmenin rol aldığı bilinen sık görülen dermatolojik hastalıklardan bahsedilmiştir.

Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD) sık görülen, ataklarla seyreden kronik, kaşıntılı, enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyopatogenezinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (2, 3). Özellikle çocuklarda sık görülmektedir ve yaygınlığı giderek artmaktadır (3, 4). Gelişmiş ülkelerdeki çocukların %10-30'unda görülmektedir. Bazı hastalarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde AD gelişebilse de başlangıcı tipik olarak erken bebeklik döneminde olur (3). AD'nin etyopatogenezinde ve tedavisinde diyetin rolü çok tartışmalıdır (5). Bazı çalışmalarda, AD'li küçük çocuklarda beslenme ile belirgin bir ilişki olduğunu, bazı besinlerin hastalık semptomlarını aktive edebileceğini, eliminasyon diyetlerinin ise hastalığın semptomlarını iyileştirebileceğini bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise AD'li hastalarda besin alerjisi ve intoleransının olabileceği, ancak ekzema üzerine etkilerinin olmadığı bildirmiştir (1). Orta ila şiddetli AD'li çocukların yaklaşık üçte birinde gıda alerjisi saptanmıştır (3). AD'li çocuklarda besin alerjisinin yüzde doksanını inek sütü, tavuk yumurtası, yer fıstığı, buğday, soya, kuruyemiş ve balık oluşturmaktadır. Yiyeceklerin sıklığı ve türü yaşa göre değişebilir (3). Bebeklik döneminde en sık yumurta, inek sütü, buğday, soya ve fıstık suçlanırken, ileri dönemlerde balık, kabuklu deniz ürünleri ve kabuklu çerezler suçlanmaktadır. Geç çocukluk, adölesan ve erişkin dönemde ise polen ilişkili besin alerjileri gündeme gelir (4, 6). AD'li hastalarda besin alerjisi sıklığı yetişkinlerde çocuklara göre çok daha düşük olduğu bildirilmektedir (3). AD ve besin alerjisi ilişkisinin incelendiği 66 çalışmayı içeren sistematik derlemede AD'li çocuklarda gıda duyarlılığının 3 aylık sağlıklı kontrollere göre 6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

AD'de besin alerjisinin teşhisi hasta hikayesi, fizik muayene, deri prick testlerine, besin spesifik IgE antikorları, atopi yama testi, oral provokasyon testi ve eliminasyon diyetine dayanmaktadır (4). Fakat sadece gıda allerji testlerinin sonuçlarıyla hareket etmek doğru değildir, klinikle uyumlu olmayabilir. Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin (AAD) AD'nin yönetimine ilişkin kılavuzlarında, son zamanlarda inatçı AD veya bilinen gıda kaynaklı reaksiyonları olan 5 yaşından küçük çocuklarda besin alerjileri için test yapılmasını önermektedir (8). AD'de kanıtlanmış gıda alerjenlerinden kaçınmak faydalı olabilirken katı diyet uygulamaları önerilmez (9). Ayrıca çok katı bir diyetin beslenme eksikliğine yol açabileceği unutulmamalıdır. AD'li hastalarda yapılan dokuz randomize kontrollü bir Cochrane derlemesinde, yumurta ve süttен yoksun beslenmenin yararının olmadığı bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise yumurtaya spesifik IgE pozitif olan yumurta alerjisinden şüphelenilen bebeklerde yumurtasız diyetin faydalarının olabileceği bildirilmiştir (5). Besin alerjisi olan çocuklar zamanla süt, yumurta, soya ve buğday gibi alerjenlere tolerans geliştirirken yer fıstığı ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi yaşam boyu sürebilir, bu yüzden bu hastalar belli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir (8, 11).

AD'li hastalarda çeşitli vitamin ve minerallerle ilgili çalışmalar yapılmış, ancak kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır, bu konu ile ilgi daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. AD tedavisinin probiyotik ürünlerle desteklenebileceği ileri sürülse de, bununla ilgili yeterli veri bulunmadığından kullanımı önerilmemektedir (8).

Akne Vulgaris

Akne vulgaris, pilosebace üniteyi etkileyen, dünya çapında en yaygın kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olarak bilinmektedir (1, 12). Akne, hem genetik hem de çevresel faktörlerin çok önemli rollere sahip olduğu multifaktöryel bir hastalıktır. Akne etyopatogenezinde diyet, suçlanan çevresel faktörlerden birisidir (1, 13). Tarih boyunca beslenme ve akne arasındaki ilişki oldukça tartışmalı olmuştur. 1930'lardan 1960'lara kadar diyetin akne patogenezinde rol aldığı düşünülmüş ve hastalara birçok yiyeceğin kısıtlanması önerilmiştir (14). Daha sonraki yıllarda yapılan birkaç çalışmada akne ve beslenme arasında bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (15). Uzun yıllar boyunca akneli hastalarda diyet kısıtlamalarının gereksiz olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda diyet ve akne arasındaki ilişki tekrar sorgulanmaya başlanmıştır. Özellikle glisemik indeksi yüksek olan gıdalar ve süt ürünleri üzerinde durulmaktadır (13, 16). Glisemik bir diyetin veya süt ürünleri (özellikle süt) tüketiminin androjenler ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yoluyla aknenin patofizyolojik mekanizması üzerine etki ettiği düşünülmektedir (12, 17). Süt ürünleri ve akne ilişkisini araştıran bir çalışmada 47355 erişkin kadın hastanın retrospektif bir analizi

süt tüketimi ve akne gelişimi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (18). Başka bir çalışmada, 2489 ergen hastanın katıldığı uzunlamasına anket tabanlı bir çalışmada yüksek süt ürünleri alımı ile orta ila şiddetli akne arasındaki ilişki saptanmıştır (19). Çalışmalarda yüksek glisemik indeksli diyetlerin akneyi artırdığı, düşük glisemik indeksli diyetler ile akne şiddetinde azalma saptandığı belirtilmiştir (20, 21). Düşük glisemik indeksli diyet ile yapılan 32 hafif-orta şiddetli akneli hastayı içeren 10 haftalık bir çalışmada, enflamatuvar ve nonenflamatuvar akne lezyonlarında hem klinik hem de histopatolojik olarak iyileşme saptanmıştır (22). Benzer şekilde başka bir çalışmada 43 akneli erkek hastaya 12 hafta boyunca düşük glisemik indeksli diyet uygulanması sonrasında akne lezyonlarında önemli derecede gerileme olduğu bildirilmiştir (21).

Yetişkinlerde beslenme alışkanlıkları ile akne arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan, 24452 kişinin katıldığı bir çalışmada; yağlı ve şekerli ürünler, şekerli içecekler ve süt tüketiminin akne ile ilişkisi saptanmıştır (12). Ülkemizde yapılan beslenme alışkanlıkları ile akne arasındaki ilişkiyi değerlendiren 2300 kişinin katıldığı bir çalışmada yağ, şeker ve fast-food tüketiminin akne prevalansı ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (23).

Beslenme ve akne arasındaki ilişki günümüzde halen tartışmalıdır, ancak giderek artan bu çalışmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle glisemik indeksi yüksek olan besinlerin ve süt ürünlerinin olası rolü üzerine akneli hastalara gerekli uyarıda bulunulmalıdır.

Psoriasis

Psoriasis tüm dünyada yaklaşık %2-3 oranında görülen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (24). Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir (25). Çevresel faktörlerden biri olan beslenmenin, psoriasis patogenezinde önemli bir yeri vardır, aynı zamanda beslenme psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemede başlı başına önemli bir rol alır (26).

Obezite ile psoriasis arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Psoriasis hastalarında obezite prevalansının genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır ve obezite, psoriasis hastalığının en yaygın komorbiditelerinden biridir (26, 27). Obezite, vücudun ihtiyacından daha fazla enerji içeren besin alımıyla yağ dokusu miktarında artış olması sonucu vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obeziteyi değerlendirmek için kullanılan en iyi ölçüm, Beden Kitle İndeksi (BMİ) ölçümüdür (28). Psoriasis ve BMİ arasında pozitif bir korelasyon vardır. Şiddetli seyreden psoriasis olgularında genellikle BMİ daha yüksektir (5, 29). Bu nedenle aşırı kilolu veya obez yetişkinlerde, psoriasis

hastalığı için standart tıbbi tedavilere yardımcı bir müdahale olarak düşük kalorili bir diyetle kilo azaltılması oldukça önemlidir (30). Topikal tedavi alan 82 psoriasis hastasının katıldığı bir çalışmada, düşük kalorili diyet ve standart hastane diyeti verilen iki grup oluşturulmuş. Dört hafta sonrası yapılan değerlendirmede düşük kalorili diyet ile beslenen grubun klinik bulgularında diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düzelme izlenmiştir (31). Düşük kalorili bir diyet, obez psoriasis hastalarında yardımcı tedavi olarak önerilebilir, ancak obezitesi olmayan hastalarda önerilmemektedir (32).

Sistemik antiinflamatuvar özelliklere sahip çok düşük kalorili ketojenik diyetin, hem kilo kaybına hem de sistemik inflamasyonun azalmasına neden olarak psoriasis hastalarının klinik belirtilerini azalttığı bildirilmiştir. Psoriasis hastalarında aynı kalorili ketojenik olmayan diyetlere göre ek faydaları olduğu düşünülse de, çok düşük kalorili ketojenik diyet ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (33).

Oksidatif stresi ve reaktif oksijen türlerini azaltan; balık yağından elde edilen omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, bazı vitaminler (A, E ve C) ve oligo elementler (demir, bakır, manganez, çinko ve selenyum) gibi antioksidanları içeren beslenme tarzı psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir yeri olduğu bildirilmektedir (33-35).

Akdeniz diyeti, sızma zeytinyağı, sebzeler, meyveler, baklagiller, kuruyemişler, tahıllar, ekmek, balık ile zengin bir çeşide sahiptir. Bu diyetle, süt ürünleri, yumurta ve alkol tüketimi düşük ila orta düzeydedir (34, 36). Son araştırmalar Akdeniz diyeti gibi sağlıklı diyetlere uymanın uzun süreli sistemik inflamasyon riskini ve dolayısıyla metabolik sendrom, kardiyovasküler olaylar ve diğer kronik inflamatuvar hastalık riskini azaltabileceğini göstermiştir (36). 62 psoriasis hastasının dahil edildiği vaka kontrol çalışmasında Akdeniz diyetine uyum ile sedef hastalığının klinik şiddeti arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sızma zeytinyağı tüketiminin artması ile hastalık şiddetinin azaldığı saptanmıştır (34). 3557 hastadan oluşan bir anket çalışmasında ise Akdeniz diyetine uyum ile psoriasis hastalığının şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki saptanmış, bu nedenle Akdeniz diyeti orta ila şiddetli psoriasis hastalığında multidisipliner yaklaşımın bir parçası olması gerektiği bildirilmiştir (36).

Psoriasis hastalarında anti-gliadin antikor pozitifliğinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, bu yüzden antikor pozitifliği olan psoriasis hastalarına 3 aylık glütensiz diyet önerilmektedir. Bu diyetle psoriasis şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (37). Yanlış pozitif sonuç oranının yüksek olması nedeniyle psoriasis hastalarına gluten duyarlılığını gösteren serolojik testler için tarama önerilmemektedir

(30). Sadece birinci derece akrabası çölyak hastalığı olanlara veya aktif gastrointestinal semptomları olan hastalara tarama önerilmektedir (38).

Diyetle alınan poliansatüre yağ asitleri, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden oluşmaktadır. Omega-6 poliansatüre yağ asitleri araşidonik asit ve linoleik asit, lökotrien B4'e (LTB4) metabolize edilir; LTB4, psoriatik plaklarda yüksek düzeyde bulunan bir inflammatuar mediatördür. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri ise LTB4'ün proinflammatuar etkilerini azaltır (30, 39). Soğuk su balıklarından elde edilen omega-3 poliansatüre yağ asitleri eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) dahil olmak üzere omega-3 poliansatüre yağ asitleri açısından zengindir (39). Psoriasis hastalarında anti-inflammatuar özellik gösteren omega-3 yağ asitlerinden zengin oral balık yağı takviyesinin kullanımını değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Topikal tedavi alan hafif veya orta şiddette plak psoriasis hastalarına eklenen omega-3 yağ asitleri ile tamamlayıcı tedavi sonrasında hastalığın şiddetinde belirgin bir azalma ve dermatoloji yaşam kalitesinde iyileşme saptanmıştır (40). 18 plak psoriasis hastasının katıldığı bir çalışmada UVB tedavisi alan hastaların bir bölümüne balık yağı, diğer bölümüne ise zeytinyağı takviyesi verilmiş, UVB tedavisi ile birlikte balık yağı alan hastalarda diğer gruba göre anlamlı iyileşme saptanmıştır (39). Yine, stabil plak psoriasis olan 28 hastanın katıldığı bir çalışmada bir gruba balık yağı bir gruba zeytinyağı takviyesi yapılmış, balık yağı alan grupta klinik iyileşme saptanırken diğer grupta fark gözlenmemiştir (41). Literatürdeki bu olumlu çalışmaların yanı sıra oral balık yağı takviyesinin faydalı etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. 145 orta ve şiddetli psoriasis hastasının katıldığı çok merkezli çift kör bir çalışmada, bir gruba balık yağı bir gruba ise mısır yağı takviyesi yapılmış, çalışma sonucunda her iki grup arasında hastalığın şiddetinin göstergesi olan psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) arasında anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir (42). Parenteral balık yağı ile yapılan çift kör iki randomize kontrollü çalışmada ise plak psoriasis ve guttat psoriasisli hastalarda klinik iyileşme saptanmıştır (43, 44). Son dönemde yapılan 337 katılımcıyı içeren bir metaanaliz çalışmasında, mevcut kanıtların, balık yağı kullanımının psoriasis hastalığının tedavisini desteklemediği bildirilmiştir (45). Psoriasis tedavisinde oral ve parenteral balık yağı takviyeleri ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitaminin psoriasis hastalığı dahil farklı dermatolojik hastalıkların patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. Psoriasisli hastalarda D vitamini eksikliği yaygın olarak gözlenmektedir ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi bildirilmiştir (46, 47). D vitamini keratinositlerin hem proliferasyonunda hem de olgunlaşmasındaki rolü nedeniyle, psoriasis hastalığının tedavisinde önemli bir topikal tedavi seçeneği haline gelmiştir (46). Psoriasisli 85 hastanın katıldığı bir çalışmada oral D vitamin takviyesi sonucu hastaların

%88'inde değişen oranlarda iyileşme saptanmış, D vitamin takviyesinin psoriasis hastalığında etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir (48). Yine 6 ay boyunca 17 hastanın takip edildiği bir çalışmada oral D vitamin takviyesinin psoriasis hastalarında etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (49). Farklı olarak 41 orta ve şiddetli psoriasis hastası ile yapılan randomize, çift kör çalışmada, 12 hafta boyunca plesebo ve oral D vitamin verilen iki grup karşılaştırıldığında, PAŞİ skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır (50). 70437 bayan hemşirenin katıldığı büyük bir popülasyonda yapılan prospektif kohort çalışmada psoriasis insidansı ile diyet veya oral takviyelerle alınan D vitamini arasında ilişki saptanmamıştır (51). Ford ve arkadaşları çalışmalarında normal D vitamini düzeyine sahip erişkinlerde psoriasis hastalığının önlenmesi veya tedavisi için oral D vitamini takviyesi önermediklerini bildirmişlerdir (30). Literatürdeki bu farklı sonuçlardan dolayı Psoriasis ile D vitamini arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok araştırma aşırı alkol kullanımı ile psoriasis hastalığı gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle erkek hastalarda bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Her iki cinsiyette de alkolün psoriasis prognozunu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (32, 52). Alkol kullanımının aynı zamanda tedavi sürecini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (53). Bu çalışmaların sonuçları dikkate alındığında, psoriasis hastalarında alkol tüketiminin kısıtlanmasının hastalığın seyri ve tedavisinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak psoriasisde diyet müdahaleleri tek başına değil tıbbi tedavilerle beraber kullanılmalıdır. Aşırı kilolu ve obez hastalarda düşük kalorili diyetle kilo verilmesi oldukça önemlidir. Serolojik olarak gluten duyarlılığı olan hastalara glutensiz diyet önerilmeli, D vitamin eksikliği olanlarda D vitamin takviyesi yapılmalıdır. Ayrıca psoriasis hastalarında alkol kullanımı kısıtlanmalıdır. Beslenme ile ilgili birçok araştırma yapılmasına rağmen kanıta dayalı veriler halen yeterli değildir. Psoriasis hastalarına genel sağlık açısından da faydaları kanıtlanmış, taze sebze-meyveler ve omega-3 açısından zengin deniz ürünleri ile beslenme önerilmelidir.

Ürtiker

Ürtiker kaşıntılı, ödemli papül ve plaklarla karakterize sık görülen bir hastalıktır. Lezyonlar genellikle aniden ortaya çıkar ve 24 saat içinde iz bırakmadan kaybolur. Anjiyoödemle birlikte veya tek başına seyredebilir. Ürtiker altı haftadan kısa sürdüğünde akut ürtiker, altı hafta veya daha uzun süre devam ettiğinde kronik ürtiker olarak isimlendirilir. Kronik ürtiker ise kendi arasında kronik uyarılabilir ürtiker ve kronik spontan ürtiker olarak ikiye ayrılır. Akut ürtiker (AÜ) etyopatogenezinde sıklıkla enfeksiyonlar,

ilaçlar ve besinler suçlanmaktadır. Kronik uyarılabilir ürtikerde etken çoğunlukla bellidir (54, 55). Kronik spontan ürtikerin nedeni çoğunlukla saptanamaz, saptanabilenlerin çoğunda enfeksiyon, ilaçlar, besinler ve psikolojik faktörler suçlanmaktadır (55-57). Ürtikerde beslenmenin rolü ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. AÜ ile diyet arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Çocuklarda sıklıkla inek sütü, yumurta, buğday, deniz ürünleri, soya, fıstık gibi besinlerle ilişki saptanmıştır (1, 54). Akut ürtiker hastalarının %63'ü hastalıklarının yiyeceklerle ilişkisi olduğunu düşünmektedir, ancak yapılan araştırmalarda bu sonuç doğrulanmamıştır. Yetişkinlerde tip I alerjik reaksiyon oranı %1'in altındadır, ancak çocuklarda bu oran daha yüksek görünmektedir. AÜ'den farklı olarak kronik ürtikerde besinlere karşı IgE aracılı alerjik reaksiyonlar oldukça nadirdir (58). Literatürdeki bir çalışmada, kronik ürtikerli hastaların %30'unun yiyeceklerle hastalıkları arasında ilişki olduğunu düşündüklerini bildirmiştir (59). Bu sonuç, non-immünolojik yollarla ürtikeri tetikleyen veya şiddetlendiren, klinik olarak gerçek alerjik reaksiyonlara benzeyen psödoallerjen olarak bilinen maddeleri ön plana çıkarmıştır (29, 56). Psödoallerjen olarak tanımlanan maddeler doğal gıdalarda bulunan salisilatlar, aromatik bileşikler ile işlenmiş gıdalardaki yapay koruyucular, gıda boyaları, tatlandırıcılar gibi gıda katkı maddelerini içerir (1, 57). Ig-E bağımlı reaksiyonların aksine psödoalerjik reaksiyonlar alerjik deri ve laboratuvar testleri ile ortaya konamaz, bunların varlığı ancak eliminasyon diyeti ve oral provakasyon testi ile anlaşılmaktadır (57). Çalışmalarda ürtiker tedavisinde psödoallerjen içermeyen diyetlerin %27,8-95 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (60). IgE bağımlı ürtikerde sorumlu gıdanın diyetten çıkarılması halinde lezyonlar 24-48 saat içinde iyileşmektedir, oysa psödoallerjenlerin neden olduğu ürtikerde yararlı etkilerin gözlemlenmesi için en az 3 hafta süreyle diyet uygulanmalıdır (61). Psödoallerjen içermeyen diyetlerde koruyucu, renklendirici, tatlandırıcı gibi katkı maddeleri içeren gıdalar, şeker, sakız, tahıllar ve otlar gibi katkı maddeleri eklenmiş ekmekler, alkol, susam, bazı baharatlar, yumurta, yumurta içeren makarna, kek, bisküvi, patates cipsi, mayonez, margarin, tütsülenmiş etler, deniz ürünleri, domates, enginar, bezelye, mantar, ıspanak gibi sebzeler, taze ve kuru meyveler, bitki çayları, meyve suları diyetten çıkartılmıştır (56). Bazı çalışmalarda ise daha kolay uygulanan katkı maddeleri içeren tüm işlenmiş gıdaların çıkarıldığı düşük psödoallerjen içeren diyetler tanımlanmıştır ve bu diyetlerle de başarılı sonuçlar alınmıştır (1, 60).

Sonuç olarak ürtikerde IgE aracılı gıda allerjisi nadiren gözlenmektedir, tespit edilen gıdanın diyetten çıkarılması gerekmektedir. Psödoallerjenlerin neden olduğu olgularda ise en az 3 haftalık eliminasyon diyeti uygulanmalıdır. Eliminasyon diyetleri seçilmiş hasta grubunda etkili ve güvenli bir yöntem olarak önerilmektedir.

Allerjik Kontakt Dermatit

Allerjik kontakt dermatit (AKD), allerjen maddenin teması ile önceden duyarlanmış kişide, allerjenin tekrar teması ile ortaya çıkan tip IV gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur (62). Besinlere bağlı AKD nispeten nadir olduğu düşünülmektedir. Besinlere bağlı AKD en sık meyveler, sebzeler ve baharatlarla doğrudan temas ile meydana gelir. AKD genellikle meyve ve sebzelerdeki oleoresinlerden kaynaklanmaktadır (62, 63).

Zehirli sarmaşık, zehirli meşe de bulunan urushiol sık AKD nedeni olmaktadır. Urushiol aynı zamanda mango meyve kabuğu, yaprak ve mango ağacının gövdesinde de bulunmaktadır. Mango ile temas sonrası perioral bölgede dermatit sık gözlenir. Gıda endüstrisi çalışanları, AKD geliştirme açısından yüksek risk altındadır. En sık neden olan besinler arasında sarımsak, kırmızı biber, karanfil, yenibahar, tarçın, hindistan cevizi, zencefil, defne yaprağı ve vanilya yer almaktadır (62, 63).

Doğal kauçuk lateksine karşı allerjisi olan kişilerin yaklaşık %30-50'si gıdalara, özellikle de taze meyvelere karşı çapraz aşırı duyarlılık göstermektedir. Buna lateks-meyve sendromu ismi verilmektedir. Muz, avokado, kestane, kivi, mango, papaya, şeftali, domates, patates ve dolmalık biber gibi birçok besin bu sendromla ilişkilendirilmiştir (64). Lateks allerjisi olan kişilerin bu besinlerden uzak durması AKD ve latekse bağlı diğer allerjik reaksiyonların da önlenmesi açısından önemlidir (65).

Topikal olarak duyarlı bir kişide alerjene oral, parenteral veya inhalasyon yoluyla maruz kalındığında sistemik kontakt dermatit oluşabilir (62). Nikele duyarlı olan kişilerde oral nikel alımı da sistemik kontakt dermatite neden olabilmektedir. Veziküler el egzamalarının oluşması veya şiddetlenmesi sistemik nikel kontakt dermatitinin en sık görülen klinik bulgusudur (5, 29, 66).

Günümüzde nikel, günlük hayatta sıklıkla kullandığımız birçok metalik üründe bulunmaktadır, ayrıca deterjanlar ve kozmetiklerde de bulunabilir. Nikel, içme suyunda ve çeşitli yiyeceklerde doğal olarak bulunur ve diyetimizde kaçınılması zordur. Nikel açısından zengin gıdaların içinde çikolata, baklagiller, kabuklu deniz ürünleri, tahıllar, kuruyemişler ve konserve yiyecekler bulunur. Ayrıca, yiyeceklerin pişirildiği kaplardan salınan nikel de toplam nikel alımına katkıda bulunmaktadır (66). Nikel allerjisi bulunan kişilerin diyetlerinden bu besinlerin kısıtlanması önerilmektedir (66, 67).

Peru balsamı sinnamik asit, benzoik asit deriveleri ve vanilin gibi potansiyel allerjenik mollekülleri içermektedir (62, 68). Peru balsamı kozmetik ürünlerde, gıda ve ilaç yapımında katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (69). Özellikle antiseptik olarak ve yara iyileşmesi için uzun bir tıbbi

kullanım geçmişine sahip botanik bir balsamdır (70). Peru balsamına bağlı kontakt dermatit, tüm kontakt dermatitlerin %5,79'unu oluşturmaktadır (69). Peru balsamı bileşenleri birçok besinde bulunmaktadır, bunların oral alımında duyarlı hastalarda dermatitin alevlenmesine neden olduğu, diyetten kısıtlandığında ise dermatitin düzeldiği ve iyileştiği bildirilmiştir. Ayrıca oral provakasyon testi ile de dermatitin alevlendiği saptanmıştır (70). Peru balsamı birçok besinde bulunduğundan kısıtlayıcı diyet listesi oldukça geniş kapsamlıdır. Bu hastalarda özellikle narenciye kabuklarından, tarçın, karanfil, vanilya, köri gibi baharatlardan ve bunları içeren ürünlerden, dondurma, aromalı içecekler, kola ve domates gibi besinlerden uzak durulmasının tedavide faydalı olduğu düşünülmektedir (70).

Sonuç

Dermatolojik hastalıkların etyopatogenezinde ve tedavisinde besinlerin önemi göz ardı edilemez bir gerçektir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi dermatolojik hastalıklarda da birçok araştırma yapılmasına rağmen besinlerin hastalıklarla ilişkisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Hastalıklara göre diyet alışkanlıklarının düzenlenmesi, hastalığın kontrol altına alınmasını kolaylaştırarak tedaviye katkı sağlayacaktır. Bu yüzden, hastaların sağlıklı beslenme açısından bilgilendirilip, hastalıklarına yönelik beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesinin oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yorulmaz, A., & Kiliç, F. A. (2014). Dermatolojik Hastalıklarda Diyetin Rolü/The Role of Diet in Dermatological Diseases. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 8(1), 29.
2. Kantor, R., & Silverberg, J. I. (2017). Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert review of clinical immunology*, 13(1), 15-26.
3. Bergmann, M. M., Caubet, J. C., Boguniewicz, M., & Eigenmann, P. A. (2013). Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology: In Practice*, 1(1), 22-28.
4. Ertam, İ., Su, Ö., Alper, S., Sarıcaoğlu, H., Karadağ, A. S., Demirsoy, E. O., & Borlu, M. (2018). Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Turkderm*, 52(1), 6-23.
5. Kaimal, S., & Thappa, D. M. (2010). Diet in dermatology: revisited. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 76(2), 103.
6. Breuer, K., Wulf, A., Constien, A., Tetau, D., Kapp, A., & Werfel, T. (2004). Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy*, 59(9), 988-994.
7. Tsakok, T., Marrs, T., Mohsin, M., Baron, S., du Toit, G., Till, S., & Flohr, C. (2016). Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1071-1078.
8. Sidbury, R., Tom, W. L., Bergman, J. N., Cooper, K. D., Silverman, R. A., Berger, T. G., ... & Eichenfield, L. F. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(6), 1218-1233.
9. Silverberg, N. B., Lee-Wong, M., & Yosipovitch, G. (2016). Diet and atopic dermatitis. *Cutis*, 97(3), 227-232.
10. Bath-Hextall, F., Delamere, F. M., & Williams, H. C. (2009). Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy*, 64(2), 258-264.
11. Barnetson, R. S. C., & Rogers, M. (2002). Childhood atopic eczema. *Bmj*, 324(7350), 1376-1379.
12. Penso, L., Touvier, M., Deschasaux, M., Hercberg, S., Ezzedine, K., & Sbidian, E. (2020). Association between adult acne and dietary behaviors: findings from the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA dermatology*, 156(8), 854-862.
13. Smith, R., Mann, N., Mäkeläinen, H., Roper, J., Braue, A., & Varigos, G. (2008). A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel,

- controlled feeding trial. *Molecular nutrition & food research*, 52(6), 718-726.
14. Bowe, W. P., Joshi, S. S., & Shalita, A. R. (2010). Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(1), 124-141.
 15. Constantine, V. S. (1972). Cutaneous Complications of Tetracycline Therapy. *California medicine*, 116(6), 47.
 16. Adebamowo, C. A., Spiegelman, D., Berkey, C. S., Danby, F. W., Rockett, H. H., Colditz, G. A., ... & Holmes, M. D. (2006). Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatology online journal*, 12(4).
 17. Ismail, N. H., Manaf, Z. A., & Azizan, N. Z. (2012). High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC dermatology*, 12(1), 1-8.
 18. Adebamowo, C. A., Spiegelman, D., Danby, F. W., Frazier, A. L., Willett, W. C., & Holmes, M. D. (2005). High school dietary dairy intake and teenage acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(2), 207-214.
 19. Ulvestad, M., Bjertness, E., Dalgard, F., & Halvorsen, J. A. (2017). Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(3), 530-535.
 20. Çerman, A. A., Aktaş, E., Altunay, İ. K., Arıcı, J. E., Tulunay, A., & Ozturk, F. Y. (2016). Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(1), 155-162.
 21. Smith, R. N., Mann, N. J., Braue, A., Mäkeläinen, H., & Varigos, G. A. (2007). A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 86(1), 107-115.
 22. Kwon, H. H., Yoon, J. Y., Hong, J. S., Jung, J., Park, M. S., & Suh, D. H. (2012). Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta dermato-venereologica*, 92(3), 241-246.
 23. Koku Aksu, A. E., Metintas, S. E. L. M. A., Saracoglu, Z. N., Gurel, G., Sabuncu, I., Arikan, I., & Kalyoncu, C. (2012). Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(12), 1503-1509.
 24. Santus, P., Rizzi, M., Radovanovic, D., Airolidi, A., Cristiano, A., Conic, R., ... & Damiani, G. (2018). Psoriasis and respiratory comorbidities: the added value of fraction of exhaled nitric oxide as a new method to detect, evaluate, and monitor psoriatic systemic involvement and therapeutic efficacy. *BioMed research international*, 2018.

25. Dizen-Namdar, N., Akcilar, R., & Bayat, Z. (2020). Association between Vaspin rs2236242 Gene Polymorphism and Psoriasis Vulgaris. *Skin Pharmacology and Physiology*, 1-6.
26. Barrea, L., Nappi, F., Di Somma, C., Savanelli, M. C., Falco, A., Balato, A., ... & Savastano, S. (2016). Environmental risk factors in psoriasis: the point of view of the nutritionist. *International journal of environmental research and public health*, 13(7), 743.
27. Fleming, P., Kraft, J., Gulliver, W. P., & Lynde, C. (2015). The relationship of obesity with the severity of psoriasis: a systematic review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 19(5), 450-456.
28. Gürer, M. A., & Gökalp, H. (2012). Psoriasis ve Obezite/Psoriasis and Obesity. *Turkderm*, 46(1), 3.
29. Özmen, İ., Koç, E., & Dağ, B. (2012). Dermatolojide Diyet Tedavisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 40(3), 250-258.
30. Ford, A. R., Siegel, M., Bagel, J., Cordoro, K. M., Garg, A., Gottlieb, A., ... & Armstrong, A. W. (2018). Dietary recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the medical board of the national psoriasis foundation: a systematic review. *JAMA dermatology*, 154(8), 934-950.
31. Ručević, I., Perl, A., Barišić-Druško, V., & Adam-Perl, M. (2003). The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Collegium antropologicum*, 27(1), 41-48.
32. Kanda, N., Hoashi, T., & Saeki, H. (2020). Nutrition and psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5405.
33. Barrea, L., Megna, M., Cacciapuoti, S., Frias-Toral, E., Fabbrocini, G., Savastano, S., ... & Muscogiuri, G. (2020). Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with psoriasis and obesity: an update for dermatologists and nutritionists. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-17.
34. Barrea, L., Balato, N., Di Somma, C., Macchia, P. E., Napolitano, M., Savanelli, M. C., ... & Savastano, S. (2015). Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet?. *Journal of translational medicine*, 13(1), 1-10.
35. Millsop, J. W., Bhatia, B. K., Debbaneh, M., Koo, J., & Liao, W. (2014). Diet and psoriasis, part III: role of nutritional supplements. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(3), 561-569.
36. Phan, C., Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Adjibade, M., Hercberg, S., Wolkenstein, P., ... & Sbidian, E. (2018). Association between Mediterranean anti-inflammatory dietary profile and severity of psoriasis: results from the NutriNet-Santé cohort. *JAMA dermatology*, 154(9), 1017-1024.

37. Michaëlsson, G., Gerden, B., Hagforsen, E., Nilsson, B., Pihl-Lundin, I., Kraaz, W., ... & Lööf, L. (2000). Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *British Journal of Dermatology*, 142(1), 44-51.
38. Given, T. (2013). ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Continuing Medical Education*.
39. Gupta, A. K., Ellis, C. N., Tellner, D. C., Anderson, T. F., & Voorhees, J. J. (1989). Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 120(6), 801-807.
40. Balbás, G. M., Regaña, M. S., & Millet, P. U. (2011). Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 4, 73.
41. Bittiner, S. B., Cartwright, I., Tucker, W. F. G., & Bleehen, S. S. (1988). A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *The Lancet*, 331(8582), 378-380.
42. Soyland, E., Funk, J., Rajka, G., Sandberg, M., Thune, P., Rustad, L., ... & Drevon, C. A. (1993). Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 328(25), 1812-1816.
43. Mayser, P., Mrowietz, U., Arenberger, P., Bartak, P., Buchvald, J., Christophers, E., ... & Grimminger, F. (1998). ω -3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(4), 539-547.
44. Grimminger, F., Mayser, P., Papavassilis, C., Thomas, M., Schlotzer, E., Heuer, K. U., ... & Seeger, W. (1993). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. *The clinical investigator*, 71(8), 634-643.
45. Yang, S. J., & Chi, C. C. (2019). Effects of fish oil supplement on psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-9.
46. Barrea, L., Savanelli, M. C., Di Somma, C., Napolitano, M., Megna, M., Colao, A., & Savastano, S. (2017). Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 195-205.
47. Ricceri, F., Pescitelli, L., Tripo, L., & Prignano, F. (2013). Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(3), 511-512.

48. Perez, A., Raab, R., Chen, T. C., Turner, A., & Holleck, M. F. (1996). Safety and efficacy of oral calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 134(6), 1070-1078.
49. Morimoto, S., Yoshikawa, K., Kozuka, T., Kitano, Y., Imanaka, S., Fukuo, K., ... & Kumahara, Y. (1986). Treatment of psoriasis vulgaris by oral administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃—Open-design study. *Calcified tissue international*, 39(3), 209-212.
50. Siddiqui, M. A., & Al-Khawajah, M. M. (1990). Vitamin D₃ and psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Dermatological Treatment*, 1(5), 243-245.
51. Merola, J. F., Han, J., Li, T., & Qureshi, A. A. (2014). No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. *Archives of dermatological research*, 306(3), 305-307.
52. Behnam, S. M., Behnam, S. E., & Koo, J. Y. (2005). Alcohol as a risk factor for plaque-type psoriasis. *CUTIS-NEW YORK*-, 76(3), 181.
53. Gupta, M. A., Schork, N. J., Gupta, A. K., & Ellis, C. N. (1993). Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(5), 730-732.
54. Göncü, E. K., Aktan, Ş., Atakan, N., Başkan, E. B., Erdem, T., & Koca, R. (2016). The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*, 50(3), 82-98.
55. Antia, C., Baquerizo, K., Korman, A., Bernstein, J. A., & Alikhan, A. (2018). Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(4), 599-614.
56. Magerl, M., Pisarevskaja, D., Scheufele, R., Zuberbier, T., & Maurer, M. (2010). Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*, 65(1), 78-83. Erdem T: Ürtikerli hastaya yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014;3:178-82.
57. Erdem, T. (2014). Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, 8(3).
58. Zuberbier, T. (2001, November). The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 6, No. 2, pp. 132-134). Elsevier.
59. Juhlin, L. (1981). Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology*, 104(4), 369-381.
60. Akoglu, G., Atakan, N., Çakır, B., Kalayci, O., & Hayran, M. (2012). Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Archives of dermatological research*, 304(4), 257-262.

61. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G. W., ... & Maurer, M. (2014). The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 69(7), 868-887.
62. Walter, A., Seegräber, M., & Wollenberg, A. (2019). Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(1), 19-31.
63. Brancaccio, R. R., & Alvarez, M. S. (2004). Contact allergy to food. *Dermatologic therapy*, 17(4), 302-313.
64. Wagner, S., & Breiteneder, H. (2002). The latex-fruit syndrome. *Biochemical Society Transactions*, 30(6), 935-940.
65. Gawchik, S. M. (2011). Latex allergy. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 78(5), 759-772.
66. Ahlström, M. G., Thyssen, J. P., Wennervaldt, M., Menné, T., & Johansen, J. D. (2019). Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact dermatitis*, 81(4), 227-241.
67. Veien, N. K., Hattel, T., & Laurberg, G. (1993). Low nickel diet: an open, prospective trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 29(6), 1002-1007.
68. Nanda, A., & Wasan, A. (2016). Allergic contact dermatitis to balsam of Peru. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 117(2), 208-209.
69. Avalos-Peralta, P., Garcia-Bravo, B., & Camacho, F. M. (2005). Sensitivity to *Myroxylon pereirae* resin (balsam of Peru). A study of 50 cases. *Contact Dermatitis*, 52(6), 304-306.
70. De Groot, A. C. (2019). *Myroxylon pereirae* resin (balsam of Peru)—A critical review of the literature and assessment of the significance of positive patch test reactions and the usefulness of restrictive diets. *Contact dermatitis*, 80(6), 335-353.

Bölüm 66

DEFANSİF TIP UYGULAMALARI, NEDEN VE SONUÇLARI

Şeyhmus BAKIR¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, seyhmusbakir@gmail.com Orcid:0000-0003-2048-3065

1970'lerden itibaren ortaya çıkan ve günümüzde sağlık hizmetleri alanında tartışma konusu defansif tıp (savunmacı veya çekinik tıp) kavramı; hekimlerin malpraktis ithamından korunmak amacıyla ve dava edilme korkusuyla (1) hastanın yararını gözetmeden standart dışı prosedürlere başvurusu (2) veya komplikasyon riski taşıyan uygulamalardan uzak durarak hastaları başka bir kuruma ya da hekime yönlendirmesi şeklinde tanımlanmaktadır (3).

Diğer bir ifadeyle; hekimlerin itibarlarını koruma güdüsüyle (2), tıbbi değeri olmayan ilave test, tetkik ve konsültasyon istemesi, gereksiz ilaç yazması, detaylı açıklama yapması, ayrıntılı kayıt tutması, hastanede gerekenden fazla yatırması, kabul görmüş standart uygulamalardan ve medical etikten uzaklaşmasıdır. Sözelimi, sadece hastanın güvenini kazanmak maksadıyla basit bir soğuk algınlığı vakasında hekimin gerekmediği halde pahalı tetkikler istemesi, uzman tavsiyesinde bulunması veya antibiyotik yazması bu tür davranışlardandır. Bazı hekimler defansif tıbbi bilerek uygularken, bazıları da farkına varmadan tatbik etmektedir (4).

DEFANSİF TIP UYGULAMA NEDENLERİ

Defansif tıp uygulamalarının temel nedeni; başta hekim kaynaklı olmak üzere, hasta, sistem ya da yönetsel menşeylidir. Hekimlerin, hasta ve yakınlarına mahcup olmak, özür dilemekten çekinmek, eleştirilmek, şikayet veya dava edilmek, şiddete (5) ya da disiplin cezasına uğramaktan korkmak gibi nedenlerle defansif tıp uygulamalarına yöneldikleri belirlenmiştir (2).

Defansif tıp uygulamalarının bilgi eksikliğinden ziyade, olası riskle alakalı malpraktis endişesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Son yıllarda tıp ve teknoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen, hastaların sağlık hizmetlerine artan talep ve beklentileri yeterince karşılanamamaktadır. Hasta hakları, malpraktis ve tıp hukuku konularında farkındalığı artan insanların sağlık hizmetleri sunumu ve uygulama yöntemlerini sorgulamaya başlaması, özellikle hekimler üzerindeki baskıyı giderek artırmıştır. Bu durum, hasta-hekim ilişkilerine de yansımıştır (6). Sağlık çalışanları, özür dilemenin suçu kabullenmek şeklinde algılanacağından kaygı duymaktadır. Hekimlerin tecrübeleri veya içinde bulundukları sağlık kuruluşunun imkanları elverdiği halde, hastalarını potansiyel riskler sebebiyle başka bir kuruma sevk etmeleri etik dışı olduğu kadar, hukuka da aykırıdır (7).

Ülkemizde sağlık çalışanlarının malpraktisle alakalı cezai ve yasal sorumluluğunu değerlendiren özel bir kanun bulunmamakla beraber, Türk Ceza Kanunu'nun taksirle yaralama ve öldürme maddelerine göre karar verilmektedir (8). Günümüzde, hızla artan malpraktis davaları sonucunda (9, 10) talep edilen yüksek tazminatlar, hekimleri gün geçtikçe daha fazla huzursuzluğa sevk etmiştir. Yapılan araştırmalar, hakkında malpraktis

davası açılmış sağlık çalışanlarının defansif tıp uygulamaya daha meyilli olduklarını göstermektedir (11).

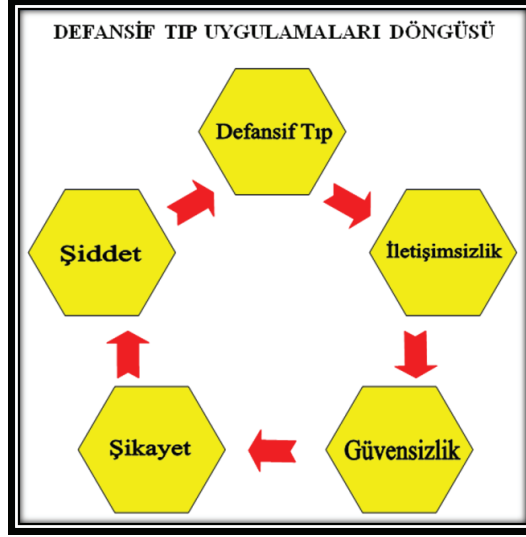
Hekimler kendileri yaşamamış olsalar da başka birinin dava sonucunu öğrendiklerinde benzer durumla karşılaşmamak amacıyla defansif tıp uygulamaya meyletmektedir (9). Sağlıkta iş gücünün azlığına rağmen uygulanan performans kriterleri, hekimin yönetimin desteğini hissetmemesi (5) sürekli değişen sağlık sisteminin içinde bulunduğu olumsuz şartlar ve sağlık hukuku hakkında bilirkişi eksikliği de buna eklenince (12), hekimler kendilerini korumak amacıyla garantici davranarak defansif tıp uygulama yolunu tercih etmektedir (1).

Defansif tıp uygulamalarının artmasında, basın yayın organları ve sosyal medyanın sağlık çalışanlarını baskı altına almasının da rolü büyüktür (5). Kişinin sağlığından başta kendisinin sorumlu olduğunun unutulması sağlık haberlerinin reyting veya diğer nedenlerle tek taraflı ve abartılarak yayınlanması, kamuoyu nezdinde sağlık çalışanlarını itibarsızlaştırmaktadır. Yoğunluğun yüksek olduğu hastanelerde hastalara ayrılan sürenin yeterli olmaması ve doktorların maddi gelir kaygısıyla hareket ettiği fikri, hekimlere duyulan saygı ve güvenin azalmasında etkili olmuştur (13).

Doktorların bıçak parası alması, hasta vücudunda ameliyat materyali unutulması veya sağlık çalışanının ihmali nedeniyle hastanın hayatını kaybetmesi gibi haberler, sağlık hizmeti sunumu esnasında tedirginlik yaşanmasına yol açmaktadır. Yalnızca hasta haklarının gündeme getirildiği bu haberler sonucunda, kamuoyunun hassasiyeti artmakta ve tıbbi hatalar karşısında hak arama girişiminde bulunulması teşvik edilmektedir (12).

Son zamanlarda, sağlık çalışanlarının tümüne ve özellikle de insanları iyileştirmeye, hayat kurtarmaya çabalayan hekimlere yönelik hasta ve yakınlarının sözlü taciz, tehdit ve fiziksel saldırılarında artış yaşanmaktadır. Bu tür tepki ve baskılar, sağlık çalışanlarını fazlasıyla üzmemekte ve tedirgin etmektedir. Medyada yer alan şiddet haberleri, bu olayların olağan bir durum gibi algılanmasına ve genelleştirilmesine sebep olmakta, hasta-hekim ilişkilerini zedelemektedir (5).

Sağlık çalışanları bu haberlere tepki olarak; peşinen suçlanacakları ve şiddete maruz kalacakları bir durumun içinde yer almama refleksiyle kendilerini korumak adına, hastaları başka kuruma sevk ederek veya gereksiz tetkikler isteyerek defansif tıp uygulamalarına yönelmektedir (14). Bununla birlikte, hekimlerin defansif tıp uyguladığını ispatlamak oldukça zordur. Defansif tıp maksatlı bir uygulamanın, başka bir hekim tarafından gerekli olduğunun savunulması mümkün olabilmektedir. Defansif tıp uygulama döngüsü Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Defansif tıp uygulama döngüsü

Gerek etik ve deontolojik değerler, gerekse de yasa ve yönetmelikler hekimlerin hastalara nasıl davranması gerektiği konusundaki kuralları belirler (15). Oldukça sorumluluk gerektiren ve yapılan işlemlerde genellikle geri dönüşün mümkün olmadığı hekimlik mesleğinde, hataya yer yoktur. Tıp eğitimi sırasında hastayla iletişim konusunda yeterince eğitilmeyen hekimlerin, meslek hayatlarının başında yaşadıkları olumsuz tecrübeler sonucunda başvurdukları defansif tıp uygulamaları bir süre sonra kanıksanmakta, teşhis ve tedavi rutinlerinde yer bulabilmektedir (16). Catino (2011), genç hekimlerin defansif tıba daha yatkın olduğunu belirtmiştir (2).

DEFANSİF TIP UYGULAMALARININ SINIFLANDIRILMASI

Defansif tıbbi, pozitif ve negatif uygulamalar olarak iki alt grupta incelemek mümkündür. Pozitif defansif tıp uygulamalarında hastaların ihmal iddialarını önlemek amacıyla gerekenden fazla sağlık hizmeti alması söz konusu iken (3, 9), negatif defansif tıp uygulamalarında hastaya fayda temin edecek tedavi işlemlerinin yapılmaması veya risk oluşturan durumlardan uzak durulması söz konusudur (17). İhtiyacın ötesinde sağlık hizmeti sunumu hastaların güvenliğini risk etmenin yanı sıra, yan etki oluşumuna da yol açabilmektedir. Sağlık hizmetlerinden yoksun kalmanın sonucunda ise, kronik hastalıklar, sakatlık veya ölüm riskiyle karşı karşıya kalınabilmektedir (18).

Pozitif Defansif Tıp

Hekimlerin, başarısız tedavi riskini azaltmak ve hasta şikayetlerinin önüne geçmek amacıyla normal şartlarda uygulamayacakları tıbbi değeri bulunmayan tetkikleri, konsültasyonları ve ilave işlemleri (sözgelimi; ayakta tedavi edilebilecek hastanın hastaneye yatırılması, gereksiz ilaç

yazılması, hasta ve yakınlarına detaylı açıklama, yapılmamış işlemlerin kayıtlarda yapılmış gibi gösterilmesi, vb.) malpraktis endişesiyle yapmasıdır (2, 17). Pozitif defansif tıp uygulamanın diğer nedenleri; hekimin bakım standartlarını yerine getirdiğine hastaları inandırma, yönetmelik ve prosedürlerin eksik bırakılmadığını bilakis fazladan uygulama yapıldığını hukuki zeminlerde kanıtlama isteğidir (9, 10).

Ülkemizde; hekim sayısının yetersiz olmasına rağmen hasta sayısının fazla olması ve buna bağlı aşırı iş yükü, sosyo-ekonomik ve teknolojik bazı sorunlar, sağlık çalışanlarıyla hastalar arasında birtakım iletişim problemlerine neden olmaktadır (19). Hasta yoğunluğunun aşırı olduğu kliniklerde, hekimler hasta baskısını ve hatalı teşhis riskini azaltmak veya performans gelirlerini artırmak adına gereksiz tetkikler isteyebilmektedir. Bu düşünceyle yapılmış işlemlerin büyük çoğunluğu tıbbi değer taşımamakla birlikte, komplikasyon riski doğurmaktadır (20). Defansif kaynaklı uygulamalar; tedavi sürecinin olumsuz etkilenmesine (11), sağlık hizmetlerine erişimin engellenmesine (9), hastanın psikolojisinin bozulmasına, ağrıya, maliyet artışına (21), kaynakların kötüye kullanılmasına ve verimin düşmesine yol açmaktadır (6).

Negatif Defansif Tıp

Hekimlerin malpraktis korkusuyla komplikasyon ve dava etme riski yüksek hastalardan (17), tedavi yöntemlerinden veya prosedürlerden kaçınması, hatta hastayı reddetmesi ya da gereksiz yere sevk etmesidir (2, 3). Negatif defansif yıbbın hastalara zarar vermemek niyetiyle de uygulanabidiği iddia edilmektedir (9). Ancak burada hekimin asıl amacı, sorumluluğu üzerinden atarak doğacak hukuki yaptırımlardan uzak durmak istemesidir (6).

Negatif defansif tıp uygulamalarına yönelen hekimler genellikle hastalarını potansiyel yan etkilerle korkutarak, diğer sağlık kurumlarını överek veya girişimsel işlemlerin riskini abartarak kendilerinden uzaklaştırmaktadır (10). Pozitif defansif tıp kadar yaygın olmasa da, son zamanlarda görülme sıklığı hızla artan negatif defansif tıbbın hastaya zarar verme ihtimali daha yüksektir. Negatif defansif uygulamalar sağlık maliyetlerini artırmadığı halde hizmetin kalitesini düşürmekte, teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesini olumsuz etkilemekte ve sağlıkta iş gücü kaybına sebep olmaktadır (2, 9).

DEFANSİF TIBBIN SONUÇLARI

Defansif tıp uygulamaları, ülkemize kıyasla Batı dünyasında çok daha önce önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların yansıması; bazen hastaya daha çok zaman ayırarak gereksiz bilgilendirme yapmak, bazen de hastadan uzak durarak gerekli tedaviden

kaçınmak şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ancak sebep, sonuç, yarar ve zararları bakımından incelenen bu uygulamaların çözümü konusunda henüz tatmin edici bir neticeye ulaşılammıştır. Sağlık çalışanlarının kendilerini güvende hissetmelerini sağlayan defansif tıp uygulamaları; hekimlerin mesleklerini icra ve kendilerini geliştirme hususunda engel teşkil etmekte ve hastaları gereksiz yere riske atmaktadır (22).

Standart dışı uygulamalar, sağlık hizmetlerinin verimliliğini ve kalitesini olumsuz etkilemekte, hekimlere duyulan güveni sarsmakta, ülke ekonomisine hem makro hem de mikro seviyede yük getirmektedir (7). Karşılıklı güven ilişkisinin bozulmasının malpraktis davalarının artmasının nedeni mi? sonucu mu? olduğu konusundaki tartışmalar devam etmektedir.

Bununla birlikte, hekimlerin olası malpraktis davalarında ellerini güçlendirmek amacıyla daha düzenli ve ayrıntılı kayıt tutmasının kaynakların verimli kullanılmasına katkı sağladığını (2), ilave tetkiklerin hastanın kendisiyle daha çok ilgilenildiğini düşündürerek memnuniyeti artırdığını, bazı hastalıkların erken teşhisini kolaylaştırdığını ve zor vakaların diğer sağlık kuruluşlarına sevk edilmesinin kaliteyi arttıran bir unsur olduğunu düşünen araştırmacılar da mevcuttur (9, 18). Hekimlerin acil müdahale haricinde, uzmanlık alanı kapsamı dışındaki vakaları daha geniş olanaklara sahip sağlık kuruluşlarına sevk etmesi tıbbi bir zorunluluktur. Ancak, imkanlar elverdiği halde riskli olduğu düşünülen bir vakanın tedavisinin üstlenilerek başka bir kuruma veya hekime sevk edilmesi ve neticede hastanın zarar görmesi söz konusu ise dava edilme olasılığı yüksektir (6).

Malpraktis davalarının artışından hem kamu hem de özel sektör etkilenmektedir (22). Hastalar, yeterince bilgilendirilmedikleri ve hayal kırıklığına uğradıkları taktirde dava açma yoluna gitmektedirler (20). İletişim kökenli problemlerin, hasta şikayetlerinin yaklaşık %40'ını oluşturduğu, davaların büyük çoğunluğunun hekimlere duyulan öfkeden kaynaklandığı bildirilmiştir (23). Malpraktis suçlamasıyla maddi veya manevi sıkıntı yaşayan sağlık çalışanlarının hastalara yaklaşımı değişebilmektedir. Bu yönüyle bakıldığında, iyi iletişim kurmanın tedavi sonuçlarını olumlu etkileyerek hastaların aldıkları hizmetten memnun kalmalarını sağladığı ve hukuki sorumluluktan korunmanın en basit yolu olduğu görülmektedir (24).

Ülkemizdeki hekimlerin büyük bölümü ileride karşılaşabilecekleri ve hatta dava edilebilecekleri malpraktis süreci hakkında yeterli eğitime ve bilgiye sahip değildir. Yapılan araştırmalarda doktorların yaklaşık %58'inin, malpraktise bağlı hukuki prosedürlerden yeterince haberdar olmadıkları belirtilmiştir (25). Arıkan ve arkadaşları, hekimlik mesleğine yeni başlayanların bu konudaki bilgi seviyesinin deneyimli olanlara oranla daha az olduğunu vurgularken (26), Mete ve arkadaşları (2017) mesleki

tecrübe arttıkça hekimlerin daha az tetkik ve konsültasyon istediklerini veya daha az sevk işlemi uyguladıklarını iddia etmiştir (27).

Son yıllarda defansif tıp uygulamalarının sıklığı, sağlık sistemi üzerine etkisi ve çözüm önerileri konusunda, farklı uzmanlık dallarına ait birçok araştırma yapılmış ve oldukça yüksek oranlar tespit edilmiştir. Yıldırım ve arkadaşlarının (2009) 125 hekim üzerinde yaptığı bir araştırmada hekimlerin defansif tıp uygulama oranının %69'un üzerinde olduğu belirlenirken (28), Başer ve arkadaşları (2014) 81 aile hekiminden %70'inin defansif tıp uyguladığını saptamıştır (29). Ortashi ve arkadaşları (2013) farklı uzmanlık alanındaki 204 hekimden %78'inin (30), Bishop ve arkadaşları ise (2010) 1.231 hekim içerisinde %91 kadarının defansif tıp uyguladığı sonucuna ulaşmıştır (31). Özata ve arkadaşları (2018) 173 hekim içerisinde %93'ünün geçmişte defansif tıp uyguladığı neticesine varmıştır (32).

Studdert ve arkadaşları da (2005) 824 hekimin katılımıyla gerçekleştirilen bir araştırmanın sonucunda, defansif tıp uygulanma oranının %93 seviyesinde olduğu gerçeğiyle karşılaşırken (9), Hiyama ve arkadaşlarının (2006) 131 gastroenterolog üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmanın neticesinde, defansif tıp uygulama düzeyini %98 olarak tespit etmiştir (10). Oranların bu kadar yüksek çıkmasının nedeninin hekimlerin maruz kaldığı idari cezaların (uyarı, kınama, maaştan kesme, kademe ilerlemesini durdurma veya meslekten men) yanı sıra, son zamanlarda artış gösteren malpraktis davaları ve bunlara bağlı yüksek tazminatlar olduğu değerlendirilmektedir (2, 15).

Hekimler eldeki ekipman ve teknolojik olanaklar dahilinde hastaların teşhis ve tedavilerini gerçekleştirmektedir. Tıbbi müdahalelerde öngörülemeyen birtakım risklerin mevcut olduğu, doğacak olumsuz neticelerden sadece hekimleri sorumlu tutmanın doğru olmadığı düşüncesindeyiz. Gerekli tüm prosedürlerin uygulanmasına rağmen gerçekleşen tıbbi hatalarda, sağlık yönetiminin organizasyon veya donanım eksikliği yönünden sorumluluğunun bulunup bulunmadığı incelenmelidir. Gerekli tedbirler alınmadığı takdirde, mesleklerini icra ederken gereksiz yere şikayet edileceği endişesi taşıyan ve bu tür sorunlarla karşılaşmak istemeyen hekimlerin defansif tıp uygulamaya devam edeceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Toraldo DM, Vergari U, Toraldo M. Medical malpractice, defensive medicine and role of the “Media” in Italy. *Multidisciplinary Respiratory Med* 2015; 10(1): 12-8.
2. Catino M. Why do doctors practice defensive medicine? The side-effects of medical litigation. *Safety Sci Mon* 2011; 15(4): 1-12.
3. Montanera D. The importance of negative defensive medicine in the effects of malpractice reform. *Eur J Health Econ* 2016; 17(3): 355-69.
4. Chawla A, Gunderman RB. Defensive medicine: prevalence, implications, and recommendations. *Acad Radiol* 2008; 15(7): 948-9.
5. Yeşiltaş A, Erdem R. A qualitative study of violence and defensive medicine practices. *Akademik Sosyal Araştırmalar Derg* 2018; 6(74): 486-500.
6. Yılmaz K, Polat O, Kocamaz B. The legal analysis of defensive medicine acts. *Türkiye Adalet Akademisi Derg* 2014; 5(16): 19-51.
7. Dove JT, Brush JE, Chazal RA, Oetgen WJ. Medical professional liability and health care system reform. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2801-3.
8. Altun G, Yorulmaz AC. Physician responsibility and medical malpractice after the legal regulations. *Trakya Univ Tıp FakDerg* 2010; 27: 7-12.
9. Studdert DM, et al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA* 2005; 1(293): 2609-17.
10. Hiyama T, et al. Defensive medicine practices among gastroenterologists in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; 12(47): 7671-5.
11. Baicker K, Wright BJ, Olson NA. Reevaluating reports of defensive medicine. *J Health Polit Policy Law* 2015; 40(6): 1157-77.
12. Toraman A, Çarıkçı İH. The evaluation of the causes of defensive medicines with the vision of physicians. *Süleyman Demirel Üni Vizyoner Derg* 2019; 10(23): 40-51.
13. Atıcı E. Hasta-hekim ilişkisini etkileyen unsurlar. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg* 2007; 33(2): 91-6.
14. Al B, Zengin Suat, Deryal Y, Gökçen C, Yılmaz DA, Yıldırım C. Increased violence towards health care staff. *The Journal of Academic Emergency Medicine* 2012; 11: 115-24.
15. Polat O, Pakiş I. Tıbbi uygulama hatalarında hekim sorumluluğu. *Acıbadem Üni Sağlık Bilimleri Derg* 2011; 2(3): 119-25.
16. Johnston WF, Rodriguez RM, Suarez D, Fortman J. Study of medical students’ malpractice fear and defensive medicine: a “hidden curriculum?” *West J Emerg Med* 2014; 15(3): 293-8.

17. Bean JR. Defensive medicine: A game in which perception trumps reality. *World Neurosurgery* 2016; 90: 646-7.
18. Cervellin G, Cavazza M. Defensive medicine in the emergency department. the clinicians' perspective. *Emergency Care Journal* 2016; 12(5615): 20-2.
19. Bakir EP, Bakir S, Unal S, Sonkaya E. Are healthcare professionals sufficiently aware of dental ethics? Fields research in southeast Turkey. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2021; 35(1): 325-33.
20. Schwartz SK. Defensive medicine versus value-based care. *Med Econ* 2016; 93(6): 17-8, 20-2.
21. Reschovsky JD, Saiontz-Martinez CB. Malpractice claim fears and the costs of treating medicare patients: A new approach to estimating the costs of defensive medicine. *Health Serv Res* 2018; 53(3): 1498-516.
22. Malherbe J. Counting the cost: the consequences of increased medical malpractice litigation in South Africa. *S Afr Med J* 2013; 103(2): 83-4.
23. Uludağ A. Hastane hasta hakları kurallarının iletişim sorunu içerikli başvuru bakışı: Konya hastaneler örneği. *Türkiye Klin J Med Sci* 2011; 31(3): 653-63.
24. Cunningham W, Wilson H. Complaints, shame and defensive medicine. *BMJ Qual Saf* 2011; 20(5): 449-52.
25. Teke HY, Alkan HA, Başbulut AZ, Cantürk G. Aspect of physicians and learning level to legal regulation about with malpractice: questionnaire training. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2007; 4(2): 61-7.
26. Arıkan A, Çınarlı S, Aykar FS, Sayan A. Attitudes of medical malpractice in pediatric surgery. *J Pediatr Res* 2017; 4(3): 117-22.
27. Mete B, Nacar E, Tekin Ç, Ünver E, Güneş G. Investigating the defensive medical practices of the physicians working in the city center of Malatya. *Medicine Sci Int Med J* 2017; 6(2): 270-5.
28. Yıldırım A, Aksu M, Çetin İ, Şahan AG. Knowledge of and attitudes towards malpractice among physicians in Tokat, Turkey. *Cumhuriyet Med J* 2009; 31(4): 356-66.
29. Başer A, Kolcu G, Çığırıl Y, Kadıncık B, Öngel K. Evaluation of the opinions of family doctors working in İzmir Karsiyaka district on defensive medical practices. *Smyrna Tıp Derg* 2014; 4(3): 16-24.
30. Ortashi O, Virdee J, Hassan R, Mutrynowski T, Abu-Zidan, F. The practice of defensive medicine among hospital doctors in the United Kingdom. *BMC Med Ethics* 2013; 14(42): 1-6.
31. Bishop TF, Federman AD, Keyhani S. Physicians' views on defensive medicine: a national survey. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1081-3.
32. Özata M, Özer K, Akkoca Y. Investigation of defensive medical applications of doctors who work in Konya city center. *Gümüşhane Üni Sağlık Bil Derg* 2018; 7(1): 132-9.