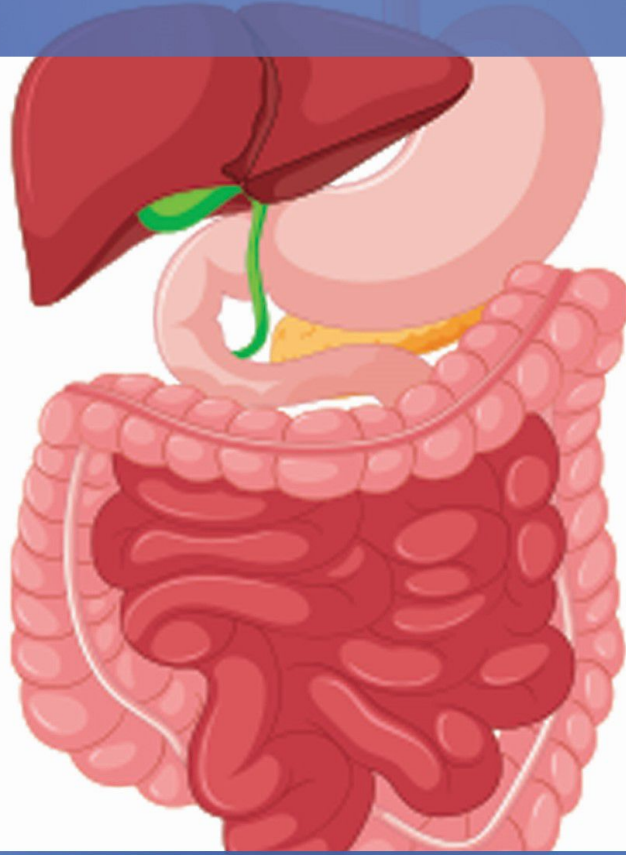


ABDOMİNOPELVİK HASTALIKLAR



Editörler

Uzm. Dr. Tuba Uyanık & Uzm. Dr. Gizem Kurada
Dr. Öğr.Üyesi Şahin Paşalı & Prof. Dr. Zahide Doğanay



LIVRE DE LYON

2023

ABDOMİNOPELVİK HASTALIKLAR

Editörler

**Uzm. Dr. Tuba Uyanık & Uzm. Dr. Gizem Kurada
Dr. Öğr.Üyesi Şahin Paşalı & Prof. Dr. Zahide Doğanay**



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

ABDOMİNOPELVİK HASTALIKLAR

Editörler

**Uzm. Dr. Tuba Uyanık & Uzm. Dr. Gizem Kurada
Dr. Öğr.Üyesi Şahin Paşalı & Prof. Dr. Zahide Doğanay**



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Abdominopelvik Hastalıklar

Editors • Uzm. Dr. Tuba Uyanık • Orcid: 0000-0003-0555-112X

Uzm. Dr. Gizem Kurada • Orcid: 0000-0002-0008-1811

Dr. Öğr.Üyesi Şahin Paşalı • Orcid: 0000-0001-9551-5725

Prof. Dr. Zahide Doğanay • Orcid: 0000-0001-8057-5530

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • January 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-518-2

copyright © 2023 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Sevgili okur ve meslektaşlarım;

Latince bir terim olan Abdomen kavramı karın boşluğu ya da batın olarak da ifade edilir. İnsan ve omurgalı diğer canlılarda vücudun göğüs kafesi ile pelvis arasında bulunan bölümüdür. Pelvis ise, kalça kemikleri arasında yer alan ve karın organlarını koruyan bölgedir.

İki kısım olarak incelenen karın boşluğu üst abdomen ve alt abdomen olarak ifade edilmektedir. Üst abdomende bulunan organlar: karaciğer, mide, bağırsak, safra kesesi, dalak, pankreas, böbrek üstü bezleri ve böbrekler olarak belirtilmektedir. Pelviste bulunan organlar ise: rahim ve yumurtalıklar, prostat, mesane, idrar kanalının alt ucudur.

Abdominopelvik hastalıklar incelenirken tüm bu organlar göz önünde tutulmalı ve değerlendirmeye alınmalıdır.

Bu kadar büyük bir boşluk olması ve çok yapı içermesi nedeniyle bu kitabımızda abdominopelvik hastalıkların tanı ve tedavisine yer vermek istedik.

Okurlarımıza bilgi desteği olması amacıyla;

Prof Dr Zahide DOĞANAY

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ | I |
| YAZARLAR | XIII |
| BÖLÜM 1: PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI | 1 |
| 1. Peptik Ülserde Etiyolojik Sınıflandırma | 1 |
| 2. Helikobakter Pylori (HP) | 1 |
| 2.1. Helicobacter Pylori – Tanı Yöntemleri Non-İnvaziv Testler | 2 |
| 2.2. Helicobacter Pylori – Tanı Yöntemleri İnvaziv Testler | 2 |
| 2.3. H. Pylori Eradikasyonu Endikasyonları | 2 |
| 3. Duodenum Ülseri | 3 |
| 3.1. Komplikasyonları | 3 |
| 3.2. Tanı | 4 |
| 4. Gastrik Ülser | 5 |
| 4.1. Gastrik Ülser Tipleri (Johnson Sınıflaması) | 5 |
| 5. Akut Gastrik Mukozal Ülser | 6 |
| 6. İlaçların Neden Olduğu Erozyonlar | 6 |
| 7. Stres Ülseri | 6 |
| 8. Tedavi | 7 |
| 8.1. Medikal Tedavi | 7 |
| 8.2. Cerrahi Tedavi | 7 |
| KAYNAKLAR | 7 |
| BÖLÜM 2: BARİATRİK CERRAHİDE ANESTEZİ YÖNETİMİ | 9 |
| 1. Obezite Tanımı, Sınıflandırılması, Tipleri, Sıklığı | 9 |
| 1.1. Tanımı | 9 |
| 1.2. Sınıflandırılması, Tipleri | 9 |
| 1.3. Sıklığı | 11 |
| 2. Obezite Nedenleri | 12 |
| 2.1. Primer Obezite (İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom) | 12 |
| 2.2. Sekonder Obezite | 12 |
| 3. Obezite Patofizyolojisi | 13 |
| 4. Obezitenin Cerrahi Tedavisi | 14 |
| 5. Preoperatif Anestezik Değerlendirmesi | 15 |
| 5.1. Öykü | 15 |
| 5.2. Fizik Muayene | 15 |
| 6. Anestezi Uygulaması | 18 |
| 6.1. Premedikasyon | 18 |

| | |
|---|----|
| 6.2. Anestezi İndüksiyonu | 19 |
| 6.3. İntraoperatif Mekanik Ventilasyon Stratejileri | 21 |
| 6.4. Uyandırma ve Analjezi | 22 |
| 7. Postoperatif Bakım | 22 |
| 8. Sonuç | 23 |
| KAYNAKLAR | 23 |
| BÖLÜM 3: KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ | 29 |
| 1. Karaciğer Fonksiyon Testleri | 29 |
| 1.1. Karaciğer Hastalıklarında Plazma Proteinleri | 30 |
| 1.2. Karaciğer Hastalıklarında Enzimler | 30 |
| 1.3. Sarılığın Karaciğer Hastalıkları Açısından Değerlendirilmesi | 31 |
| 1.4. Hepatitler | 32 |
| 2. Böbrek Fonksiyon Testleri | 33 |
| 2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) | 34 |
| 2.2. Tahmini GFR (eGFR) | 35 |
| 2.3. Mikroalbüminüri ve Proteinüri | 36 |
| 2.4. Tübüler Fonksiyon Testleri | 36 |
| KAYNAKLAR | 37 |
| BÖLÜM 4: MİRİZZİ SENDROMU | 39 |
| 1. Giriş | 39 |
| 2. Sınıflandırma | 39 |
| 3. Klinik Seyir | 41 |
| 4. Tanı | 41 |
| 5. Yönetim | 42 |
| 6. Sonuç | 43 |
| KAYNAKLAR | 43 |
| BÖLÜM 5: POST KOLESİSTEKTOMİ SENDROMU | 47 |
| 1. Post Kolesistektomi Sendromu Tanımı | 47 |
| 2. Etyoloji ve Patofizyoloji | 47 |
| 4. Tanı | 49 |
| 5. Tedavi | 51 |
| KAYNAKLAR | 51 |
| BÖLÜM 6: SAFRA KESESİ KANSERİ VE TEDAVİSİ | 55 |
| 1. Giriş | 55 |
| 2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri | 55 |
| 3. Histopatoloji | 56 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Tanı ve Evreleme | 56 |
| 5. Tedavi | 58 |
| KAYNAKLAR..... | 61 |
| BÖLÜM 7: PANKREAS HASTALIKLARI VE ENZİMLER..... | 65 |
| 1. Amilaz | 65 |
| 1.1. Makroamilaz..... | 66 |
| 2. Lipaz..... | 66 |
| 3. Gastrin | 67 |
| 4. Tripsin | 67 |
| 5. Kimotripsin | 68 |
| 6. Elastaz | 68 |
| 7. Sekretin-Kolesistokinin..... | 68 |
| 8. Pankreas Hormonları..... | 69 |
| 9. Diabetes Mellitus | 69 |
| KAYNAKLAR..... | 71 |
| BÖLÜM 8: PEDİYATRİK KONSTİPASYONUN TANI VE TEDAVİSİ..... | 73 |
| 1. Giriş..... | 73 |
| 2. Epidemiyoloji..... | 74 |
| 3. Etiyoloji ve Fizyopatoloji..... | 74 |
| 4. Tanı..... | 76 |
| 5. Ayırıcı Tanı | 77 |
| 6. Tedavi..... | 78 |
| 6.1. Lifli Beslenme | 78 |
| 6.2. Sıvı Alımının Arttırılması..... | 78 |
| 6.3. Probiyotik Kullanımı..... | 78 |
| 6.4. Aile ve Çocuğun Eğitimi | 79 |
| 7. Konstipasyonda Farmakolojik Tedavi..... | 80 |
| 7.1. Yeni Farmakolojik Ajanlar | 82 |
| 7.2. Trans-Anal İrrigasyon | 83 |
| 7.3. Cerrahi Müdahaleler..... | 83 |
| 7.4. Nöromodülasyon | 83 |
| 7.5. Acil Durumlara Yaklaşım | 84 |
| 8. Sonuç..... | 84 |
| KAYNAKLAR..... | 85 |
| BÖLÜM 9: KOLONUN DİVERTİKÜLER HASTALIĞI | 91 |
| 1. Giriş ve Tanım..... | 91 |
| 2. Epidemiyoloji..... | 91 |

| | |
|--|-----|
| 3. Etiyoloji..... | 92 |
| 4. Klinik Bulgular..... | 93 |
| 5. Hastayı Değerlendirme ve Tanı..... | 93 |
| 6. Ayırıcı Tanı..... | 95 |
| 7. Komplikasyonlar..... | 96 |
| 7.1. Divertikülozise bağlı komplikasyonlar:..... | 96 |
| 7.2. Divertikülite bağlı komplikasyonlar..... | 98 |
| 8. Tedavi..... | 99 |
| 8.1. Medikal Tedavi..... | 99 |
| 8.2. Cerrahi Tedavi..... | 101 |
| 9. Dev Kolonik Divertikül..... | 103 |
| 10. Sağ Kolon Divertikülü..... | 104 |
| 10.1. Tanı..... | 104 |
| 10.2. Tedavi..... | 104 |
| KAYNAKLAR..... | 105 |

BÖLÜM 10: ERİŞKİNLERDE GÖRÜLEN MECKEL

| | |
|---|-----|
| DİVERTİKÜLÜNÜN KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ..... | 111 |
| 1. Giriş..... | 111 |
| 2. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi..... | 111 |
| 3. Epidemiyoloji..... | 112 |
| 4. Klinik Bulgular..... | 112 |
| 5. Tanı Yöntemleri..... | 113 |
| 6. Semptomlar ve Komplikasyonlar..... | 114 |
| 6.1. Karın Ağrısı..... | 114 |
| 6.2 Kanama..... | 115 |
| 6.3 İntestinal Tıkanıklık..... | 116 |
| 6.4. Tümörler..... | 117 |
| 7. Semptomatik Meckel Divertikülüne Yaklaşım..... | 118 |
| 8. İnsidental Saptanan Meckel Divertikülüne Yaklaşım..... | 119 |
| 9. Sonuç..... | 120 |
| KAYNAKLAR..... | 121 |

BÖLÜM 11: ANAL FİSSÜR.....

| | |
|------------------------------------|-----|
| 1. Giriş..... | 125 |
| 2. Patofizyoloji..... | 125 |
| 3. Semptomlar ve Tanı..... | 126 |
| 4. Tedavi..... | 127 |
| 4.1. Topikal Nitrat..... | 127 |
| 4.2. Kalsiyum Kanal Blokörler..... | 127 |

| | |
|--|------------|
| 4.3. α -Adrenoreseptör Antagonistleri | 128 |
| 4.4. β -Adrenoreseptör Agonistleri | 128 |
| 4.5. Parasempatomimetikler | 128 |
| 4.6. Sildenafil | 128 |
| 4.7. Minoksidil | 128 |
| 4.8. Botulinum Toksin Enjeksiyonu | 128 |
| 4.9. Lateral İnternal Sfinkterotomi | 129 |
| 4.10. Anal İlerletici Flep Uygulaması | 130 |
| 4.11. Anal Dilatasyon | 131 |
| KAYNAKLAR | 131 |
| | |
| BÖLÜM 12: ABDOMİNOPELVİK CERRAHİLERDE GERİATRİK | |
| HASTALARIN ANESTEZİ YÖNETİMİ | 133 |
| 1. Abdominopelvik Cerrahiler | 133 |
| 2. Yaşlılarda Başlıca Sistemik Değişiklikler ve Peroperatif Riskler | 134 |
| 2.1. Kardiyovasküler Sistem | 134 |
| 2.2. Solunum Sistemi | 135 |
| 2.3. Metabolik ve Endokrin Sistem | 135 |
| 2.4. Böbrek Fonksiyonları | 135 |
| 2.5. Gastrointestinal Sistem | 135 |
| 2.6. Kas İskelet Sistemi | 136 |
| 2.7. Sinir Sistemi | 136 |
| 3. Preoperatif Anestezi Hazırlığı | 136 |
| 3.1. Preoperatif Değerlendirme ve Gerekli Tetkikler | 136 |
| 3.2. Monitörizasyon | 137 |
| 4. Yaşlı Hastalarda Peroperatif Sürecin Diğer Özellikleri | 138 |
| 4.1. Yaşlı Hastalarda Anestezik İlaçların Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği | 138 |
| 4.2. Anestezi Tekniğinin Seçimi | 138 |
| 4.3. Geriatrik Hastalarda Peroperatif Sıvı Yönetimi | 139 |
| 4.4. Ağrı Yönetimi | 139 |
| KAYNAKLAR | 140 |
| | |
| BÖLÜM 13: GÖVDE PERİFERAL SİNİR BLOKLARI | 145 |
| 1. Paravertebral Blok | 146 |
| 2. Erektör Spina Plan Bloğu (ESPB) | 147 |
| 2.1. Lomber Erektör Spina Plan Bloğu (L-ESPB) | 148 |
| 2.2. M-TLIP (Modifiye Torakolumbar İnterfasial Plan Bloğu) | 148 |
| 3. Transversus Abdominis Plan (TAP) Bloğu | 149 |

| | |
|---|------------|
| 3.1. M-TAPA (Perikondrial Yaklaşım ile Modifiye Torakoabdominal Sinir Bloğu)..... | 150 |
| 4. Rektus Kılıf Bloğu | 150 |
| 5. İlio-İnguinal ve İliohipogastrik Bloklar | 151 |
| 6. Kuadratus lumborum blokları | 152 |
| 7. Komplikasyonlar | 153 |
| KAYNAKLAR..... | 154 |
| BÖLÜM 14: SEMEN PAREMETRELERİ VE ANTİOKSİDANLAR..... | 155 |
| 1. Vitamin C | 155 |
| 2. Vitamin B3 | 156 |
| 3. Çinko | 156 |
| 4. Alfa Lipoik Asit | 157 |
| 5. Selenyum | 158 |
| 6. L-Arjinin | 158 |
| 7. Metilsülfonilmetan | 159 |
| 8. Glikozamin Sülfat | 159 |
| 9. L-Sistein | 160 |
| 10. L-Prolin | 160 |
| 11. L-Lizin | 161 |
| 12. L-Glutamin | 161 |
| 13. L-Lösin, L-İzolösin, L-Valin | 161 |
| KAYNAKLAR..... | 165 |
| BÖLÜM 15: DİSMENORE..... | 169 |
| 1. Giriş..... | 169 |
| 2. Risk Faktörleri..... | 169 |
| 3. Patogenez | 170 |
| 4. Klinik..... | 170 |
| 5. Tanısal Değerlendirme | 171 |
| 5.1. Hastanın Anamnez Bilgileri | 171 |
| 5.2. Fizik Muayene Bulguları..... | 172 |
| 5.3. Laboratuvar Bulguları | 172 |
| 5.4. Görüntüleme Yöntemleri..... | 173 |
| 5.5. Laparoskopi | 173 |
| 6. Tanı..... | 173 |
| 6.1. Primer Dismenore..... | 173 |
| 6.2. Sekonder Dismenore | 173 |
| 7. Ayırıcı Tanı | 174 |

| | |
|--|-----|
| 8. Tedavi..... | 175 |
| 8.1. Temel Müdahaleler..... | 175 |
| 8.2. Birinci Basamak Tedavi..... | 175 |
| 8.3. İkinci Basamak Tedavi..... | 176 |
| 8.4. Laparoskopji..... | 176 |
| 8.5. Endometrial Ablasyon ve Histerektomi..... | 176 |
| 8.6. Destekleyici Tedaviler..... | 176 |
| KAYNAKLAR..... | 176 |

BÖLÜM 16: UTERUSUN DÜZ KAS TÜMÖRLERİNİN HİSTOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ..... 179

| | |
|---|-----|
| 1. Genel Bilgiler..... | 179 |
| 1.1. Hücre Diferansiasyon Tipi..... | 179 |
| 1.2. Nekroz..... | 180 |
| 1.3. Nükleer Atipi Derecesi..... | 180 |
| 1.4. Mitoz Sayısı..... | 180 |
| 1.5. Tümörün Çevre Doku İle İlişkisi..... | 180 |
| 2. Leiomyom..... | 181 |
| 2.1. Sellüler Leiomyom..... | 182 |
| 2.2. Bizar Leiomyom..... | 183 |
| 2.3. Fumarat Hidrataz Eksikliği Gösteren Leiomyom..... | 183 |
| 2.4. Mitotik Aktif Leiomyom..... | 184 |
| 2.5. Hidropik Leiomyom..... | 184 |
| 2.6. Apoplektik Leiomyom..... | 184 |
| 2.7. Lipoleiomyom..... | 185 |
| 2.8. Epiteloid Leiomyom..... | 186 |
| 2.9. Miksoid Leiomyom..... | 187 |
| 2.10. Disekan Leiomyom..... | 187 |
| 2.11. Difüz Leiomyomatozis..... | 188 |
| 3. Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Düz Kas Tümörleri (STUMP)..... | 188 |
| 3.1. İğsi Hücreli STUMP..... | 188 |
| 3.2. Epiteloid STUMP..... | 189 |
| 3.3. Miksoid STUMP..... | 189 |
| 4. Leiomyosarkom..... | 189 |
| 4.1. İğsi Hücreli Leiomyosarkom..... | 189 |
| 4.2. Epiteloid Leiomyosarkom..... | 190 |
| 4.3. Miksoid Leiomyosarkom..... | 191 |
| 5. Diğer Düz Kas Tümörleri..... | 192 |
| 5.1. Metastaz Yapan Benign Leiomyom..... | 192 |
| 5.2. İntravenöz Leiomyomatozis..... | 192 |

| | |
|--|-----|
| 5.3. Dissemine Peritoneal Leiomyomatozis | 193 |
| 6. İmmunohistokimyasal Özellikleri | 194 |
| KAYNAKLAR: | 195 |

BÖLÜM 17: ANORMAL UTERİN KANAMALARA PATOLOJİK YAKLAŞIM.. 199

| | |
|---|-----|
| 1. Yapısal Lezyonlar (PALM) | 201 |
| 1.1. Polipler | 201 |
| 1.2. Adenomyozis | 202 |
| 1.3. Leiomyom | 202 |
| 1.4. Malignite ve Premalign Lezyonlar | 203 |
| 2. Yapısal Olmayan Lezyonlar (COEIN) | 204 |
| 2.1. Koagulopati | 204 |
| 2.2. Ovulatuvar Disfonksiyon | 204 |
| 2.3. Endometrial Bozukluklar | 205 |
| 2.4. İyatrojenik | 205 |
| 2.5. Henüz Sınıflanmamış | 206 |
| KAYNAKLAR | 206 |

BÖLÜM 18: MESANENİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI;

| | |
|-------------------------------------|-----|
| SİSTİTLERE PATOLOJİK YAKLAŞIM | 211 |
| 1. Giriş | 211 |
| 2. Akut Sistit | 211 |
| 3. Kronik Sistit | 212 |
| 3.1. Makroskobi | 212 |
| 3.2. Mikroskobi | 212 |
| 3.3. Ayırıcı Tanı | 213 |
| 4. Eozinofilik Sistit | 213 |
| 4.1. Makroskobi | 214 |
| 4.2. Mikroskobi | 214 |
| 4.3. Ayırıcı Tanı | 214 |
| 5. Foliküler Sistit | 215 |
| 5.1. Makroskobi | 215 |
| 5.2. Mikroskobi | 215 |
| 5.3. Ayırıcı Tanı | 216 |
| 6. İnterstisyel Sistit | 216 |
| 6.1. Makroskobi | 216 |
| 6.2. Mikroskobi | 216 |
| 6.3. Ayırıcı Tanı | 217 |

| | |
|---|------------|
| 7. Hemorajik Sistit | 217 |
| 7.1. Makroskobi..... | 217 |
| 7.2. Mikroskobi | 217 |
| 7.3. Ayırıcı Tanı | 218 |
| 8. Granülatöz Sistit | 218 |
| 8.1. Makroskobi..... | 218 |
| 8.2. Mikroskobi | 218 |
| 8.3. Ayırıcı Tanı | 219 |
| KAYNAKLAR..... | 219 |
| | |
| BÖLÜM 19: TİFO | 223 |
| 1. Giriş..... | 223 |
| 2. Klinik..... | 224 |
| 3. Bulaş..... | 225 |
| 4. Laboratuvar Tanısı..... | 225 |
| 5. Komplikasyonlar | 226 |
| 6. Risk Grupları ve Korunma Yolları | 227 |
| 7. Tedavi..... | 227 |
| KAYNAKLAR..... | 227 |
| | |
| BÖLÜM 20: LERİCHE SENDROMU SEMPTOM TANI VE TEDAVİ..... | 231 |
| 1. Giriş..... | 231 |
| 2. Etyoloji-Patofizyoloji | 231 |
| 3. Tipleri | 232 |
| 4. Semptom ve Tanı..... | 233 |
| 6. Tedavi..... | 234 |
| KAYNAKLAR..... | 235 |

YAZARLAR

Abdurrahman Tünay, Uzm. Dr. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, E-Mail: atunay.02@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7118-9312

Ahmet Başak, Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-mail: abasak54@yandex.com, ORCID ID: 0000-0001-7308-010X

Ayşe Özbek, Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji, E-mail: dr.ayseozbek@gmail.com , ORCID ID: 0000-0001-6105-6145

Büşra Tanyıldızı, Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, E-Mail: btanyldz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6458-3282

Cemil Kutsal, Uzm. Dr., Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, E-Mail: kutcem@hotmail.com , ORCID ID: 0000-0003-4788-3798

Çetin Kılınç, Uzm. Dr, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, E-mail: ckilinc2424@hotmail.com ORCID ID: 0000-0003-4958-2622

Emrah Dağdeviren, Uzm. Dr. İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, E-Mail: dagdeviren_emrah_58@hotmail.com; ORCID ID:0000-0002-1730-3724

Engin Hatem, Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji E-Mail: enginhatem@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-9490-702X

Gökben Yıldırım, Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, E-Mail: gokbenyildirim@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7586-6437

Hüseyin Kılavuz, Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-Mail: drhuseyinkilavuz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8860-0630

Mehmet Akif Bildirici, Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, E-Mail: mabildirici@kastamonu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3062-5856

Mehmet Torun, Uzm. Dr., SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, E-Mail:mehmettorun1905@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8742-6359

Mertcan Akçay, Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-mail: mertcan.akcay54@gmail.com , ORCID ID: 0000-0003-3513-292X

Murat Demir, Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-Mail: muratdemir57@gmail.com, ORCID-ID: 0000-0003-3097-1441

Nermin Gündüz, Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, E-Mail: nermingunduz77@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1237-5486

Olgaç Fazlı, Uzm. Dr., Bornova Türkan Özilhan Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi, E-Mail: ofazli@gmail.com, ORCID ID: 0000 0002 7613 9389

Recep Erçin Sönmez, Uzm.Dr., İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-mail: sonmezercin@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-2740-1261

Yasin Alper Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-mail: yalperyildiz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6348-1927

Yonca Özvardar Pekcan, Dr.Öğr. Görevlisi, Başkent Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, E-Mail:yncapek@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0991-7435

Zeliha Bayram, Arş. Gör. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, E-Mail: bayramzelihaa@gmail.com; ORCID ID:0000-0002-3336-9520

BÖLÜM 1

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

Mehmet Torun

Peptik ülserler gastrik veya duodenal mukozada yer alan ve submukoza ya da daha derine doğru ilerleyen fokal defektlerdir (1). Akut veya kronik olabilir. Üst gastrointestinal sistemde asit ve pepsin tarafından oluşturulan doku kaybı ile birlikte bulunan bir hastalıktır. Buna karşın özofagus, jejunum ve meckel divertikülünde de görülebilir. En sık duodenum 1.kıtaya yerleşim gösterir(2). Duodenal ülser erkeklerde, gastrik ülser ise ileri yaş kadınlarda daha sıktır. Peptik ülser fizyopatolojisinde sadece asit sekresyonunu arttıran faktörler değil, mukus salgısını azaltıcı etkenler de akılda tutulmalıdır. Duodenal ülser patofizyolojisinde hiperasidite, gastrik ülser patofizyolojisinde ise mukozal savunma faktörlerinin bozulması ön plandadır(1).

1. Peptik Ülserde Etyolojik Sınıflandırma

Etyolojide en sık H. Pylori (%48) sorumlu tutulmaktadır. Daha sonra; İlaçlar (NSAİİ, steroid, bifosfonatlar, kemoterapötikler...), asit hipersekresyonu (Zollinger Ellison), maligniteler (adenokanser, lenfoma, paraneoplastik durumlar), travma (yanık, kafa travması, çoklu organ yetmezliği...), Cameron ülseri (hiatal hernilerde krus hizasında gelişir) ve bazı nadir sebepler (radyasyon, crohn, infeksiyonlar) suçlanmaktadır(3).

2. Helikobakter Pylori (HP)

Peptik ülser insidansı özellikle H. Pylori'nin keşfinden sonra giderek azalmaktadır. H. Pylori gram (-) çubuk yapısında, mikroaerofilik, hareketli bir basildir, üreaz üretir. Üreaz enzimi üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür. Bikarbonat midedeki asit ortamı tamponize eder ve H. Pylori'nin midede yaşamasına uygun hale getirir (4). Amonyak ise mide epiteline zarar verir. D hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak asit sekresyonunu arttırır. Gastrik mukusu

parçalayan proteolitik enzimleri de vardır. Yüzey epitel altında lokal inflamasyon oluşturur ve kronik gastrit oluşmasına neden olur. H.pylori en sık mide antrum bölgesinde yerleşir. Somatostatin sentezini azaltır, gastrin salınımını artırır. Duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltır. Duodenumda gastrik metaplazi geliştirir ve bu etkileri sonucu H.pylori duodenumda kolonize olarak duodenum ülseri gelişimine neden olur(5).

2.1. Helicobacter Pylori – Tanı Yöntemleri Non-İnvaziv Testler

Üre Nefes testi: Non-invaziv testler arasında en güvenilir testtir. Sensitivitesi %98, spesifitesi %100'dür. H.pylori tedavisinin (eradikasyonunda) takibinde önerilir(6).

Seroloji: Eradikasyonu anlayamaz. Endoskopi yapılamayacak, PPI ve antibiyotik kullanan hastalarda tanıda uygun yöntemdir. Akut ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edemez(6).

2.2. Helicobacter Pylori – Tanı Yöntemleri İnvaziv Testler

Histopatolojik inceleme; Tanısında altın standarttır.

Hızlı üreaz testi: En basit ve ucuz yöntemdir.

Kültür: Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusu olduğunda kullanılır. Özgüllüğü en yüksek testtir.

Dışkı antijeni testi: H.pylori ile enfekte insanların dışkılarında monoklonal antikorlar saptanır. Eradikasyonun değerlendirilmesinde etkinliği %90'dır. Tedavi etkinliğini değerlendirmede en maliyet etkin testtir (6).

2.3. H. Pylori Eradikasyonu Endikasyonları

- Aktif peptik ülser hastalığı (duodenal veya gastrik ülser)
- Doğrulanmış peptik ülser hastalığı öyküsü (daha önceden H.pylori için tedavi görmemiş)
- MALT lenfoma - Düşük grade
- Erken evre gastrik kanserlerin endoskopik rezeksiyonu sonrası
- Araştırılmamış dispepsi (H.pylori prevalansına bağlı)
- Non-ülser dispepsi
- GER hastalığı
- NSAİİ veya aspirin kullanılması
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
- Gastrik kanser açısından yüksek riskli popülasyonlar, idiopatik trombositik purpura

3. Duodenum Ülseri

Asit salgısı normalden fazladır. En sık klinik bulgu epigastrik ağrıdır. Ağrı açken daha fazladır. Yemek yeme veya antiasitler ile geriler. Sırt ağrısı var ise penetrasyon düşünülmelidir. Bulantı, şişkinlik, kilo kaybı, gaitada gizli kan ve anemi görülen diğer klinik bulgulardır. %90'ı H.pylori ile ilişkilidir (7).

3.1. Komplikasyonları

3.1.1. Kanama

En sık ve en mortal komplikasyondur. Kanama gizli kandan öldürücü majör kanamalara kadar değişkenlik gösterebilir. Peptik ülserle bağlı kanama aynı zamanda üst GİS kanamalarının da en sık nedenidir. Kanama ülserle komşu damarsal yapılara invazyon neticesinde gelişir. En sık kanayan arter a.gastroduodenaledir. Verilere göre kanama peptik ülserle bağlı ölümlerin de en sık nedenidir. Kanamanın şiddetine ve durumuna göre cerrahi veya medikal tedavi gerektirebilir. Kanamalar genellikle damarların daha yoğun olduğu arka yüzden olur(8).

Duodenal ülserle bağlı kanamalar gastrik ülserle bağlı kanamalara göre dört kat daha fazla görülür. Bunun sebebi gastroduodenal artere yakınlık ve duodenal ülserin daha sık görülmesidir.

Peptik ülser kanamalarında Forrest sınıflaması kullanılır. Forrest IA–IB–IIA endoskopik olarak tedavi edilir. IIB’de hastanın durumu kötüleşiyorsa veya devam eden kanamayı düşündüren bulgular varsa endoskopik tedavi yapılır. IIC–III ülserle olan hastalarda tedavi yapmanın bir yararı yoktur. Bu hastalarda kanama ihtimali oldukça azdır. Forrest klasifikasyonuna göre kanama ihtimali en düşük olan lezyon III’tür (Tablo 1)(9).

Kanamada hem tanı hem tedavi (endoskopik olarak koagülasyon, enjeksiyon veya ligasyon) sağlanır. Baryum radyonüklid ve anjiyografik çalışmaları engeller, kontrendikedir. Ayrıntılı olarak kanamaya yaklaşım GIS kanamalar başlığı altında anlatılacaktır.

Tablo 1. Forrest Sınıflaması

| Sınıflama | Anlamlı | Tekrar Kanama Oranı (%) |
|------------|-------------------------------|-------------------------|
| Forrest 1a | Fışkırtır tarzda aktif kanama | 90–100 |
| Forrest 1b | Sızıntı tarzında aktif kanama | 80–85 |
| Forrest 2a | Kanamayan, görünür damar | 40–50 |
| Forrest 2b | Yapışık pıhtı | 20–30 |
| Forrest 2c | Kirli zemin | 5 |
| Forrest 3 | Temiz tabanlı | 1–2 |

3.1.2. Perforasyon

Kanamadan sonra sıklık sırasına göre perforasyon, obstrüksiyon ve penetrasyon komplikasyonları görülür. Perforasyon en çok anterior yüzden olur. En yararlı tetkik direkt grafide diyafram altı hava görülür. Periton boşluğuna giren havadan dolayı karaciğer matitesi kaybolur. En sık acil cerrahi gerektiren komplikasyondur. Perforasyon için cerrahi tedavi hemen hemen her zaman gerekir. Ancak periton irritasyon bulguları olmayan stabil hastalar veya perfore alanın kapandığının radyolojik olarak gösterildiği hastalar cerrahi yapılmadan konservatif olarak takip edilebilir. Mide perforasyonunun duodenal ülser perforasyonuna göre prognozu daha kötüdür(10).

Peptik ülser perforasyonunda prognoza etki eden faktörler:

- Şikayetlerin başlaması ile acil servise başvuru arasındaki sürenin 24 saatten fazla olması
- Hastanın hemodinamik olarak anstabil olması
- Vücut kitle indeksi (VKİ) < 21 olması
- İleri yaş

Akut perforasyon ve kanaması olan hastalarda öpüşen ülser (hem arka hem de ön duvarda ülser) varlığı akla gelmelidir.

3.1.3. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon ise iyileşmekte olan ülserin yarattığı fibrozise bağlı gelişen mide çıkış sendromu durumudur. Pilor stenozu durumunda fişkirır tarzda kusma ve sonrasında uzayan kusmalar sonucu hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz meydana gelir. Bu durumda öncelikle endoskopik dilatasyon denenmeli, başarı sağlanamazsa cerrahi olarak drenaj ameliyatlarından biri yapılmalıdır. En az cerrahi gerektiren komplikasyondur(11).

3.1.4. Penetrasyon

Çok nadir görülen bir başka komplikasyon ise ülserin komşu bir organa açılması yani penetrasyondur. En sık penetrasyon pankreasa olur. Penetrasyon için önemli bulgulardan bir tanesi peptik ülserde görülen ağrının ritminin değişmesidir(11).

3.2. Tanı

Dispeptik veya epigastrik ağrısı olan genç hastalara peptik ülser tedavisi için PPI başlanması uygundur. Tanı üst GIS radyolojik incelemesi ve endoskopi ile konulur(11).

Endoskopi gerektiren durumlar;

- Yeni başlayan dispepsi ile yaş > 55 olması
- İstenmeyen kilo kaybı
- Kalıcı veya tekrarlayan kusma
- Progresif disfaji
- Yakın zamanda başlayan odinofaji
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi veya gastrointestinal kanama
- Palpe edilebilen abdominal kitle veya lenfadenopati
- Ailede üst gastrointestinal kanser öyküsü

4. Gastrik Ülser

Mide ülser gelişiminde mukozal savunma mekanizmasının bozulması patogeneizde hiperasiditeden daha ön plandadır(11).

4.1. Gastrik Ülser Tipleri (Johnson Sınıflaması)

Tip 1: Küçük kurvatur, insisura angularis ülseri (en sık görülen gastrik ülser- mukozal savunma bozulmuştur. Asit seviyesi normal veya düşüktür)

Tip 2: Korpus + duodenal ülserler (Hiperasidite görülür)

Tip 3: Prepilorik ülser (Hiperasidite görülür)

Tip 4: Küçük kurvatur, kardial ülseri (Asit seviyesi normal veya azalmış- mukozal savunma bozulmuş)

Tip 5: Lokalizasyondan bağımsız olarak, etyolojisinde NSAİİ bulunanlar

En sık klinik semptom yemeklerden sonra ortaya çıkan epigastrik ağrıdır. Bulantı-kusma ve kilo kaybı diğer görülen semptomlardır. Duodenal ülsere göre kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar daha seyrek görülür. Mide ülserlerinde en sık komplikasyon perforasyondur. Tanı endoskopi ile konulur ve maligniteyi dışlamak açısından çok sayıda biyopsi alınması gereklidir(11).

Medikal tedavisi duodenal ülser ile aynıdır. H.pilori mutlaka eradike edilmelidir. Kullanılan ilaçlar duodenal ülserdekiler ile aynıdır. Cerrahi tedavi; medikal tedaviye yanıt vermeyen veya nüks eden ülserlerde, kanserin ekarte edilemediği durumlarda, komplikasyonlarda ve ülser çapının 2 cm'den daha büyük olduğu durumlarında düşünülmelidir.

Komplike mide ülserlerinde kanamalı hasta genel durumu stabil ise ülsere lezyonu içine alacak şekilde gastrektomi yapılmalı ve tip 2-3 ülser ise vagotomi eklenmelidir. Hastanın durumu anstabil ise kanamaya primer suture atılmalı ve ülserden biyopsi alınmalıdır(12).

Perforasyon gelişen hastada hastanın genel durumu stabil ise ülser lezyonu içine alacak şekilde gastrektomi yapılmalı ve tip 2-3 ülser ise vagotomi eklenmelidir. Anstabil ve rezeksiyona uygun olmayan hastalarda primer kapama(Graham rafi) ve ülserden biyopsi alınması gerekir(13).

Obstrüksiyon gelişen hastalarda öncelikli olarak endoskopik dilatasyon uygulanmalıdır. Başarısız olunan vakalarda ülseri içine alacak şekilde rezeksiyon + tip 2-3 ülserlerde vagotomi yapılmalıdır. Stabil olmaya vakalarda gastroenterostomi ve ülserden biyopsi alınmalıdır.

5. Akut Gastrik Mukozal Ülser

Gerçek ülserler mukozayı geçerken mukozayı geçmeyen akut gastrik mukozal lezyonlar daha çok erozyon olarak tanımlanır.

6. İlaçların Neden Olduğu Erozyonlar

Aspirin, diğer NSAİ ilaçlar ve alkol mide mukoza direncini direkt olarak bozup asitin geri difüzyonuna neden olurlar. İlaçların neden olduğu gastrit genellikle stres erozyonlarından ayırt edilemez.

7. Stres Ülseri

Genellikle mide fundusunda yerleşen, multipl, noktasal erozyonlardır. Splanknik vazokonstriksiyon sonucu azalmış gastrik mukozal kan akımı ile gastrik bariyere zarar veren safra reflüsü sonucu oluşurlar(11).

Risk Faktörleri;

- Multi organ travması
- Solunum yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Hipotansiyon
- Sepsis
- Sarılık
- Yanık
- Yakın zamanlı cerrahi girişim

Curling Ülserleri; Yanıkta oluşan stres erozyonlarıdır. Mukozal iskemi mukoza savunmasını bozan en önemli faktördür.

Cushing Ülserleri; Santral sinir sistemini ilgilendiren tüm mekanik ve metabolik travmalar sonucu gelişebilir.

8. Tedavi

8.1. Medikal Tedavi

Antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri, antikolinergikler, PPI'leri asit salgısını baskılar. Prostaglandinler mukozal kan akımını ve mukus salgısını artırır. Sukralfat mukoza üzerinde koruyucu bir örtü oluşturur. Kolloid bizmut mukoza üzerinde koruyucu örtü oluşturur ve H.piloriyi erdike eder. Antibiyotikler H.Pylori eradikasyonunda çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanılır (PPI+klaritromisin + amoksisilin, PPI+ klaritromisin + metronidazol, PPI + klaritromisin +tinizadol, Bizmut + metronidazol + tetrasiklin +PPI)(8).

8.2. Cerrahi Tedavi

8-12 hafta medikal tedaviye ragmen düzelmeyen veya nüks eden intraktabil ülserlerde cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Kanayan duodenal ülserlerde öncelikli olarak basit sütür atılması ile kanamanın kontrol altına alınması planlanır ve H.Pylori eradikasyonu tedavisi başlanır. Perfore ülserlerde primer onarım (Graham rafi) öncelikli tercih edilen yöntemdir ve H.Pylori eradikasyonu tedavisi başlanır. Trunkal vagotomi veya yüksek selektif vagotomi günümüzde PPI kullanımı nedeniyle gerekliliği giderek azalmıştır(12).

KAYNAKLAR

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
2. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386(10000):1288-1298. doi:10.1016/S0140-6736(15)00276-7
3. Herszényi L, Juhász M, Mihály E, Tulassay Z. A fekélybetegség és a stressz [Peptic ulcer disease and stress]. *Orv Hetil*. 2015;156(35):1426-1429. doi:10.1556/650.2015.30249
4. Yeo SH, Yang CH. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):289-299. doi:10.4166/kjg.2016.67.6.289
5. Clyne M, Ocroinin T, Suerbaum S, Josenhans C, Drumm B. Adherence of isogenic flagellum-negative mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* to human and ferret gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2000;68(7):4335-4339. doi:10.1128/IAI.68.7.4335-4339.2000
6. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-5589. doi:10.3748/wjg.v25.i37.5578

7. Spiro HM. Duodenal ulcer disease. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1985;20(8):. doi: 10.1080/21548331.1985.11703114

8. Hirai R, Shimodate Y, Minami M, et al. AIMS65 predicts prognosis of patients with duodenal ulcer bleeding; a comparison with other risk-scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(12):1480-1484. doi:10.1097/MEG.00000000000020109.

9. Yen HH, Wu PY, Wu TL, et al. Forrest Classification for Bleeding Peptic Ulcer: A New Look at the Old Endoscopic Classification. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1066. Published 2022 Apr 24. doi:10.3390/diagnostics12051066

10. Bin-Taleb AK, Razzaq RA, Al-Kathiri ZO. Management of perforated peptic ulcer in patients at a teaching hospital. *Saudi Med J*. 2008;29(2):245-250.

11. Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303-322. doi:10.1007/s00535-021-01769-0

12. Rickard J. Surgery for Peptic Ulcer Disease in sub-Saharan Africa: Systematic Review of Published Data. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):840-850. doi:10.1007/s11605-015-3025-7

13. Irabor DO. An audit of peptic ulcer surgery in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2005;24(3):242-245. doi:10.4314/wajm.v24i3.28206

BÖLÜM 2

BARIATRİK CERRAHİDE ANESTEZİ YÖNETİMİ

Yonca Özvardar Pekcan

1. Obezite Tanımı, Sınıflandırılması, Tipleri, Sıklığı

1.1. Tanımı

Obezite sözcüğü Latince ‘ob-edere, obes- ‘aşırı yemek’ filinden türetilmiştir. Tanım olarak vücuttaki yağ kitlesinin, sağlığı bozabilecek düzeyde artmasıdır. National Institute of Health (NIH) konsensus toplantısından (1985) sonra şişmanlık dünya çapında kronik bir hastalık olarak kabul edilmiş, 1997’de “Global Epidemii” olarak tanımlanmıştır. Adolphe Quetelet tarafından 1832’de tanımlanan vücut kitle indeksinin (VKİ: Kg cinsinden vücut ağırlığının m cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi) 25 ve üzerinde olması aşırı kilolu, 30 ve üzerinde olması ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezite olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (1).

1.2. Sınıflandırılması, Tipleri

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü’nün VKİ’ne göre sınıflaması

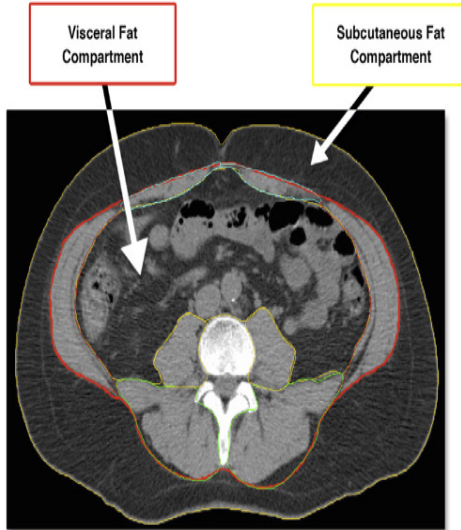
| SINIFLAMA | VKİ (kg/m ²) |
|--------------------------|--------------------------|
| Aşırı ağırlık | ≥25 |
| Pre-obezite (overweight) | 25-29.9 |
| Obezite | ≥30 |
| Sınıf I obezite | 30-34.99 |
| Sınıf II obezite | 35-39.99 |
| Sınıf III obezite | ≥40 |
| Süper obezite | 50-59.99 |
| Süper-süper obezite | 60-69.99 |
| Hiperobezite | ≥70 |

VKİ ile orantılı olarak obez hastalarda eşlik eden sistemik hastalık oranı da artmaktadır. Bel çevresi / kalça çevresi yağ oranına göre insanlarda 2 tip şişmanlık gözlenir. Armut tipi şişmanlığı olanlarda fazla yağ cilt altında toplanırken, elma tipi şişmanlığı olan bireylerde yağ santral bölgede depolanır, organlarda yağlanma olur ve bu yağ metabolik olarak aktiftir (Şekil 1,2) (2). Santral yağlanmada oksijen tüketiminde artma, metabolik sendrom ve kardiyak komplikasyonlar daha fazla görülür. Metabolik sendromun komponentleri ise; dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemidir. Santral tip (Elma) daha çok erkeklerde görülürken, periferik tip daha çok kadınlarda görülür.

Elma (Erkek) ve Armut (Kadın) Tipi Şişmanlık



Şekil 1. Bel çevresi / kalça çevresi yağ oranına göre insan şişmanlık tipleri (<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/obezite/> adresinden alınmıştır)

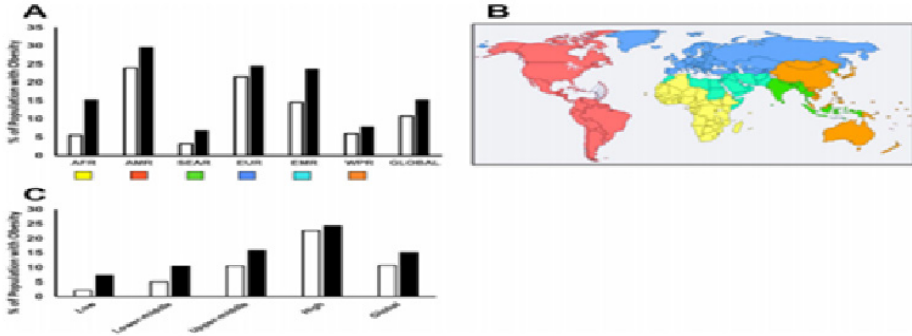


Şekil 2. Obezite tiplerinin abdominal tomografi görüntüleri (2)

1.3. Sıklığı

Dünyada obez sayısı 1980'lere göre günümüzde 2 kat artmıştır. Erkeklerde VKİ'nin 25'in üzerinde olması daha yaygın olsa da VKİ'nin 40'ın üzerinde olması kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülür (3).

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü'nün (OECD) 2017 yılında yayınladığı obezite raporuna göre, ortalama yetişkin obezite oranı %19,5 olarak belirtilmiştir. Obezitenin en az görüldüğü OECD ülkelerinin başında ise %3,7 ile Japonya, en fazla görüldüğü OECD ülkelerinin başında ise %38,2 ile ABD gelmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Dünyada obezite dağılımı
(Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü Raporu 2017)

2022 yılında yayınlanan Obezite Global Atlası'nda 5 yıllık veriler ve 2030 yılında dünyada beklenen obezite oranları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Obezite Global Atlası 2022

| Obesity prevalence defined by BMI | 2010 | | 2020 | | 2025 | | 2030 | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| | % | n | % | n | % | n | % | n |
| Women | | | | | | | | |
| Obesity (Class I, II and III) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ | 14 | 304m | 17 | 445m | 18 | 512m | 20 | 586m |
| Severe obesity (Class II and III) $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$ | 4 | 100m | 6 | 159m | 7 | 188m | 7 | 219m |
| Severe obesity (Class III) $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$ | 1 | 32m | 2 | 54m | 2 | 65m | 3 | 77m |
| Men | | | | | | | | |
| Obesity (Class I, II and III) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ | 9 | 207m | 13 | 324m | 14 | 380m | 15 | 439m |
| Severe obesity (Class II and III) $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$ | 2 | 44m | 3 | 79m | 3 | 96m | 4 | 114m |
| Severe obesity (Class III) $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$ | 0.5 | 11m | 1 | 22m | 1 | 28m | 1 | 34m |
| All adults | | | | | | | | |
| Obesity (Class I, II and III) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ | 11 | 511m | 15 | 764m | 16 | 892m | 18 | 1,025m |
| Severe obesity (Class II and III) $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$ | 3 | 143m | 5 | 238m | 5 | 284m | 6 | 333m |
| Severe obesity (Class III) $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$ | 1 | 42m | 2 | 77m | 2 | 93m | 2 | 111m |

Source: NCD Risk Factor Collaboration (2017), UN Population Division and World Obesity Federation projections

2. Obezite Nedenleri

Obezitenin nedenleri primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1. Primer Obezite (İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom)

Kompleks ve multifaktoriyeldir.

✓ Genetik faktörler (İki ebeveyni obez olan çocukta obezite %70, iki ebeveyni obez olmayan çocukta obezite %20)

✓ Sosyoekonomik faktörler (Gelişmekte olan ülkelerde zenginlik, gelişmemiş ülkelerde fakirlik)

✓ Yaşam tarzı

✓ Beslenme alışkanlığı (Tüketilen kalori, diyetle alınan kalori, yani enerji dengesi) ile ilgilidir.

2.2. Sekonder Obezite

2.2.1. Endokrin Nedenler

✓ Cushing Sendromu

✓ Hipotiroidizm

✓ Pseudohipoparatiroidi

✓ Büyüme Hormonu Eksikliği

✓ İnsülinoma veya Hiperinsülinizm

2.2.2. Hipotalamik Bozukluklar

✓ Prader-Willi Sendromu

✓ Laurence-Moon-Biedl Sendromu

✓ Froehlich Sendromu

✓ Serebral tümör, menenjit, ensefalit, travma

2.2.3. Diğer Genetik Bozukluklar

✓ Down Sendromu

✓ Turner Sendromu

✓ Bardet-Biedl Sendromu

✓ Kohen Sendromu

✓ Karpenter Sendromu

✓ Turner Sendromu

✓ Alstrom Sendromu

2.2.4. İlaçlar

- ✓ Siproheptadin
- ✓ Fenotiazin
- ✓ Östrojen
- ✓ Progesteron
- ✓ Lityum
- ✓ Amitriptilin
- ✓ Glukokortikoidler

3. Obezite Patofizyolojisi

Obezitede metabolik dengesizliklerin temelinde yağ hücreleri ve inflamatuvar hücreler bulunmaktadır. Visseral yağ hücreleri proinflamatuvar bileşikler, subkutan yağ hücreleri ise leptin ve adiponektin salgılar (4). Proinflamatuvar bileşikler, makrofaj ve T hücrelerinin yağ dokusunda inflamatuvar yanıt oluşturmalarını sağlar. Serbest yağ asidi düzeylerindeki yükseklik insülin direncine de neden olur (5). Leptin, enerji alım ve harcanması arasındaki dengenin sağlanmasında görevlidir. Bu hastalarda leptin direnci ortaya çıkmaktadır. Obezitede ayrıca adiponektin düzeyi azaldığı için hipertansiyon ve akut koroner sendrom riski de artmıştır (6). Hiperinsülinemi ve leptin salınımına bağlı olarak santral sinir sistemi (SSS) aktivasyonu sonucu renin salınımı ile vazokonstrüktör etkili anjiyotensin, aldesteron ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) metabolitlerinin aktivasyonunun hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SSS aktivasyonu sonucu böbreklerden sodyum tutulumu da artmaktadır (7). Ayrıca leptin ve hiperinsülinemi damar endotel harabiyetine de neden olarak hipertansiyon gelişimine katkı sağlamaktadır. Obez hastalarda aşırı yağ dokusunun metabolik gereksiniminden dolayı kan hacmi, kardiyak debi, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artmıştır. Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Kardiyak ileti liflerinin yağ ile infiltrasyonu sonucu aritmi gelişme olasılığı artar. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, Cushing Sendromu, hipotiroidi vitamin eksikliği, meme, prostat, serviks, uterus ve kolorektal kanser sıklığı, fiziksel hareketsizlik nedeni ile iskemik kalp hastalığı gelişme riski normal kilodaki hastalara göre daha yüksektir (8). Antitrombin III eksikliği derin ven trombozu gelişimine zemin hazırlar ve pulmoner emboli riskini artırır.

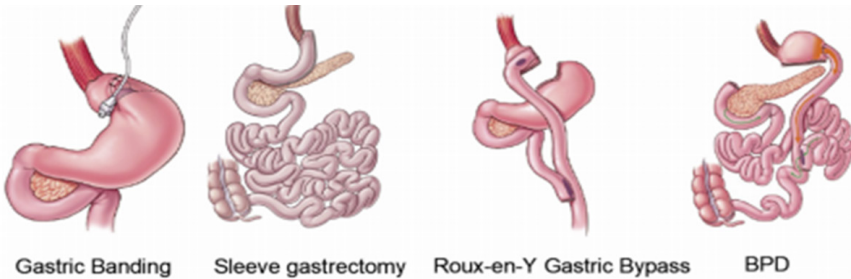
Obezitede, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal plazma akımının artması hiperfiltrasyon sendromuna neden olur. Adiponektin, proinflamatuvar

sitokinler, oksidatif stres ve farmakolojik nefrotoksisite obezitede akut böbrek hasarını etkileyen mekanizmalardır. Kronik böbrek yetmezliği ise albuminüri ve GFR'de azalma sonucu oluşur (9). Gastrointestinal sistemde (GİS) hiatal, inguinal ve ventral herni, yağlı karaciğer ve safra kesesi taşı olasılığı vardır. Kas-iskelet sisteminde osteoartrit ve bel ağrısı görülebilir. Psikiyatrik bozukluklar olarak depresyona, sosyal problemler olarak kendine güven eksikliğine, dışlanmışlık duygusuna ve işsizliğe, yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir (10). Obez hastalarda artan yağ dokusunu nedeniyle solunum işi de artar. Yumuşak doku artışı ile üst solunum yolu daralır, diyafram hareketi güçleşir, göğüs duvarının ağırlığı, diyafram fonksiyonunun bozulması ile pulmoner komplians azalır. Bu durum toraks kompliansını ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Obezitenin artması ile alveolar hipoventilasyona bağlı karbondioksit retansiyonu, hipoksi, uyuklama, sağ kalp yetmezliği ve polisitemi ile karakterize Obezite Hipoventilasyon Sendromu (Pickwickian Sendromu) gelişir (11).

4. Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Dünya Sağlık Örgütü 1991 yılında obezite tedavisinde cerrahi endikasyonları belirlemiştir.

- ✓ VKİ'nin 40 üzerinde olması (Cerrahi endikasyon için tek başına yeterli)
- ✓ VKİ 35 üzerinde ve ek yandaş hastalığa sahip olması
- Tip 2 Diyabet
- Obstrüktif Uyku Apnesi
- Koroner Arter Hastalığı
- Kardiyomiyopati
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- ✓ Cerrahi dışı tedavilerin (en az 6 ay uygulanmış) başarısız olması cerrahi endikasyonu belirleyen faktörlerdir.



Şekil 4. Obezite cerrahi tipleri (Mediglobus)

Bariatrik cerrahi yöntemleri ciddi obezite için en etkili tedavi yöntemi olarak son 10 yılda yerini almıştır. Günümüzde ABD’da ve dünyada en çok uygulanan yöntem Sleeve gastrektomi iken 2. sırada uygulanan cerrahi yöntem ise Gastrik Bypass’tır (Şekil 4) (12,13). Gastrik band uygulamaları eskiye nazaran oldukça azalmıştır (%6). Biliopankreatik diversiyon (BPD) yöntemi ise artık çok nadir uygulanmaktadır (%1). Cerrahi yöntemlerle son 10 yıl içinde obezite hastalarında mortalitede %30-40 azalma ve yaşam kalitesinde de %95 iyileşme olmuştur (14).

5. Preoperatif Anestezik Değerlendirmesi

Obezite cerrahisi kararı verilen hastalar operasyon öncesinde anestezi uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Preoperatif anestezik değerlendirilmesi sırasında; öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlerine önem verilmelidir.

5.1. Öykü

- Hastanın önceki ameliyatları
- Zor entübasyon hikayesi
- Önceki ameliyatlara bağlı komplikasyonlar
- Postoperatif solunum problemi ve yoğun bakım ihtiyacı
- Obstrüktif uyku-apne sendromu (OUAS), solunum cihazı kullanımı ve sistemik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır.

- Öksürük, sekresyon miktarı, enfeksiyon varlığı, efor kapasitesi, sigara öyküsü bu hastalarda önemlidir. Havayolu ile ilişkili bir enfeksiyon varlığında ameliyat mutlaka ertelenmelidir. Sigaranın ameliyattan 4-5 hafta öncesinde kesilmesi, obez hastalarda solunum fonksiyonlarında düzelme sağlayacaktır.

- Vücut ağırlığı, boy, VKİ (İdeal vücut ağırlığı-İVA, düzeltilmiş vücut ağırlığı- DVA) kaydedilmelidir.

İdeal vücut ağırlığı kadınlar için boy-105, erkekler için boy-100 olarak hesaplanır (Broca formülü). Örneğin 160cm boyundaki bir kadın hasta için İVA 55’dir.

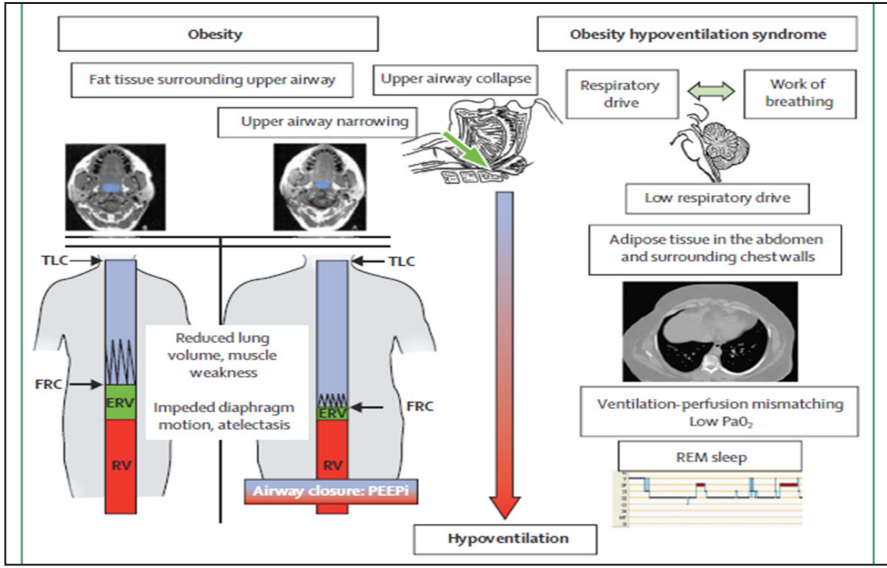
Düzeltilmiş vücut ağırlığı ise İVA+ (Gerçek kilo-İVA) x 0,4 olarak hesaplanır. Örneğin 105kg 160cm bir kadın için DVA 55+(105-55) x 0,4=75kg’dır.

5.2. Fizik Muayene

Obez hastalarda zor entübasyon açısından havayolu değerlendirilmesi, değişen solunum mekanikleri ve fizyolojik fonksiyonlar nedeniyle de fizik muayene çok önemlidir.

5.2.1. Havayolu Değerlendirilmesi

✓ Orofaringeal yağ dokusunun aşırı artması, üst havayolu obstrüksiyonuna neden olur. Büyük dil, üst havayolunda yumuşak dokunun artmış olması ve faringeal dilatör kas fonksiyonunun azalması ile uyku sırasında faringeal kollaps riski artar, uyku apnesi ve obezite hipoventilasyon sendromu sık görülür (Şekil 5) (15).



Şekil 5. Obezitenin solunum sistemine etkisi

✓ Yüz, boyun, göğüsler, toraks ve abdomende fazla yağ dokusu olması, pozisyon verme, boyun ekstansiyonu, maske ventilasyonu ve entübasyonda önemli zorluklara neden olur.

Üst torasik ve alt servikal yağ yastıkçıkları nedeniyle atlantoaksiyel eklem ve boyun hareketlerinin kısıtlanması başlıca zor maske ventilasyonunun ve zor entübasyonun göstergeleridir. Ağız açıklığının değerlendirilmesi yanında bunlara da dikkat edilmelidir (16).

- | | | |
|---|---|-------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Boyuna radyasyon tedavisi 2. Erkek cinsiyet 3. Sakal | } | Zor maske ventilasyonu riski artar. |
|---|---|-------------------------------------|

Boyun çevresi genişliği zor entübasyon için kullanışlı bir göstergedir. Malampati skoru >3 ve boyun çevresi genişliği artmışsa zor entübasyon riski de artmıştır (17).

5.2.2. Solunum Sistemi Değerlendirilmesi

✓ Obez bireylerde göğüs duvarı ve akciğer (AC) kompliyansının azalmasıyla havayolu direnci ve solunum işi artar.

✓ Dinlenme sırasında oksijen tüketiminin artması nedeniyle hipoksemi sıklığı da artar.

✓ Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC) ve End-ekspiratuar AC hacmi (EELV) azalır, azalmış pulmoner kompliyans FRC'yi azaltır (kapanma kapasitesinin üstüne çıkamaz) ve intrapulmoner şantlar artar. Küçük havayollarında kapanma, alveoler kollaps, V/P uyumsuzluğu ile alveoloarteriyel O₂-gradienti genişler, parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) azalır. Sonuç olarak atelektazi ve hızlı desaturasyon gelişir.

✓ Üst havayolunu saran yağ dokusu da ayrıca üst havayolunda kollapsa ve hipoventilasyona neden olur. Total akciğer kapasitesi (TLC), ekspiratuar rezerv volüm (ERV), FRC azalır. Atelektazi oluşur (18,19).

✓ Obez hastaların %60-70'inde OUAS görülmektedir (20). Bu hastaların gece pulse oksimetre ile takip edilmesi ve ameliyat öncesinde Continuous Positive Airway Pressure tedavisi (CPAP) ile perioperatif risklerin azaltılabileceği belirtilmektedir (21). Hipoventilasyon ve OUAS görülen hastalarda solunum fonksiyon testinde restriktif patern gözlenir. Kan değerlerinde polisitemi ve serum bikarbonat seviyesinde yükseklik görülür (22). Bikarbonat yüksekliği kronik respiratuvar asidozun metabolik kompensasyonu olabileceği gibi metabolik alkalozda sekonder yükseklik de olabilir (23). Ancak yapılan bir çalışmada OUAS şüphesi olan hastalarda serum bikarbonat seviyesinin 27 mEq/L'den yüksek olması tanı için %92 sensitif, %50 spesifik bulunmuş ve taramalarda serum bikarbonat düzeyi kullanılabileceği belirtilmiştir (24). Bu hastalarda ayrıca EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atriyal genişleme bulguları, ekokardiyografide ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanabilir (22).

5.2.3. İlaç Biyotransformasyonu

Obezite çoğu ilacın farmakokinetik özelliğini etkilemektedir. Dağılım hacmi hesaplanırken lipofilik ilaçlar için total vücut ağırlığı, plazmada dağılan ilaçlar için yağsız vücut ağırlığı kullanılır. Dağılım hacmi, ilaçların ve dokuların fizikokimyasal özellikleri, doku perfüzyonu ve plazma proteinlerine bağlanma durumuna da bağlıdır. Obez hastalarda plazma proteinlerine bağlanma ve doku perfüzyonu normal sağlıklı kişilere göre farklılık göstermektedir. Düzenli olarak verilen ilaçlarda ise devam dozu klirense göre hesaplanır. İlaçların klirensi, organın büyüklüğü, fonksiyonel kapasitesi ve kan akımına bağlıdır (25). VKİ'ne

göre ilaç dozunun hesaplanmasında önerilen yöntemler aşağıda gösterilmiştir (26, Tablo 3).

Tablo 3. Vücut kitle indeksine göre önerilen ilaç doz hesaplama yöntemi

| | Doz Hesaplama Formülü |
|-------------|-----------------------|
| VKİ < 35 | İVA + %40 X (TVA-İVA) |
| VKİ > 35-45 | İVA + %30 X (TVA-İVA) |
| VKİ > 45 | İVA + %20 X (TVA-İVA) |

VKİ: Vücut kitle indeksi; İVA: İdeal vücut ağırlığı; TVA: Total vücut ağırlığı

Bu hastalarda yağda eriyen anestezipler daha fazla metabolize olur. Metoksifluran, enfluran ve halotan kullanımı sonrası daha çok florür açığa çıkar. Ancak ileri derece obezlerde yağda eriyen volatil anesteziplerle ayılma süresinin daha uzun olmadığı ve anestezipler arasında diğerine göre daha üstün bir anestezi ajan olmadığı belirtilmektedir (22).

5.3. Laboratuvar Değerleri

Bu hastalarda oda havasında periferik oksijen saturasyonu ve egzersiz toleransı değerli bir göstergedir. Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi (SFT) mutlaka görülmeli, gerekirse göğüs hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.

- Oda havasında periferik O₂ saturasyonun (spO₂) <95% olması
- Zorlu vital kapasite <3 L ya da 1. sn zorlu ekspiratuvar volüm <1.5 L olması
- İstirahat halinde solunum sırasında wheezing duyulması durumlarında mutlaka arteriyel kan gazı alınmalıdır.

Arteriyel kan gazında pCO₂ ≥ 45 mmHg olması, solunum yetersizliğini gösterir ve anestezi ile ilgili riskleri artırır.

6. Anestezi Uygulaması

6.1. Premedikasyon

Premedikasyon ve ameliyat öncesi dönemde morbid obezlerde solunum depresyonu olabileceği için opioid ve yüksek doz sedatiflerden kaçınılması önerilmektedir. Hatta bu hastalar premedike edilmemeli ve operasyon masasına kendisi geçmeli, pozisyonu kendisi vermelidir.

Bu hastalarda artmış intraabdominal basınç, artan mide asidi ve azalmış gastrik motiliteye bağlı olarak gastroözofageal reflü sıktır. Bu durum genel anesteziye indüksiyon sırasında aspirasyon riskinin artırır (27). Bu durumu

önlemek için operasyon öncesi uygun medikasyon (Histamin reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri, metoklopramid gibi ilaçlar) sağlanmalıdır. Cerrahi alan enfeksiyonu, derin ven trombozu ve pulmoner emboli (PE) riski açısından da uygun profilaktik medikasyon uygulanması ve preoperatif hastalara varis çorabı giydirilmesi, ameliyat süresinin kısa tutulması, erken mobilizasyon gibi profilaktik uygulamalar da önerilmektedir (28).

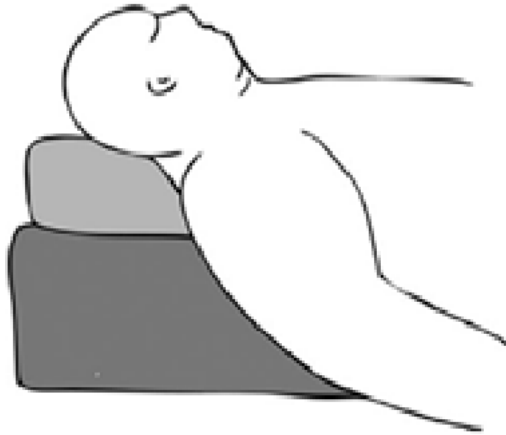
Non-invaziv kan basıncı ölçümlerinin doğru değerlendirilebilmesi için tansiyon manşonunun boyutlarının hastaya uygun olmasına dikkat edilmelidir.

6.2. Anestezi İndüksiyonu

İndüksiyon öncesinde hastalar ameliyat masasına alındığında yarı oturur, 20-30° baş yukarı (Rampa pozisyonu) pozisyonda hazırlık yapılmalıdır (Şekil 6). Bu pozisyonda çenenin göğüsten yukarıda olması önemlidir. Böylece oral-faringeal-laringeal aksın optimal hale gelmesine izin verilmiş olur.

Rampa pozisyonu özellikle obez hastalarda;

- Regürjitasyonu önler
- Akciğer fonksiyonlarını iyileştirir
- Maske ventilasyonu ve laringoskopiye kolaylaştırır.



Şekil 6. Obez hastalarda rampa pozisyonu

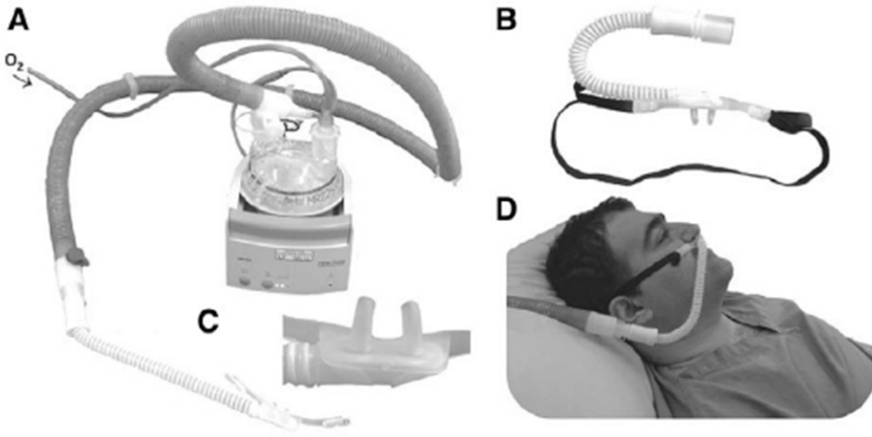
(<https://anest-rean.ru/wp-content/uploads/2019/03> adresinden alınmıştır)

Bu pozisyon uygulandığında 100 morbid obez hastasından 99'unun direkt laringoskopi ile başarılı bir biçimde entübe edilebildiği gösterilmiştir (29,30). Ayrıca 25 derece baş yukarı pozisyonda yapılan preoksijenizasyonun

desaturasyon zamanını aşağı yukarı 50 sn uzattığı da çalışmalarda bildirilmektedir (15).

İndüksiyon öncesinde 5dk preoksijenizasyon uygulanması önemlidir. Çalışmalarda morbid obezlerde apne sürecinde spO_2 'nin %90'a düşmesine kadar geçen sürenin obez olmayan hastalara göre önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (31).

Son yıllarda morbid obezlerde preoksijenizasyonun etkinliğini arttırmak için CPAP ve THRİVE (Transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange) uygulamaları da önerilmektedir (Şekil 7) (32).



Şekil 7. THRİVE modeli

- Yoğun bakımda ve zor havayolu olan hastalarda kullanılmaktadır.
- Nazal kanül aracılığıyla 70 lt/dakika'da oksijen insuflasyonu sağlar.
- İndüksiyon ve ameliyat boyunca yapılabilir.
- CPAP (7 cm H₂O) uygulanır. Şant oluşumunu azaltır.
- Hiperkarbiden koruyarak güvenli apne süresini uzattığı kanıtlanmıştır (32).

Propofol hızlı indüksiyon sağlaması ve postoperatif bulantı, kusma prevalansını azaltması nedeniyle özellikle günübürlük cerrahiler başta olmak üzere obezite cerrahisinde tercih edilmektedir (33). Rokuronyumun düşük lipofilitesi nedeniyle obezite cerrahisinde ideal vücut ağırlığına göre kullanımı önerilmektedir (34). Yapılan çalışmalarda obezite cerrahisi uygulanan olgularda, diğer inhalasyon ajanlarına kıyasla sevofluran ve desfluranın hemodinamik stabilite ve hızlı derlenme açısından daha avantajlı oldukları gösterilmiştir (35).

Açlık süresine uyulmuş ise bu hastalarda hızlı-ardışık indüksiyon (RSI) gerekli değildir. RSI kullanılacak ise Rocuronium (0,8-1,2 mg/kg İVA) tercih edilmelidir. Zor entübasyona karşı mutlaka hazırlık yapılmalıdır. Optik stile, bronkoskop, kombi tüp, laringeal maske, ILMA, videolaringoskop hazır bulundurulmalıdır. Zor entübasyon olasılığı varsa fiberoptik bronkoskop yardımıyla uyanık entübasyon önerilir (36). Nondepolarizan kas gevşeticiler bu hastalarda daha uygundur. Süksinil kolin kullanılacaksa 1 mg/kg TVA dozunda kullanılmalıdır (37).

6.3. İntraoperatif Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Normal bireylere göre obez hastalarda solunum fizyolojisindeki değişiklikler anestezi altında daha da derinleşir. Solunum iş yükü artar, solunum mekaniği bozulur. Bariatrik cerrahide pnömoperitoniumun etkisiyle bu durum daha da bozulur (Tablo 4).

Tablo 4. Anestezi altındaki obez hastalarda solunum fizyolojisindeki değişiklikler

| Parametre | Değişiklik |
|-------------------------------|------------|
| IRV | Azalır |
| ERV | Azalır |
| VC | Azalır |
| TLC | Azalır |
| Komplians | Azalır |
| Solunum işi | Artar |
| FRC | Azalır |
| V/P Uyusuzluğu | Artar |
| PaCO ₂ | Artar |
| PaO ₂ | Azalır |
| FRC | Azalır |
| Pik inspiratuar basınç | Artar |
| Alveolar ölü boşluk | Artar |
| 1.sn zorlu ekspiratuar basınç | Azalır |
| AC kompliansı | Azalır |
| Zorlu vital kapasite | Azalır |

İntraoperatif dönemde ventilasyonu ve oksijenizasyonu sağlamada güçlüklerle karşılaşılabilir. Bu zorluklar postoperatif dönemde hipoksi, ateletazi, solunum yetmezliği ve pnömoniye neden olmaktadır. Solunumla

ilgili bu etkileri azaltmak amacıyla araştırmalar sonucunda çeşitli mekanik ventilasyon stratejileri önerilmektedir.

- ✓ Yanlızca Recruitment Manevrası (RM: 40 cm H₂O basınçla 15 saniye boyunca akciğer açma manevrası)
- ✓ Yanlızca PEEP
- ✓ Recruitment + PEEP
- ✓ İndüksiyon sırasında PEEP
- ✓ İndüksiyon sırasında PEEP + İnterooperatif Recruitment ve PEEP
- ✓ Basınç Kontrollü Ventilasyon (PCV)
- ✓ Volüm Kontrollü Ventilasyon (VCV)
- ✓ Eşit Oranlı Ventilasyon, Ters Oranlı Ventilasyon yöntemleri önerilen yöntemler arasındadır (38-41).

Çalışmaların sonucunda PCV ve VCV arasında fark olmadığı, eşit derecede uygulanabilir oldukları, özellikle obez hastalarda atelektaziyi önlemek amacıyla VCV+ yüksek PEEP (10 cm H₂O) + tek RM'nin (15sn-40cm H₂O) başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca inspiyum ekspiyum oranının (I/E=1/1) ayarlanmasının Ppeak'ı düşürdüğu pnömoperitonium sırasında oksijenizasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. End-tidal CO₂'in (ETCO₂) 30-35 mmHg civarında tutulması önerilmektedir (42-46). Kas gevşetici etkisinin nöromuskuler monitörler (NMT) ile takibi de önerilmektedir.

6.4. Uyandırma ve Analjezi

Hastalar tam uyanıklık belirtileri gösteriyorsa, havayolu refleksleri ve tidal volümü yeterli ise, nöromuskuler blok etkileri tamamen ortadan kalkmışsa (NMT ile ölçülen), neostigmin veya sugammadeks ile antagonize edildikten sonra özellikle entübe edildiği pozisyonda (Rampa pozisyonunda) ekstübe edilmelidir. Neostigmin ile kıyaslandığında sugammadeks'in obez hastalarda istenilen etkiyi daha kısa sürede sağladığı gösterilmiştir (47). Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda nazofaringeal airway faydalı olabilir. Her hastaya mutlaka reentübasyon hazırlığı yapılmalıdır. Uyandıktan sonra noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV) yararlı olabilir (48).

7. Postoperatif Bakım

Obez hastalarda postoperatif süreç yönetimi de önemlidir. Genellikle yoğun bakım gereksiniminin temel nedenlerinin ciddi obezite, revizyon

cerrahisi, cerrahi komplikasyonlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni, önceden tedavi edilmemiş OUAS, hemodinamik instabilite, yetersiz oksijenasyon, solunum yetersizliği, hipotermi ve uzamış derlenme olduğu bildirilmiştir (49). Postoperatif dönemde de bu hastalar 45 derece baş yukarı pozisyonda izlenmelidir. Gerekli ise oksijen tedavisinin sağlanması hatta evde CPAP kullanıyorsa serviste de devamı, periferik spO_2 değerlerinin preoperatif seviyede tutulması önemlidir. Solunum sorunları, hareket güçlüğü, tromboembolik sorunlar olabileceği unutulmamalıdır. Erken mobilizasyon önerilmektedir. Postoperatif bulantı-kusma, ağrı ve sıvı yönetimine dikkat edilmelidir. Opioid dozlarının azaltılması, yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu, NSAİİ ilaçları içeren multimodal analjezi bu hastalarda giderek önem kazanmaktadır (50). İntravenöz veya epidural hasta kontrollü analjezi de önerilmektedir. Uzun süreli girişimler sonrasında rabdomiyoliz olabileceği, serum kreatinin ve CPK düzeylerinde artış, şiddetli kalça ve omuz ağrıları da görülebilmektedir.

8. Sonuç

Obezite ile ilişkili yandaş hastalıklar ve fizyolojik değişiklikler, havayolu yönetimi, intraoperatif uygun mekanik ventilasyon stratejileri, postoperatif bakım stratejileri nedeniyle bariatrik cerrahide anestezi yönetimi özelliğindedir. Güvenli bir anestezi için sıkı monitörizasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesinde kısa etkili anestezi ajanlar, entübasyonda rampa pozisyonu, multimodal analjezi ile narkotik ihtiyacının azatılması, intraoperatif ve postoperatif atelakteziyi önlemeye yönelik ventilatör ayarları ve reziduel bloğun önlenmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)-the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 47-51.
2. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: The MESA study. *JACC Cardiovascular imaging* 2014; 12(7): 1221-35.
3. Ahmad NN, Butsch WS, Aidarous S. Clinical Management of Obesity in Women Addressing a Lifecycle of Risk. *Obstet Gynecol Clin N* 2016; 43: 201-30.
4. Uludağ Ö, Türktan M. Obezite Hastalarında Anestezi Yönetimi. *Archives Medical Review Journal* 2016; 25(3): 406-19.

5. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 30.

6. Flynn C, Bakris GL. Interaction between adiponectin and aldosterone. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 96-101.

7. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 14-33.

8. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000; 85: 91-108.

9. Nashar K, Egan BE. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 421-43.

10. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a disease. *Med Clin N* 2018; 102: 13-33.

11. Kayhan Z. *Klinik anestezi Logos yayıncılık* 2019; 781.

12. Le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric Surgery for Obesity. *Med Clin N* 2018; 102: 165-82.

13. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Botet JP, Le Roux JF. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol* 2015; 21(41): 11804-14.

14. Powell MS, Fernandez AZ. Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Clin North* 2011; 91(6): 1203-24.

15. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, Margaron MP, Shearer E, Redman JW, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859-76.

16. Murphy C, Wong DT. Airway management and oxygenation in obese patients. *J Can Anesth* 2013; 60: 929-45.

17. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology* 2006; 105: 885-91.

18. Fernandez-Bustamante A, Hashimoto S, Neto AS, Moine P, Vidal Melo MF, Repine JE. Perioperative lung protective ventilation in obese patients. *BMC Anesthesiology* 2015; 15: 56.

19. Pépin J, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 407-18.
20. Aguiar IC, Freitas WR, Santos IR, Apostolico N, Nacif SR, Urbano JJ et al. Obstructive sleep apnea and pulmonary function in patients with severe obesity before and after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Multidiscip Respir Med*. 2014; 9: 43.
21. Reed K, Pengo MF, Steier J. Screening for sleepdisordered breathing in a bariatric population. *J Thorac Dis* 2016; 8: 268-75.
22. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014; 53.
23. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest*. 2009; 136: 787-96.
24. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 117-24.
25. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7: 697-706.
26. Atak F, Işık B. Obez hastalarda genel anestezi. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics*. 2015; 8: 18-23.
27. Lotia S, Bellamy MC. Anaesthesia and morbid obesity. *Critical Care Pain* 2008; 8: 151-6.
28. Clements RH, Yellumhanthi K, Ballem N, Wesley M, Bland KI. Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolic complications is not mandatory for all laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedures. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 917-23.
29. Sinha AC. Some anesthetic aspects of morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22: 442-6.
30. Perilli V, Sollazzi L, Bozza P, Modesti C, Chierichini A, Tacchino RM, et al. The effects of the reverseTrendelenburg position on respiratory mechanics and blood gases in morbidly obese patients during bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2000; 91: 1520-5.
31. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ. Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. *Anesth Analg* 2017; 124: 507-17.

32. Guy L, Christensen R, Dodd B, Pelecanos A, Wyssusek K, Van Zundert A, Eley VA. The effect of transnasal humidified rapid-insufflation ventilator exchange (THRIVE) versus nasal prongs on safe apnoea time in paralysed obese patients: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2022; 128(2): 375-81.

33. Raeder J, Gupta A, Pedersen FM. Recovery characteristics of sevoflurane- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 988-94.

34. Schumann R, Jones SB, Cooper B, Kelley SD, Bosch MV, Ortiz VE et al. Update on best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery, 2004-2007. *Obesity* 2009; 17: 889-94.

35. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Manqano A. Faster washout and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br J Anaesth* 2007; 99: 353-8.

36. Dohrn N, Sommer T, Bisgaard J, Rønholm E, Larsen JF. Difficult Tracheal Intubation in Obese Gastric Bypass patients. *Obes Surg* 2016; 26(11): 2640-7.

37. Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 438-42.

38. Anderson LE, Baath M, Thöme A, et al. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography. *Anesthesiology* 2005; 102: 293-9.

39. Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 2009; 111: 979-87.

40. Aldenkortt M, Lysakowski C, Elia N, et al. Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109: 493-502.

41. Wang C, Zhao N, Wang W, et al. Intraoperative mechanical ventilation strategies for obese patients: a systematic review and network meta-analysis. *Obesity reviews* 2015; 16: 508-17.

42. De Baerdemaeker LEC, Van der Hertten C, Gillardin JM, et al. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation during laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2008; 18: 680-5.

43. Hans GA, Pregaldian AA, Kaba A, Sottiaux TM, et al. Pressure-controlled ventilation does not improve gas exchange in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Obes Surg* 2008; 18: 71-6.

44. Kim MS, Kim NY, Lee KY, et al. Impact of two different inspiratory to expiratory ratios (1:1 and 1:2) on respiratory mechanics and oxygenation during volume-controlled ventilation in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *J Can Anesth* 2015; 62: 979-87.
45. Kim WH, Hahm TS, Kim JA, et al. Prolonged inspiratory time produces better gas exchange in patients undergoing laparoscopic surgery: A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 613-22.
46. Jo YY, Kim JY, Park CK, et al. The effect of ventilation strategy on arterial and cerebral oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2016; 26: 229-44.
47. Subramani Y, Querney J, He S, Nagappa M, Yang H, Fayad A. Efficacy and Safety of Sugammadex versus Neostigmine in Reversing Neuromuscular Blockade in Morbidly Obese Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Essays Res* 2021; 15(1): 111-8.
48. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Perioperative noninvasive ventilation in obese patients: a qualitative review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12(3): 681-91.
49. Morgan DJ, Ho KM, Armstrong J, Baker S. Incidence and risk factors for intensive care unit admission after bariatric surgery: a multicentre population-based cohort study. *Br J Anaesth* 2015; 115: 873-82.
50. Karadağ Erkoç S, Yılmaz AA. Bariatrik anestezi, postoperatif bakım ve komplikasyonlar. *Anestezi Dergisi* 2016; 24: 139-53.

BÖLÜM 3

KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

Mehmet Akif Bildirici

1. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğer %80'i metabolik olarak oldukça aktif olan hepatositlerden meydana gelmiş olan vücudun en büyük solid organıdır. Hepatosit hücrelerinin rejenerasyon kabiliyetleri çok yüksek olmasına rağmen, kronik ve tekrarlayan patolojilerde irreversible fonksiyon kaybına uğrayabilmektedirler. Hayatın idamesi için gereken pek çok metabolik işlevin gerçekleştiği ve çok sayıda fonksiyonu olan bu organın yapısal ve hücresele bütünlüğü ile fonksiyonunu gösteren tetkiklere *karaciğer fonksiyon testleri (KFT)* adı verilir. Klinik laboratuvarlarda bu fonksiyon testleri tayin edilmekte ve karaciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde kullanılmaktadır (1-3).

Karaciğerin dört ana görevi vardır: 1-salgı/boşaltım, 2-depo, 3-metabolizma ve 4-detoksifikasyon. Kan plazma proteinlerinin çoğu karaciğer tarafından sentezlenir. Karaciğer karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde oldukça önemlidir. Plazma glukozunun regülasyonu karaciğerde sentezlenen glukozla sağlanır. Glikoliz, sitrik asit döngüsü ve yağ asidi oksidasyonu ile temel enerji kaynağı olan ATP sentezinin çoğu karaciğerde gerçekleşmektedir. Karaciğerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri, yağların ve yağda çözünen maddelerin bağırsaktan emiliminde oldukça önemlidir. Eksojen olarak vücuda alınan ilaçlar, alkol, amonyak, galaktoz ve fruktoz metabolizması da karaciğerde gerçekleşir. Glikojen, lipitler, demir (ferritin) ve bazı vitaminler (A, D, E, K, B12) karaciğerde depolanmaktadır (1-3).

Karaciğer fonksiyon testlerini hücre harabiyeti sonrası plazmaya geçen enzimler ile karaciğer tarafından sentezlenen maddeler oluşturur. Bu tetkikler tayin edilerek karaciğer fonksiyonları ile ilgili patolojiler belirlenebilir ve mevcut karaciğer hastalığı takip edilebilir. Testlerin duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır. Dolayısıyla KFT karaciğer gerçek fonksiyonunu göstermez, karaciğere özgü

değildir; sağlıklı bireylerde anormal test sonucu olabilir ve normal test sonuçları karaciğer hastalığı olmadığını göstermez. Bu yüzden kişinin kliniği, kullandığı ilaçlar ve fizik muayene bulgularıyla birlikte KFT sonuçları değerlendirilmelidir (2,3).

Karaciğer fonksiyon testleri dört başlıkta incelenebilir (3):

I-Karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren testler: Plazma proteinleri (Total protein, albümin), lipitler, lipoproteinler, üre, protrombin zamanı (PT/INR)

II-Karaciğerin metabolik fonksiyonunu gösteren testler: Amonyak, karbohidratlar

III-Karaciğerin ekskresyon fonksiyonunu gösteren testler: Total ve direkt (konjuge) bilirubin, safra asitleri (primer ve sekonder)

IV-Karaciğerde hepatosit hasarını ve safra yolu tıkanmalarını gösteren testler: Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST), Alkalin fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT), Laktat dehidrogenaz (LDH), 5'-Nükleotidaz

1.1. Karaciğer Hastalıklarında Plazma Proteinleri

Karaciğer patolojilerinde plazma protein düzeyleri hastalığın şiddetine ve prognozuna göre değişiklik gösterir. Ağır akut karaciğer hasarlarında ve fulminant hepatitlerde protrombin ve transtiretin gibi kısa ömürlü plazma proteinlerinin konsantrasyonu azalırken; albümin gibi yarı ömrü uzun olan proteinlerde ise pek bir değişiklik görülmez. Karaciğerin siroz gibi kronik hastalıklarında ise uzun ömürlü albümin azalırken globülin miktarı artar. Albümin globülin oranı (A:G) sağlıklı bireylerde 1,2:1 ile 1,6:1 arasındadır. Bu oranın tersine dönmesi hipoalbüminemi ya da globülinlerin anormal arttığı multiple miyelom gibi paraproteinemileri akla getirmelidir (2).

Protrombin zamanı (PT) Faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII ve X gibi pıhtılaşma faktörlerine bağımlıdır. Koagülasyon faktörlerinin yarı ömürleri kısa olduğu için akut karaciğer yetmezliklerinde protrombin zamanının tayini, karaciğerin sentez fonksiyonunu göstermede albüminden daha değerlidir (2,4).

1.2. Karaciğer Hastalıklarında Enzimler

Transaminazlar (ALT ve AST) karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için en çok tercih edilen tetkiklerdir. Karaciğer patolojileri için hepatoselüler yıkım göstergesi olarak ALT, AST' den daha spesifiktir; çünkü kas hasarının

olduğu vakalarda ALT normalden sadece AST yükselmektedir. Akut viral hepatitlerde serum ALT ve AST aktiviteleri sarılık başlamadan önce oldukça yükselmektedir. Transaminazlardaki artış spesifik karaciğer patolojilerine bağlı olabilirken; karaciğeri etkileyen sistemik hastalıklara, ilaçlara ve ekstrahepatik dokuların hasarına da bağlı olabilir (2).

Transaminazların artış miktarı karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında önemlidir. ALT ve AST aktivitelerindeki artış referans sınırların 10 katından fazlaysa (>300 IU/L) bu durum genellikle viral, toksik (ilaçlar, karbontetraklorür) ya da iskemik hepatitte görülür. Otoimmün hepatit, alkolik hepatit, kronik hepatitler, hepatosteatoz ve sirozda ise daha ılımlı artışlar görülmektedir. Alkolik hepatit ve sirozda AST/ALT oranı >1 'dir (2).

Kolestaz tanısında ise ALP ve GGT en çok kullanılır. Yüksek serum ALP aktivitesi, tıkanma sarılıklarında olabileceği gibi kemik yapımına bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda ve kemik patolojilerinde de görülmektedir. Dolayısıyla ALP yüksekliğinin karaciğer ya da kemik dokudan hangisinden kaynaklandığı ayırdedilmelidir. ALP yüksekliğine GGT ve 5'-Nükleotidaz yüksekliği eşlik ediyorsa bu artış genellikle karaciğer kaynaklıdır. Hepatit ve siroz gibi hepatoselüler hasarın olduğu karaciğer hastalıklarında ALP artışı referans sınırın 3 katını pek aşmazken; safra yolu tıkanıklıkları ve primer sklerozan kolanjitte 4 kat ve daha fazla artış meydana gelir (2-5).

GGT karaciğer dışında böbrek, pankreas ve ince bağırsaklarda da bulunan bir enzimdir. Obezlerde, sigara içenlerde ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak aktivitesi yüksek bulunabilir. Ayrıca kronik alkol kullanımı da GGT'yi artırır. Alkole bağlı karaciğer hasarının değerlendirilmesinde önemlidir ve genellikle GGT/ALP oranı $>2,5$ olarak bulunur (2).

1.3. Sarılığın Karaciğer Hastalıkları Açısından Değerlendirilmesi

Sarılık serum bilirubin düzeylerindeki artışa bağlı olarak gelişmektedir. Bilirubin metabolizmasında meydana gelen bir patoloji direkt (konjüge) ve/veya indirekt (ankonjüge) bilirubin artışına neden olur. Hiperbilirubinemiler klinik olarak prehepatik, hepatik ve posthepatik olarak ayrılabilirler (Tablo 1). Prehepatik hiperbilirubinemilerde direkt bilirubin artışı beklenmez. Hepatik hiperbilirubinemilerde direkt bilirubin yükselmesine ALT, AST artışı da eşlik eder. Posthepatik hiperbilirubinemilerde de direkt bilirubin artar, ALT ve AST artışı beklenmezken ALP yüksekliği genellikle eşlik eder; idrarda ürobilinojen olmaması posthepatik sarılık için spesiftir (Tablo 2) (2-5).

Tablo 1. Sarılık nedenleri ve klinik durumlar

| Tip | Neden | Klinik durum |
|--------------|--|-------------------------|
| Prehepatik | Hemoliz | Otoimmün |
| | | Hemoglobinopatiler |
| İntrahepatik | Enfeksiyon | Viral Hepatitler |
| | İlaç/Kimyasal | Asetaminofen |
| | | Alkol |
| | | Gilbert Sendromu |
| | Bilirubin metabolizması genetik defektleri | Crigler-Najjar Sendromu |
| | | Dubin-Johnson Sendromu |
| | | Rotor Sendromu |
| | Spesifik protein sentez genetik defektleri | Wilson Hastalığı |
| | | α_1 -antitripsin |
| | Otoimmün | Kronik aktif hepatit |
| Neonatal | Fizyolojik | |
| Posthepatik | İntrahepatik safra kanal tıkanıklığı | İlaçlar |
| | | Primer biliyer siroz |
| | | Kolanjit |
| | Ekstrahepatik safra kanal tıkanıklığı | Safra taşları |
| | | Pankreatik tümör |
| | Kolanjiokarsinoma | |

Tablo 2. Hiperbilirubinemilerde laboratuvar testleri

| Test | Prehepatik | Hepatik | Posthepatik |
|---------------------|------------|---------|-------------|
| Konjuge bilirubin | Yok | Artar | Artar |
| ALT ve AST | Normal | Artar | Normal |
| ALP | Normal | Normal | Artar |
| İdrar bilirubin | Yok | Var | Var |
| İdrar ürobilinojeni | Var | Var | Yok |

1.4. Hepatitler

Hepatit, karaciğer dokusunda enflamasyon olma durumudur. Buna neden olan daha çok viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların haricinde ilaç, kimyasal, toksin maruziyetleri ve otoimmün hastalıklar hepatit nedenleri arasında sayılmaktadır. Akut viral hepatitlerde başvuru semptomları halsizlik,

karın ağrısı, bulantı ve kusma olmaktadır. Bu hastaların muayenesinde sarılık ve koyu renkli idrar sıklıkla bulunmaktadır (2).

Hepatit A ve B daha sık görülmekle birlikte, diğer viral hepatitler C, D ve E hepatitlerdir. En sık görüleni A hepatitidir. Hepatit B haricindekiler RNA virüsü olup; B ise bir DNA virüsüdür (Tablo 3). Hepatit A ve E fekal-oral yol ile bulaşır; diğer hepatitlerse parenteral ve cinsel yol ile Viral hepatitlerin tanısı serolojik olarak desteklenmektedir. Serolojik testlerle virüs antijenleri ve virüslere karşı vücudun ürettiği anti-viral immüoglobulinler (Ig M ve G) tespit edilebilmektedir. Kronikleşebilen B ve C hepatitlerde viral yükü gösteren ve PCR ile tayin edilen kantitatif nükleik asit testleri de mevcuttur (HBV DNA ve HCV RNA) (2).

Tablo 3. Hepatit virüsleri ve özellikleri

| | Nükleotid | Bulaş Yolu | Kuluçka Süresi | Kronik Enfeksiyon |
|-----------|-----------|--------------------|----------------|-------------------|
| Hepatit A | RNA | Fekal-oral | 2-6 hafta | Hayır |
| Hepatit B | DNA | Parenteral, cinsel | 2-6 hafta | Evet |
| Hepatit C | RNA | Parenteral, cinsel | 2-6 hafta | Evet |
| Hepatit D | RNA | Parenteral, cinsel | | Evet |
| Hepatit E | RNA | Fekal-oral | hafta | ? |

2. Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrekler ekskresyon, regülasyon ve endokrin fonksiyonları olan önemli bir çift organdır. Metabolizma artıklarının, inorganik maddelerin fazlasının ve ilaçlar gibi kimyasalların idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaları böbreklerde gerçekleşir. Böbrek tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon mekanizmalarıyla su ve elektrolit homeostazisinde önemli rol oynayarak pH'nın fizyolojik sınırlarda tutulmasını sağlamaktadır. İdrar oluşturulurken plazma proteinleri de böbrekler tarafından korunmuş olur. Böbrek eritropoetin ve renin gibi hormonların üretim yeri iken; insülin ve aldosteron gibi hormonların da metabolize edildiği organdır. Ayrıca D vitamininin aktif formu da böbreklerde sentezlenmektedir. Dolayısıyla böbrek hastalıklarının tanısı, böbrek hasarı ve yetmezliğinin ayırımı, bireye özgü ilaç dozunun tespiti ve böbrek nakli tedavisi gerekliliğinin belirlenmesi gibi nedenlerle böbrek fonksiyon testleri yapılmaktadır. Bu testlerle böbreğin filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon fonksiyonları değerlendirilmektedir (2-4,6).

Plazmada kreatinin, üre ve ürik asit konsantrasyonları en önemli tetkiklerdendir. Böbrek fonksiyonu bozuldukça bu testlerin plazma düzeyleri artar. Bunlara ek olarak klerens ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) gösteren tetkikler de mevcuttur. GFR birim zamanda kandan tübüler lümenine süzülen ultrafiltrat miktarıdır. Klerens, böbrekler ile birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma hacmi olarak tanımlanmaktadır ve klerens ölçümü GFR ile ilgili bilgi verir. Klerens yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre değişir ve aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır (2,3,6):

$$\text{Klerens (mL/dk)}: U \text{ (mg/dL)} \times V \text{ (mL/dk)} / P \text{ (mg/dL)} \times (1,73/A \text{ (m}^2\text{)})$$

U: maddenin idrardaki konsantrasyonu

V: birim zamandaki idrar hacmi (24 saat)

P: maddenin plazmadaki konsantrasyonu

A: vücut yüzey alanı

Klerensi belirlenecek madde veya GFR hesabında kullanılacak madde glomerüllerden tamamen süzulebilen, tübüler reabsorbsiyona ve sekresyona uğramayan, nefron tarafından sentez ve metabolize edilmeyen bir madde olmalıdır. Bir fruktoz polimeri olan inulin molekül ağırlığı küçük olduğu için tamamen ultrafiltrata süzülür; tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona uğramadığı için GFR hesabı için referans molekül kabul edilmektedir. Ancak ekzojen olarak alınması, invaziv girişim gerektirmesi ve tayininin de zahmetli olması nedenleriyle pratikte kullanılmamaktadır. GFR hesabı için rutin kullanımda kreatinin klerensi kullanılmaktadır (2,3).

2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Kreatinin klerensi ile ölçülen GFR, kronik böbrek hastalığının evrelendirilmesi için önemlidir (Tablo 4). Kreatinin klerens değerleri erkekte 97-137 mL/dk/1,73 m², kadında 88-128 mL/dk/1,73 m²'dir. Kreatinin konsantrasyonu bireyin kas kitlesi ile orantılı olmasından dolayı, erkeklerde kadınlardan ve çocuklardan daha yüksek seviyede bulunmaktadır. Diyetle et tüketiminin artması, plazma kreatinin seviyesini ve klerensini artırmaktadır. Kreatininin tübüler sekresyonunun olması da kreatinin klerens testinin bir diğer kısıtlamasıdır. Egzersiz, travma, kas hastalıkları ve uzun süreli açlıkta plazma kreatinin düzeyleri artmaktadır. Bazı ilaçlar (salisilat, trimetoprim, simetidin, vb.) kreatininin tübüler sekresyonunu bozabilir (2).

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığının evrelendirilmesi

| Evre | Tanım | GFR (mL/dk/1,73 m ²) |
|------|---|----------------------------------|
| 1 | Normal ya da artmış GFR + Böbrek hasarı | >90 |
| 2 | Hafif GFR azalması | 60-89 |
| 3 | Orta dereceli GFR azalması | 30-59 |
| 4 | Ağır GFR azalması | 15-29 |
| 5 | Böbrek yetmezliği | <15 veya diyaliz |

GFR hesabında kullanılan bir diğer test Sistatin-C' dir. Sistatin-C tüm çekirdekli hücrelerde üretim hızı sabit olarak sentezlenen, serin proteaz inhibitörü olan düşük molekül ağırlıklı (12,8 kDa) bir proteindir. Glomerüllerden tamamen süzülür, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona uğramaz. Tübülüslerde yıkılarak tekrar dolaşıma katılmaz ve idrarda bulunması beklenmez. Sistatin-C seviyesi kas kitlesi, cinsiyet, yaş, diyet ve ilaçlardan etkilenmez. Dolayısıyla GFR'yi göstermede kreatinine göre daha üstün bir moleküldür (2; 5; 6).

2.2. Tahmini GFR (eGFR)

GFR sadece serumdan kreatinin tayini ile (hastanın idrar toplamasına gerek kalmadan) ve kolayca ulaşılabilen bazı demografik bilgiler kullanılarak hesaplanabilmektedir (estimated GFR) (5). Tahmini GFR testi erken evre böbrek hastalığını, kreatinin klerens testine göre daha güvenilir saptayabilmektedir. eGFR hesabı için çok farklı formüller geliştirilmiştir. CockcroftGault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülleri en yaygın kullanılanlarıdır. Çocuk hastalarda ise Bedside Schwartz formülü kullanılmaktadır (2,6).

Sık kullanılan eGFR formülleri aşağıda verilmiştir (Skr: serum kreatinin: mg/dL):

MDRD: $175 \times \text{Skr}^{-1,154} \times \text{Yaş}^{-0,203} \times 1,212$ (siyahi ırk) $\times 0,742$ (kadın)

CKD-EPI: $141 \times \text{dk} (\text{Skr}/\text{k}, 1)^a \times \max (\text{Skr}/\text{k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Yaş}} \times 1,018$ (kadın) $\times 1,159$ (siyahi ırk) (k = kadında 0,7 erkekte 0,9; a = kadında -0,329 erkekte -0,411)

Bedside Schwartz: $0,413 \times \text{Boy (cm)} / \text{Skr}$

2.3. Mikroalbuminüri ve Proteinüri

Normal idrarın protein analizi yapıldığında %40-60 albümin, %40 Tamm-Horsfall proteini, %15 immunoglobulinler (IgA ve IgG) ve %5-10 düşük molekül ağırlıklı proteinler (β 2-mikroglobulin, sistatin-C, retinol bağlayıcı protein, lizozim, α 1-asit glikoprotein ve pek çok polipeptit yapıda enzim ve hormonlar) görülmektedir. İdrar yollarından dökülen epitel ve lökosit hücreleri de idrar proteinine dahil olurlar (2,7).

Normalde 24 saatlik idrarda atılan protein 150 mg'ın altında, albümin ise 30 mg'ın altındadır. İdrarda 30-300 mg/gün albümin bulunması mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, gebelik, kalp yetmezliği, ağır egzersiz ve üriner enfeksiyonlarda mikroalbuminüri görülebilmektedir. Mikroalbuminüri diyabette böbrek hasarının erken bir belirteçidir. İdrarda protein miktarı 150 mg/gün üzerine çıktığında proteinüri başlamıştır; 3000 mg/gün üzerinde olursa nefrotik düzeyde proteinüri kabul edilir (1,2,7).

Proteinüriler oluşum mekanizmasına göre glomerüler, tübüler, taşma (overflow) ve postrenal olarak sınıflandırılabilir. Glomerüler proteinüri başta albümin olmak üzere makromoleküllerin ultrafiltrata normalden fazla geçmesi ile oluşur. Glomerül hastalıkları, diyabetik nefropati, immün kompleks hastalıkları, amiloidoz ve toksik maddeler glomerüler proteinüriye neden olabilmektedir. Tübüler proteinüri Fankoni sendromu, ağır metal zehirlenmeleri ve şiddetli viral enfeksiyonlarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin atılmasıyla görülebilmektedir. Taşma tipi proteinüri, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin fazla üretimine (genellikle immünoglobulin hafif zincir) bağlı olarak böbreğin reabsorbsiyon kapasitesini aşmasına bağlı meydana gelmektedir. Postrenal proteinüri ise genellikle alt üriner sistem enfeksiyonları, travma ve menstrüel kontaminasyon kaynaklı olabilmektedir (2,6-10).

Proteinüri en sık egzersiz, ateş ve ortostatik nedenlere bağlı olarak görülür ve geçicidir. İnatçı proteinüri ise genellikle sistemik ya da renal bir hastalığın varlığını göstermektedir. Proteinüri 300 mg/gün üzerine çıkmadıkça strip ile tayin edilemez. Dolayısıyla proteinüri kantitatif testlerle takip edilmelidir. Mikroalbuminüri tanısı için 24 saatlik idrar toplanması altın standarttır (2,8-10).

2.4. Tübüler Fonksiyon Testleri

Osmolalite: İdrarda çözünen partikül sayısının ölçülmesiyle böbreğin konsantrasyon yeteneği değerlendirilir. İdrar osmolalitesi 800 mOsm/kg'ın altına düşmeye başladığında renal konsantrasyon yeteneği bozulmaya başlamış demektir.

β2-mikroglobulin: Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan β2-mikroglobulin proteini, tübülüs epitel hücre hasarında idrarda miktarı artmış olarak bulunmaktadır.

İdrar dilüsyon testi: Hastaya aç karna 30-45 dk içinde 1500 mL su içirilir ve idrarı toplanmaya başlanır. 4 saat boyunca içilen suyun %80'inin (1200 mL) toplanması ve en az bir örnekte dansitenin 1.003 gelmesi beklenir. Renal fonksiyon kaybında idrar miktarı azalır; konsantrasyon yeteneği kaybolduktan sonra dilüsyon yeteneği kaybı gözlenir.

Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde **idrarla sodyum ve potasyum atılımı ve tübüler fosfat reabsorbsiyonu** da kullanılmaktadır (2,8-10).

KAYNAKLAR

1. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA: Harper's Illustrated Biochemistry 31th ed. McGraw Hill Education.2018.
2. Konukoğlu D: Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri.2016.
3. Bakan E: Tanıda Laboratuvar (Biyokimya-Hematoloji), Aktif Yayınevi, Genişletilmiş 2. Baskı.2015.
4. <http://labtestsonline.org.tr/understanding/conditions/liver-disease/>.
5. Türk Biyokimya Derneği, Kronik Böbrek Hastalığı Konusunda Tıbbi Laboratuvar Hizmetine Yönelik Kısa Kılavuz, 2015.
6. Gürdöl F: Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri.2019.
7. Henry, JB, Lauzon, RB and Schumann, GB: Basic examination of urine. In Henry, JB (ed): Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. WB Saunders, Philadelphia, 1996.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS), Approved Guideline GP16-A2: Urinalysis and Collection.
9. Susan King Strasinger, Marjorie Schaub Di Lorenzo. Urinalysis and Body Fluids. 5th Edition. by F. A. Davis Company, USA. 2008. p.12-170.
10. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 6th ed. Elsevier.2018. .

BÖLÜM 4

MİRİZZİ SENDROMU

Recep Erçin Sönmez

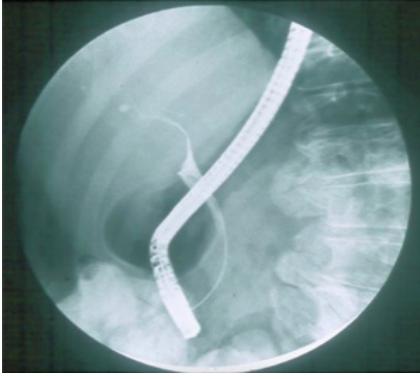
1. Giriş

İmpakte taş ve eşlik eden enflamatuvar sürece sekonder gelişen safra yolu obstrüksiyonu ilk kez 1905 yılında Kehr ve 1908 de Ruge tarafından tariflenmiş olsa da safra kesesinin infundibular bölgesinde (Hartmann poşu) yerleşimli taşın koledoğa bası yaparak sarılığa yol açması ve/veya safra kesesi ile ana safra yolu arasında fistül gelişmesi şeklinde meydana gelen klinik durum 1948 yılında Pablo Mirizzi nin adıyla literatüre kazandırılmıştır (1, 3). Ana safra kanalının kısmi veya tam tıkanmasına bağlı olarak çoğunlukla karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile seyretmektedir. Tanıya başlıca hastanın şikayeti, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi ile gidilir.

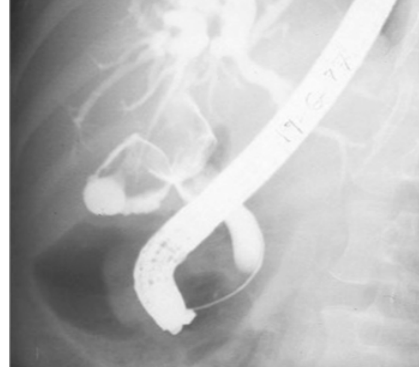
Mirizzi sendromunun oluşum mekanizması, vücudun diğer bölgelerindeki iki lümenli yapı arasındaki fistül gelişme sürecine benzer. Safra kesesi veya sistik kanal içerisinde gömülü olarak duran taşın neden olduğu enflamatuvar süreç zaman içerisinde mukozada aşınma ve devamında yakın komşuluğundaki ana safra kanalı arasında fistül oluşumu ile sonuçlanmaktadır (2, 3). Taşın boyutu ve lokasyonuna bağlı olmakla birlikte bu durum akut kolesistit veya kolanjit ile birlikte de görülebilmektedir.

2. Sınıflandırma

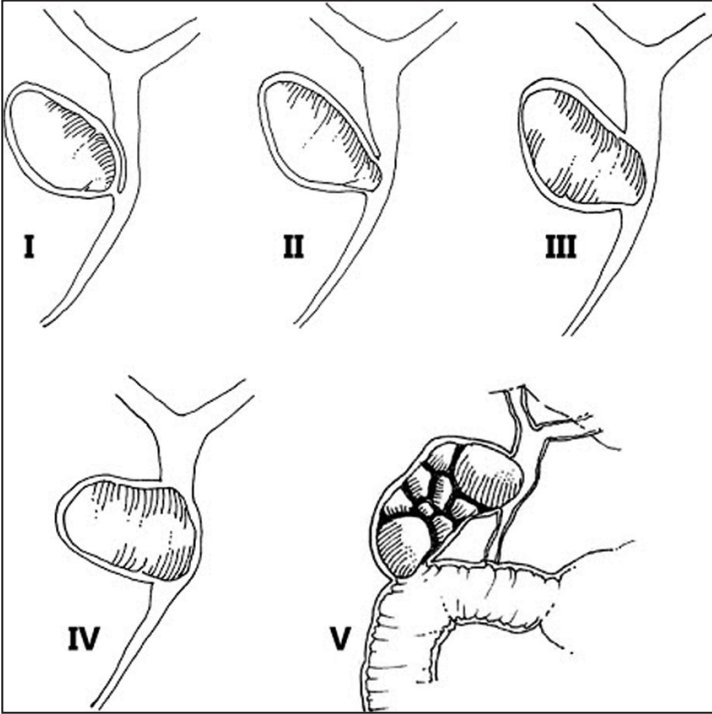
Safra kesesi infundibulum (Hartmann poşu) veya sistik kanal yerleşimli taşın ana safra yoluna yaptığı basıya sekonder gelişen enflamasyon, ancak ana safra yoluna fistülün olmadığı tip 1 veya kolesistokoledokal fistül gelişmiş tip 2 olmak üzere 1982 yılında McSherry ve ark. Mirizzi sendromunu endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP) bulgularına dayanarak iki tipte sınıflandırmıştır (4-6) (Figür 1 ve 2).



Şekil 1. Tip 1 Mirizzi



Şekil 2. Tip 2 Mirizzi



Şekil 3. 'Csendes' ve 'Beltran' in güncellediği Mirizzi sınıflaması

Öte yandan bugüne dek Mirizzi sendromu için birden fazla sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur, ancak en sonuncusu Csendes tarafından tanımlanmış, Beltran ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (2, 7). Csendes tip I, ana safra kanalının infundibulum veya sistik kanalda gömülü safra taşı tarafından dıştan basıdır. Tip II, bir safra taşının koledok içine erozyonu sonucu oluşan ve ana

safra kanalının toplam çevresinin üçte birinden daha azını içeren kolesistobilier fistüldür. Tip III, safra kanalı çevresinin üçte ikisini kapsayan bir kolesistobiliyer fistülü tanımlamaktadır.

Tip IV, safra kesesi ve safra kanalı duvarının tam füzyonu ile safra kanalı duvarının tamamen tahrip olması ile karakterize kolesistobilier fistüldür. Beltran ve ark. tarafından yapılan yeni sınıflamada Tip V, kolesistoenterik fistül gelişmiş durumu tanımlamaktadır (2). Tip Va tipi fistülü olan hastalarda safra taşı ileusu vardır ve Tip Vb tipi fistülü olanlarda ise bu durum mevcut değildir (8) (Şekil 3).

3. Klinik Seyir

Mirizzi sendromu nadir olarak görülmekle birlikte gelişmiş batı ülkelerinde yılda %1'den az, gelişmekte olan ülkelerde ise %4,7 ile %5,7 arasında değişen görülme oranına sahiptir. Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında belirgin bir fark yoktur. Çoğunlukla dördüncü ve yedinci dekat yaş aralığında görülmektedir (3, 4). Yapılan araştırmalara göre safra yolu patolojileri arasında safra kesesi kanseri tanısı almış olan hastalar en yüksek riske sahiptir (<%25) (5).

Tıkanma sarılığı en sık görülen belirtidir (%50-100). Genellikle sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, ateş, bulantı, kusma, koyu renkli idrar, titreme, taşikardi ve iştahsızlık belirtileri ile bulgu vermektedir (3, 34). Akut kolesistit, pankreatit ve koledokolitiazis ile birlikte de ortaya çıkabilmektedir (1,35).

4. Tanı

Olası riskleri ve komplikasyonları azaltmak açısından erken teşhis çok önemlidir. Klinik bulgularla birlikte ultrasonografi, ERCP ve manyetik rezonans kolanjiyo-pankreatografi (MRCP) gibi görüntüleme yöntemleri tanıyı koymada yardımcı olabilmektedir. Laboratuvar değerlendirmelerinde çoğunlukla yüksek düzeyde bilirubin (direkt hakimiyetinde), alkalin fosfataz (ALP) ve transaminaz değerleri eşlik etmektedir (6, 36). Ayırıcı tanıda, safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom, pankreas kanseri, metastatik hastalık ve sklerozan kolanjit gibi tıkanma sarılığının diğer olası nedenleri yer almaktadır (1).

Ultrasonografideki klasik bulgular arasında safra kesesi boynu proksimalindeki safra ağacının dilatasyonu, safra kesesine gömülü bir taş ve taşın altındaki ortak kanalın kalibresindeki ani değişiklik yer almaktadır (10). Bu hastaların çoğu sarılık veya anormal karaciğer fonksiyon testleri ile başvurduğundan, sıklıkla preoperatif dönemde ERCP veya PTK'ya (perkütan transhepatik kolanjiografi) gerek duyulmaktadır. MRCP'nin preoperatif

dönemde Mirizzi sendromunu teşhis edebilmesine karşın olası fistülü gösterebilmek açısından etkinliği sınırlıdır (11). İnce kesitli, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının eklenmesi tanıyı desteklemede yardımcı olabilmektedir (12).

Bununla birlikte Mirizzi sendromlu hastaların %50'den fazlasına ameliyat sırasında tanı konulmaktadır (8,14). İntraoperatif ultrasonografinin, safra ağacının anatomisini tanımlamak için yararlı bir tanı aracı olduğu kanıtlanmıştır ve aynı zamanda iltihaplı bir alanda safra kanalı çevresinde yapılacak hassas diseksiyonda yardımcı olabildiği gösterilmiştir. Ameliyat öncesi tanı doğrulaması olmadığında veya ameliyat sırasında Mirizzi sendromundan şüphelenildiğinde de kullanılması önerilmektedir (2,8,12).

5. Yönetim

İlgili literatürde geriye bakıldığında safra kesesi fistülleri safra kesesi cerrahisinde çoğunlukla 'tuzak' olarak tanımlanmaktadır (13). Çoğunlukla ameliyatta diseksiyon esnasında fark edildiğinden ana safra yolu yaralanması da kaçınılmaz bir hale gelmektedir. Bu sebeple bazı yazarlar preoperatif kolanjiyografinin önemini vurgulamışlardır (15,16,17). Sarılığı olan hastalarda da preoperatif safra drenajı gerekebilmektedir. Buna ilaveten mevcut bir endoluminal biliyer stent ameliyat sırasında palpe edilebilir ve biliyer anatomiye oryantasyon için de kullanılabilir. Bu yöntem cerrahın kendisine özellikle kolaylık sağlayabilmektedir çünkü bu vakalarda enflamasyon ve neden olduğu fibrozis ciddi şekilde bozulmuş bir hiler anatominin oluşumuna neden olabilmektedir. Bundan ötürü bu vakalarda genelde açık cerrahi teknikler önerilmektedir.

Mirizzi sendromu tip 1 için, total veya totale yakın bir kolesistektomi uygulamak önerilen yaklaşımdır. Eğer preoperatif dönemde yerleştirilmiş bir endoluminal bilier stent mevcut ise enflamasyon azalınca kadar postoperatif iyileşme sırasında yerinde bırakmak uygundur. Mirizzi sendromu tip 2 için, taşın çıkarılmasıyla birlikte doğrudan koledokotomi ve ardından safra kesesinin doğrudan kapatılması uygulanabilir. Buna alternatif olarak, fistülün var olduğu komplike vakalarda açılmış safra kesesi veya ana safra yolu duodenuma veya jejunumun Roux-en-Y bacağına anastomoz edilebilir (15,18,19).

Cerrahinin diğer alanlarında olduğu gibi Mirizzi sendromu tanısı almış hastalar için de cerrahi tedavide minimal invaziv yaklaşım giderek artmaktadır (20-32). Mirizzi sendromunun laparoskopik tedavisinin etkinliğini araştırmak

için Antoniou ve ark. tarafından yapılan bir derleme analizinde laparoskopik cerrahi yöntem ile tedavi edilen toplam 124 hastanın ancak 73'ünde (%59) başarılı sonuç elde edilebildiği görülmüştür (33). Öte yandan perioperatif tanı almış hastalarda çok daha düşük oranda açık cerrahiye geçiş yapıldığı da belirtilmiştir. Laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye geçişin en sık sebepleri olarak Calot üçgenindeki yoğun yapışıklıklar, net olarak ortaya konamayan anatomi ve taşın çıkarılamaması gibi teknik sorunlar belirtilmiştir. Sonuç olarak, bu ve buna benzer başka çalışmalarda Mirizzi sendromunun laparoskopik tedavisinin başarı oranının düşük olması ve bu alandaki diseksiyonun yarattığı tehlike nedeniyle standart bir prosedür olarak tavsiye edilemeyeceği vurgulanmıştır (24, 32, 33).

6. Sonuç

Mirizzi sendromu, olguların yaklaşık 1/3'ünün asemptomatik olarak geliştiği, nonspesifik bir klinik tablo ile prezente olan safra yolu taşlarının nadir bir komplikasyonudur. Belirti ve semptomlar spesifik olmasa da çoğunlukla karın sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, obstrüktif sarılık ile klinik bulgu vermektedir. Erken ve doğru bir teşhis, gelecekteki komplikasyonların yönetimi ve önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Mirizzi PL. Syndrome del conducto hepatico. *J Int Chir.* 1948; 8:731-77.
2. Beltran MA, Csendes A, Cruces KS. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World J Surg.* 2008; 32(10):2237-43.
3. Beltran MA. Mirizzi syndrome: History, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(34):4639-50.
4. Xu XQ, Hong T, Li BL, et al. Mirizzi syndrome: Our experience with 27 cases in PUMC Hospital. *Chin Med Sci J.* 2013; 28:172-7.
5. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, et al. Long-term follow-up after peroral cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones, including Mirizzi syndrome: An analysis of risk factors predicting stone recurrence. *Surg Endosc.* 2011; 25:2179-85.
6. Jung CW, Min BW, Song TJ, et al. Mirizzi syndrome in an anomalous cystic duct: a case report. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:5527-9.
7. Desai DC, Smink RD Jr. Mirizzi syndrome type II: Is laparoscopic cholecystectomy justified? *JSLs.* 1997; 1:237-9.

8. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, et al. Mirizzi's syndrome and cholecystobiliary fistula: A unifying classification. *Br J Surg*. 1989; 76(11):1139-43.
9. Csendes A, Munoz C, Alban M. Sendrome de Mirizzi-Fistula colecistobiliar, una nueva clasificacion. *Rev Chil Cir* 59. 2007; (Suppl):63-4.
10. Hayek T, Kleinhaus U, Hashmonai N, et al. Case Report: Preoperative Diagnosis of Mirizzi Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1988; 296:1,74-5.
11. Rappeport ED: Mirizzi's syndrome-diagnosed preoperatively by MR scanning, *Ugeskr Laeger*. 2002; 165:50-1.
12. Yun EJ, Choi CS, Yoon DY, et al. Combination of magnetic resonance cholangiopancreatography and computed tomography for preoperative diagnosis of the Mirizzi syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2009; 33(4):636-40.
13. Corlette MB, Bismuth H. Biliobiliary fistula: a trap in the surgery of cholelithiasis. *Arch Surg*. 1975; 110:377-83.
14. Lygidakis NJ. Spontaneous internal biliary fistulae: Early surgery for prevention, radical surgery for cure—a report of 75 cases. *Med Chir Dig*. 1981; 10:695-9.
15. Baer HU, Matthews JB, Schweizer WP, et al. Management of the Mirizzi syndrome and the surgical implications of cholecystcholedochal fistula. *Br J Surg*. 1990; 77(7):743-5.
16. Dewar G, Chung SC, Li AK. Operative strategy in Mirizzi syndrome. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171(2):157-9.
17. Yip AW, Ng WS, Suen WS, et al. Type II Mirizzi syndrome: diagnosis by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J R Coll Surg Edinb*. 1992; 37(1):49-50.
18. Hadjis NS, Collier NA, Blumgart LH. Malignant masquerade at the hilum of the liver. *Br J Surg*. 1985; 72(8):659-61.
19. Mishra MC, Vashishtha S, Tandon R. Biliobiliary fistula: preoperative diagnosis and management implications. *Surgery*. 1990; 108(5):835-9.
20. Bagia JS, North L, Hunt DR. Mirizzi syndrome: an extra hazard for laparoscopic surgery. *ANZ J Surg*. 2001; 71(7):394-7.
21. Binnie NR, Nixon SJ, Palmer KR. Mirizzi syndrome managed by endoscopic stenting and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1992; 79(7):647.
22. Chowbey PK, Sharma A, Mann V, et al. The management of Mirizzi syndrome in the laparoscopic era. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000; 10(1):11-4.

23. Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, et al. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg.* 2011; 213(1):114-21.
24. Kwon AH, Inui H. Preoperative diagnosis and efficacy of laparoscopic procedures in the treatment of Mirizzi syndrome, *J Am Coll Surg.* 2007; 204:409–15.
25. Paul MG, Burris DG, McGuire AM, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of Mirizzi's syndrome. *J Laparoendosc Surg.* 1992; 2(4):157-63.
26. Rohatgi A, Singh KK. Mirizzi syndrome: laparoscopic management by subtotal cholecystectomy, *Surg Endosc.* 2006; 20:1477–81.
27. Rust KR, Clancy TV, Warren G, et al. Mirizzi's syndrome: a contraindication to coelioscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg.* 1991; 1(3):133-7.
28. Schäfer M, Schneiter R, Krähenbühl L. Incidence and management of Mirizzi syndrome during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2003; 17(8):1186-92.
29. Silecchia G, Materia A, Bezzi M, et al. Minimally invasive approach in Mirizzi's syndrome. *J Laparoendosc Surg.* 1995; 5(3):151-16.
30. Vezakis A, Davides D, Birbas K, et al. Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000; 10(1):15-8.
31. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc.* 2003; 17(10):1573-8.
32. Zhong H, Gong JP. Mirizzi syndrome: experience in diagnosis and treatment of 25 cases, *Am Surg.* 2012; 78(1):61–65.
33. Antoniou SA, Antoniou GA, Makridis C. Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome: a systematic review. *Surg Endosc.* 2010; 24(1):33-9.
34. Rayapudi K, Gholami P, Olyae M. Mirizzi syndrome with endoscopic ultrasound image. *Case Rep Gastroenterol.* 2013; 7:202-7.
35. Zaliakas J, Munson JL. Complications of gallstones: the Mirizzi syndrome, gallstone ileus, gallstone pancreatitis, complications of “lost” gallstones. *Surg Clin North Am.* 2008; 88:1345-68, x.
36. Palacios-Martínez D, Gutiérrez López M, Gordillo López FJ. Síndrome de Mirizzi, una causa infrecuente de ictericia obstructiva. *Semergen.* 2011; 37:167-9.

BÖLÜM 5

POST KOLESİSTEKTOMİ SENDROMU

Yasin Alper Yıldız

1. Post Kolesistektomi Sendromu Tanımı

Post kolesistektomi sendromu (PKS) kolesistektomi öncesinde görülen semptomların tekrarlaması olarak tanımlanır bu semptomların içerisinde de karın üst kadran ağrısı özellikle sağ üst kadran, dispepsi yer almaktadır bu semptomlarla birlikte sarılık bulunabilir veya bulunmayabilir (1). Yapılan bir çalışmada insidansı %40'a varan seviyede olduğu ve semptomların başlangıç zamanının postoperatif 2. günden 25 yıla kadar olduğu bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada semptomların tekrarlama oranının kadınlarda %43 erkeklerde %28 oranında olduğu bildirilmiştir (3).

2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Post kolesistektomi sendromunun etiolojisinde biliyer veya ekstrabiliyer patolojiler olabilir. Ekstra biliyer patolojiler içerisinde; akut veya kronik pankreatit, pankreatik tümörler, pankreatik divizyum, hepatit, özofageal hastalıklar, peptik ülser hastalığı, mezenterik iskemi, divertikülit, intestinal hastalıklar bulunmaktadır. Hem ekstrabiliyer hem de ekstraintestinal patolojiler olarak; psikiyatrik, nörolojik hastalıklar, koroner arter hastalığı, interkostal nörit bulunmaktadır (4). Vertebral kolon kaynaklı ağrılar diskojenik , faset eklem ilişkili veya sinir kök basısına bağlı olabilir(5). Üst kadran ağrısı alt kostaların interkostal sinirlerinin lezyonları veya kostokondrit kaynaklı olabilir (6).

Organik biliyer patolojiler arasında ise; sistik kanal güdüğünde veya ana safra kanalında kalmış (remnant) taş, cerrahi sırasında safra kanalı yaralanması veya bağlanması ve safra kaçağı erken dönemde semptomlara sebep olan patolojilerdir. Ana safra kanalında rekürren taş, safra kanalı darlığı, taş veya enflamasyon barındıran remnant safra kesesi veya sistik kanal papiller stenoz, bilier diskinezi gibi patolojiler ise geç dönemde semptom veren post kolesistektomi sendromunun etiyolojik sebepleridirler (4). Kolesistektomi sonrası hastaların %5 ile 15 arasındaki oranlarda safra kanalı taşı görülebilir (7).

Karaciğer enzimlerindeki aşırı yükselme ve safra kanalında genişleme saptanması kolesistektomili hastalarda safra kanalı taşı olabileceğini gösterir. Bununla beraber bu bulguların olmaması da safra kanalı taş varlığı için %95 negatif prediktif değere sahiptir (8). Safra kanallarındaki benign darlıklar post kolesistektomi sendromunun nadir sebeplerindedir. Benign darlıklar genellikle operasyon sırasındaki yaralanmalar sebebiyle oluşur (9).

Periampuller bölgenin ve papilla vaterinin tümöral lezyonları postkolesistektomi sendromu semptomlarını taklit edebilir (10). Koledok kisti ana safra kanalı ilişkili kistik dilatasyondur. Üç tipi vardır: Ana safra kanalının segmental kistik dilatasyonu, lateral olarak ortaya çıkan tek koledok divertikülü, (III) ortak safra kanalının duodenal kısmının dilatasyonu (koledokosel). Koledok kisti olan hastaların çoğu asemptomatiktir fakat biliyer kolik, bulantı, kusma, sarılık şikayetleriyle de başvurabilirler. Bazı yayınlarda jukstapapiller divertikülün (JPD) safra ve pankreas kanalı ile ilişkili semptomlara sebep olabileceği bildirilmiştir. Jukstapapiller divertikülü olan hastalarda kolanjit ve koledok taşının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir ancak bu hastalarda safra kesesi taşının aynı şekilde ilişkisi olduğu saptanmamıştır (11). JPD sebebiyle oluşan koledok taşları staz ve enfeksiyon sebebiyle oluşan pigment taşlarıdır (12). Bazı yayınlarda kolesistektomi sonrası 1 cm'den uzun kalan sistik kanal kalıntısının postkolesitektomi sendromuna 'sistik kanal güdüğü sendromuna) sebep olduğu bildirilmiştir (13).

Postkolesistektomi sendromuna sebep olan fonksiyonel ekstrabilyer patolojiler arasındaki hastalıklardan birisi irritable barsak sendromudur (İBS). İBS kolesistektomiden sonra ortaya çıkabilir ve barsak motilitesindeki bozukluk PKS semptomlarına sebep olabilir (14). Kolesistektomiden sonra duodenogastrik reflünün arttığı bildirilmiştir bu da postkolesistektomi sendromu semptomlarıyla karşımıza çıkar (15). Postkolesistektomi sendromlu hastalarda gastroözofageal reflü artabilir. PKS ile alt özofagus sfinkter basıncının azalması ilişkilidir (16).

Postkolesistektomi sendromuna sebep olan fonksiyonel biliyer hastalıklar da mevcuttur. Fonksiyonel biliyer hastalıklardan bir tanesi çok fazla yayın ve çalışma bulunmasına rağmen PKSlu hastaların sadece %1.5- 3'ünde saptanan oddi sfinkter disfonksiyonudur (ODS) (17). SODlu hastalarda sağ üst kadranda ve epigastriumda 3 aydan uzun süre devam eden tekrarlayan karın ağrıları görülmektedir. Ağrı genelde yemekten 10-15 dk sonra başlar, 60 dakikadan uzun sürer ve genelde yağlı ağır yemeklerden sonra görülür (18). Preoperatif belirgin bir risk sınıflandırması yoktur ancak bazı etkenler PKS gelişme

ihtimalini artırabilir. Acil cerrahi PKS gelişme riskini artırır. Kolelitiazisli hastalarda PKS %10-20 gelişir. Preoperatif semptomlar uzadıkça PKS gelişme riski artmaktadır (19).

4. Tanı

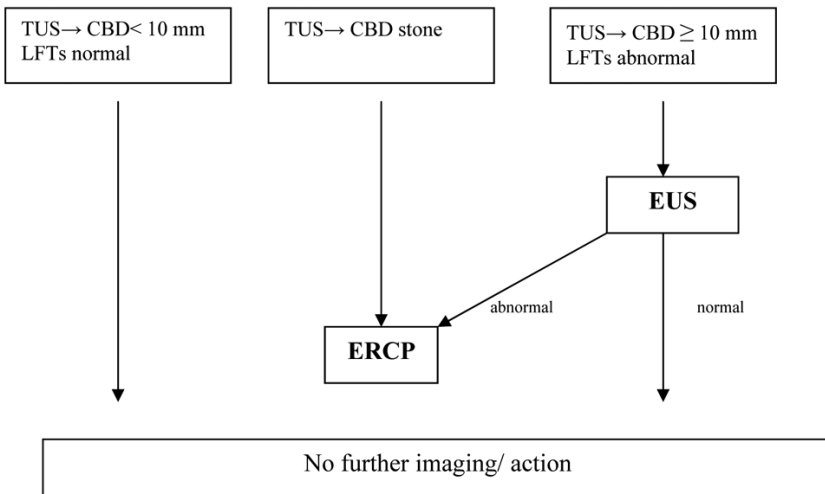
Tam kan sayımı enfeksiyöz etyolojileri araştırmak için, biyokimya; amilaz, lipaz, protorombin zamanı olası pankreatik ve hepatik patolojiler için değerlendirilmelidir. Akciğer filmi mediastinal ve pulmoner patolojileri değerlendirilme için faydalıdır. Ultrason karaciğer pankreas ve diğer batin içi organları değerlendirmek için ucuz, hızlı ve non invaziv bir yöntemdir. Ana safra kanalı 1 cm'e kadar normal kabul edilir ve 1 cm in üzerinde olması, remnant taş, biliyer striktür, ampular stenoz gibi tıkaçıcı lezyonlar açısından tanısız olabilir (20). Bilgisayarlı tomografi karın içerisini değerlendirmede genelde kullanılan çok kullanışlı ve faydalı bir tetkiktir. Hepatobiliyer iminodiasetik asit (HIDA) nükleer görüntüleme yöntemiyle, safra kaçağı gösterilebilir veya stenoz ve diskinezi arasında ayırım yapmak zor olsa da Oddi sfinkter disfonksiyonunun tanımlanmasına yardımcı olabilir (20).

Özofagogastrotomi ampulla vaterinin direkt görülmesini sağlar ve özofagus, mide ve duodenumun patolojilerini saptamaya yardımcı olur. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) PKS tanısında en yararlı tanı aracı olarak kabul edilir, çünkü PKS hastalarının yarısından fazlası biliyer bir etyolojiye sahiptir. ERCP yapılamayan hastalarda perkütan trans hepatik kolanjiografi (PTK) ve MRCP alternatif tanısız yöntemlerdir (20). MRCP safra kanalı taşları ve pataolojilerini göstermede ilk tercih edilecek tanısız yöntemdir bununla beraber ERCP ise bu hastalarda taş ekstraksiyonu, endoskopik sfinkterotomi gibi terapötik işlemler için de kullanılmaktadır (21). ERCP ODS'lu hastaların tanısında çok önemli role sahiptir. SOD için tanısız kolanjiografik kriterler; ana safra kanlının 12 mm'nin üzerinde olması, kontrast drenaj zamanının taş veya organik bir sebep olmadan 45 dakikanın üzerinde olmasıdır (Şekil 1) (22).



Şekil 1. ERCP’ de ODS’ lu hastanın tipik kolanjiyografik görünümü (20)

Filip ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir algoritma oluşturmuşlar. PKS semptomları ile gelen hastaya öncelikle en ucuz ve hızlı tetkik olan transabdominal ultrason yapmışlar eğer burada 10 mm’nin üstünde ana safra kanalı ve taş varsa ERCP önerilmiş. 10 mm’nin altında ana safra kanalı ve karaciğer fonksiyon testleri normal ise ekstra tetkik önerilmemiş. 10 mm’nin üzerinde ana safra kanalı ve bununla birlikte karaciğer fonksiyon testleri anormal ise EUS önerilmiş. EUS normal ise ek tetkik önerilmemiş EUS anormal bulgular var ise ERCP önerilmiş (Şekil 2) (23).



Şekil 2. Post kolesistektomi sendromu tanı algoritması (23)

5.Tedavi

Postkolesistektomi sendromu genelde geçici bir tanıdır araştırma yapıldıkça fonksiyonel ya da organik bir tanı koyulur. Farmakolojik tedavi için İBS olan hastaların tedavisinde hacim artırıcılar, antispazmodikler ve sakinleştiriciler verilebilir. Sadece diyaresi olan hastalarda kolestiramin yardımcı olabilir. Gastroözofageal reflüsü ve gastriti olan hastalarda proton pompa inhibitörleri, histamin -2 blokerleri ve antiasidler semptomların azaltılmasında faydalı olur. Prosedürel yaklaşımda ise yine kesin tanıyı koymak gereklidir (24). ERCP hem tanısal hem terapötik olarak kullanılabilir en önemli tedavi ve tanı yöntemidir. ERCP ile nadiren PKS'nin nedeni belirlenemez bu hastalarda medikal tedavi verilmeli veya gerekli ise tanısal laparotomi/laparoskopi yapılabilir. Eksplorasyon yetersiz olursa hasta sfinkterotomiden fayda görebilir. Remnant sistik kanal taşı veya Mirizzi sendromu sebebiyle gelişen postkolesistektomi sendromlu hastalarda ERCP ile taş ekstraksiyonu yeterli olabilir. Bununla birlikte bazı vakalarda remnant sistik kanalın cerrahi olarak çıkarılması yeniden PKS gelişmesini önlemek için uygulanabilir. (25)

KAYNAKLAR

1. Zhou PH, Liu FL, Yao LQ, Qin XY. Endoscopic diagnosis and treatment of postcholecystectomy
1. syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2:117–20.
2. Yamada T. editor. *Textbook of gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1995, chapter 104.
3. Bodvall B, Overgaard B. Cystic duct remnant after cholecystectomy: incidence studied by cholegraphy in 500 cases, and significance in 103 reoperations. *Ann Surg* 1966; 163:382-90.
4. Schofer JM. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. *J Emerg Med* 2008 Aug 22 [Epub ahead of print].
5. Dreyfuss PH, Dreyer SJ, Herring SA (1995) Lumbar zygapophysial (facet) joint injections. *Spine (Phila Pa 1976)* 20: 2040-2047.
6. Wright JT (1980) Slipping-rib syndrome. *Lancet*, September: 632-633.
7. Zhu JG, Zhang ZT (2015) Laparoscopic remnant cholecystectomy and transcystic common bile duct exploration for gallbladder/cystic duct remnant with stones and choledocholithiasis after cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 25: 7-11.

8. Cotton PB, Chung SC, Davis WZ, Gibson RM, Ransohoff DF, et al. (1994) Issues in cholecystectomy and management of duct stones. *Am J Gastroenterol* 89: S169-176.

9. No authors listed] (1991) A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 324: 1073-1078.

10. Ladas SD, Katsogridakis I, Tassios P, Tastemiroglou T, Vrachliotis T, et al. (1995) Choledochoceles, an overlooked diagnosis: report of 15 cases and review of 56 published reports from 1984 to 1992. *Endoscopy* 27: 233-239.

11. Garlock JH, Hurwitt ES (1951) The cystic duct stump syndrome. *Surgery* 29: 833-841.

12. Glenn F, Whitsell Jc (1961) The surgical treatment of cystic duct remnants. *Surg Gynecol Obstet* 113: 711-719.

13. A. Parmeggiani, R. Alemanno The cystic stump syndrome clinical case histories *Acta Chir Ital*, 41 (5) (1986), pp. 652-657

14. Koussayer T, Ducker TE, Clench MH, Mathias JR (1995) Ampulla of Vater/duodenal wall spasm diagnosed by antroduodenal manometry. *Dig Dis Sci* 40: 1710-1719.

15. Harvey RF, Read AE (1973) Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with the irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1: 1-3.

16. Kurucsai G, Joó I, Fejes R, Székely A, Székely I, et al. (2008) Somatosensory hypersensitivity in the referred pain area in patients with chronic biliary pain and a sphincter of Oddi dysfunction: new aspects of an almost forgotten pathogenetic mechanism. *Am J Gastroenterol* 103: 2717-2725.

17. Varró V, Lonovics J (1989) Sphincter of Oddi dyskinesia: pathology and clinical aspects. In Bianchi Porro G., ed.: *Topics in digestive disease*. New York: Raven Press 357-383.

18. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA (1991) Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 86: 586-590.

19. Russello D, Di Stefano A, Scala R, Favetta A, Emmi S, Guastella T, Latteri F. Does cholecystectomy always resolve biliary disease? *Minerva Chir.* 1997 Dec;52(12):1435-9. [PubMed]

20. Zackria R, Lopez RA. Postcholecystectomy Syndrome. [Updated 2022 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

21. Cotton PB, Chung SC, Davis WZ, Gibson RM, Ransohoff DF, et al. (1994) Issues in cholecystectomy and management of duct stones. *Am J Gastroenterol* 89: S169-176.

22. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA (1991) Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 86: 586-590.

23. Filip et al Postcholecystectomy Syndrome - an Algorithmic Approach *Journal of Gastrointestinal and liver disease* Vol 18 No 1: March 2009 Pages: 67-71

24. Redwan AA. Multidisciplinary approaches for management of postcholecystectomy problems (surgery, endoscopy, and percutaneous approaches). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Dec;19(6):459-69. [PubMed] [Ref list]

25. Phillips MR, Joseph M, Dellon ES, Grimm I, Farrell TM, Rupp CC. Surgical and endoscopic management of remnant cystic duct lithiasis after cholecystectomy--a case series. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jul;18(7):1278-83. [PubMed] [Ref list]

BÖLÜM 6

SAFRA KESESİ KANSERİ VE TEDAVİSİ

Mertcan Akçay

1. Giriş

Safra kesesi kanseri tüm kanser tipleri arasında nadir görülmekle birlikte bir o kadar da mortal seyretmektedir (1). Safra yollarının en sık karşılaşılan malignitesidir ve yaş arttıkça görülme olasılığı artmaktadır (2,3). Dünyada sık görüldüğü coğrafi bölgeler Latin Amerika ve Asya olarak sıralanmaktadır. En sık olarak 25-27/100.000 oranda Şili’de görülmekle birlikte Japonya, İsrail, Polonya, Hindistan sık görülen ülkeler olarak takip etmektedir (4,5). Kadınlarda safra taşı görülme ihtimali daha fazla olması sebebiyle safra kesesi kanseri erkeklerden daha sık gözlenmektedir (6-8). Görüntüleme ve tanı metotlarındaki kısıtlılık sebebiyle geç tespit edilmekte ve agresif ilerlemesi sebebiyle genellikle ölümcül seyretmektedir (9,10).

2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İleri yaş, kadın cinsiyet, obezite, etnik ırk, yaşanan coğrafi konum, safra kese yapısındaki anomali durumları (safra taşı bulunması, porselen kese, polipler, doğumsal safra kistleri, pankreatobilier yol anomalileri), kullanılan ilaçlar (izoniazid, metildopa, östrojen vs.), sigara içimi, geçirilmiş enfeksiyonlar (helikobakter, salmonella vs.) safra kesesi kanserine neden olabilen en sık etmenlerdir (3,11,12). En sık görülen etmen ise safra kesesinde taş olmasıdır (8,13). 3 cm’den büyük taş olması kanser insidansında 10 kat artışa neden olduğu belirtilmektedir (3,14). Kolelitiazis sebebiyle opere edilen hastalarda insidental olarak %0,5-1,5 oranında safra kesesinde postoperatif patoloji sonucunda kanser gözlenmektedir. Yapılan otopsi serilerinde ise bu oran %1-2 olarak gösterilmiştir (3,11).

Porselen safra kesesi, safra kesesinin kronik enflamasyonuna sekonder duvarda kalsiyumun birikmesi ile oluşan bir antite olmakla birlikte oran

olarak değişmekle birlikte yüksek oranda kanser öncülü olarak görülmekte ve tanı konulanlarda kolesistektomi önerilmektedir (15,16). Hızlı progresyon gösteren ve safra kesesinde taşla birlikteliği olan 1 cm'den büyük poliplerin kanser ihtimalini arttırdığı belirtilmektedir (15,17,18). Fakat bazı çalışmalarda da malign karakter gösteren safra kese poliplerinin 1 cm'den küçük olduğunu ve takip sırasında göz ardı edilmemesi gerektiği de belirtilmektedir (19). 1 cm'in altında poliplerde semptom mevcutsa kolesistektomi, eğer yoksa aralıklı ultrason ile 1 cm'e kadar takip edilmesi önerilmektedir (20).

Duodenal duvarın dışında bulunan ve bir sfinkterin bulunmadığı safra ve pankreatik kanalların anormal bir birleşimi olan pankreatik yol anomalilerinde kronik reflü oluşumuna bağlı enflamasyon kanser etyolojisinde yer almaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrasonografi (EUS) ile tanı konulabilmektedir. Bu anomalisi bulunan hastaların %10'unda safra kesesi kanseri görülmekle birlikte genelde Kras mutasyonu ile mevcudiyeti olduğu tariflenmektedir (11,15). Helicobacter, Salmonella, Clonorchis, Opisthorchis enfeksiyonları sonrasında kanser insidansında artış mevcuttur (13,21).

3. Histopatoloji

Adenokarsinom %80-95 oranında histopatolojik olarak en sık prezente olduğu türdür. Safra kese kanseri lokalizasyon olarak fundusta (%60), gövde kısmında (%30) ve boyunda (%10) oranlarında görülmektedir (22). Kanser gelişimi metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanser gibi doku değişiklikleriyle birlikte 5-15 yıllık bir sürede meydana geldiği gösterilmiştir (15,23). Skuamoz hücreli karsinom, adenoskuamoz karsinom, anaplastik karsinom, küçük hücreli karsinom, mezenkimal tümörler, karsinosarkom, karsinoid tümör, lenfoma ve melanomlar da nadir olarak bildirilen tümörler olarak görülebilmektedir (23-25). Safra kesesinin venöz akımı ağırlıklı olarak hepatic venlerden olması, karaciğere invazyonu glisson kapsülü ve yatak kısmı yerleşimli olması sebebiyle olası kanser operasyonlarına karaciğer rezeksiyonu da eklenmesi gerekebilmektedir (23). Çevre lenf nodlarına yayılım ihtimali %54-64, perinöral invazyon ihtimali %25-35 oranlarında olmakla birlikte kötü prognostik faktörlerde sayılmaktadır (26,27).

4. Tanı ve Evreleme

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) kılavuzlarına dayalı safra kesesi kanseri evrelemesinin son hali Tablo 1' de belirtilmekte olup önceki edisyona

göre yerleşimden ziyade nodal tutulum sayısı değişmiş ve en az 6 adet lenf nodu örnekleme yapılması önerilmiştir (28). Ayrıca diğer değişen kısım olan T2 evresindeki ayrıma bakılacak olursa Shindoh ve ark.'nın çalışmasının bulgularına dayanarak, hepatik taraf lokalizasyonunun daha kötü bir prognoza yol açtığı bildirildiği düşünüldüğünde, T2 evresi artık T2a (peritoneal taraf tümör yeri) veya T2b (hepatik taraf tümör yeri) olarak alt gruplara ayrılmıştır. T2b hastalarına kıyasla T2a'da daha yüksek 5 yıllık ortalama sağ kalım ortaya çıkarmaktadır (%75,5'e karşı %48,2) (29).

Tanı yöntemleri olarak ultrasonografi (USG), endosonografi (EUS), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ön planda kullanılan tetkiklerdir. EUS, t evrelemesinde, retropankreatik-paraaortik lenf nod görüntülenmesinde ve biyopsi yapılmasına imkan vermesi ile önemlidir (30). BT lenf nod görüntülenmesinde yüksek duyarlılığa sahip, tümör invazyon derinliği ve çevre organ yayılımını göstermede etkilidir (31). Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) rutinde evreleme ve tanıda kullanılmamaktadır. Karaciğer yatağında rezidüel tümör ve okült metastatik odak varlığı için kullanılabilir (32).

Tablo 1. AJCC 8. Edisyon Safra Kесе Kanserі Evrelemesi

| |
|--|
| T- Primer Tümör |
| Tx - Değerlendirilemeyen primer tümör T0 - Primer tümör kanıtı yok Tis - Karsinoma insitu T1a - Lamina propriayı tutan tümör T1b - Kas tabakasını tutan tümör T2a - Tümör peritoneal tarafta perimuskuler konnektif dokuya ulaşmış T2b - Tümör hepatik yüzeyde perimuskuler konnektif dokuya ulaşmış T3 - Tümör serozayı aşmış ve/veya karaciğer invazyonu veya komşu organ invazyonu göstermiş T4 - Tümör hepatik arter veya ana portal veni tutmuş veya 2 ya da daha çok ekstrahepatik organ-yapıyı tutmuş |
| N- Bölgesel Lenf Nodu |
| Nx - Bölgesel lenf nodu değerlendirilemeyen durumlar N0 - Bölgesel lenf nod metastazı yok N1 - 1-3 adet bölgesel lenf nod metastazı N2 - 4'ten fazla bölgesel lenf nod metastazı |
| M- Uzak Metastaz |
| MX - Değerlendirilemeyen uzak metastaz M0 - Uzak metastaz yok M1 - Uzak metastaz varlığı |
| Tümör Evreleme |
| Evre 0 - Tis N0 M0 Evre 1 - T1 N0 M0 Evre 2A - T2a N0 M0 Evre 2B - T2b N0 M0 Evre 3A - T3 N0 M0 Evre 3B - T1-3 N1 M0 Evre 4A - T4 N0-1 M0 Evre 4B - Herhangi T evresi N2 M0 Herhangi T evresi Herhangi N M1 |

5. Tedavi

Küratif olarak yapılabilecek tek tedavi cerrahidir. Sağ kalım R0 rezeksiyonla alakalıdır. Rezeksiyon kararı tümörün invazyon derinliği (T)

ve lenf nodu tutulumuna göre (N) verilir. Hastaların yaklaşık 2/3'ü inoperabl evrede fark edilir. Tüm evreler düşünüldüğünde ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %5'tir. Radikal kolesistektomi, ilk kez 1954'te Glenn ve Hays tarafından önerildi; burada içinde hepatoduodenal ligamenti içeren bir kısım karaciğer dokusu (segment 5) ve lenfatik doku bulunan safra kesesi yatağı en blok olarak eksize edildi. 1982'de önerilen genişletilmiş radikal kolesistektomide ise; hepatoduodenal ligament içindeki, pankreasın posterosuperior başının, portal ven ve ortak hepatik arterin çevresindeki lenfatik dokunun diseksiyonuyla safra kesesi, karaciğer dokusu (segment 4-5) ve ekstrahepatik safra kanalı ile birlikte en-blok çıkarılmasıyla farklılık gösterir (33).

T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım genişletilmiş kolesistektomi ile %100'e yakınken, basit kolesistektomi ile bu oran %60 civarındadır. T2 tümörlerde sağkalım oranını etkileyen lenf nodu tutulumudur. Definitif ameliyat sonrası sağkalım %60-100 iken diğer durumlarda bu oran %10- 22 arasındadır. T3 tümörlerde %15-63 arasında 5 yıllık sağkalım bildirilirken, T4 tümörlerde bu oran %7-25 arasındadır (34).

Kolesistektomi piyesinde insidental olarak tümör saptanan (peroperatif ya da postoperatif patoloji değerlendirmesinde) hastalarda ameliyatın laporoskopik bitirilmesi halinde port yerinde metastaz oranı %9, peroperatif safra kesesinin perforasyonu durumunda metastaz oranı %40 olarak gözlenmiştir. Port yeri metastazı ortalama 180 gün içinde gelişir ve kötü prognostik bir faktördür. (%77'si peritonitis karsinomatoza ile ortaya çıkar ve port yeri eksizyonu önerilir.) Sistik güdükte tümör devamlılığı olması, T1a üzerindeki T evrelerinde ek cerrahi girişimi gerektirir. T1b tümörlerde ek cerrahi girişim tartışmalıdır. Bu grup tümörlerde rezidü tümör kalma olasılığı düşük olmakla birlikte lenf nodu metastazı oranının %16 olduğu, beraberinde lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varsa bu oranın %50'i aştığı bildirilmiştir. Bu nedenler ile T1b tümörlerde lokal kontrol sağlamak amacı ile ek cerrahi girişim gereği genellikle kabul görmektedir (35,36).

T1a tümörlerde basit kolesistektominin yeterli olduğu ve laporoskopik olarak yapılabileceği tariflenmektedir. Peroperatif safra kesesi perforasyonu gözlenmediyse port yeri eksizyonu gerekli değildir. Sistik kanal marjına prognostik olarak en önemli faktör olduğu için dikkat edilmelidir. Nüks oranı %1,1 olmakla birlikte en sık ana safra kanalında gözlenmesi sebebiyle gereklilik halinde ekstrahepatik safra yolu eksizyonu önerilmektedir. Lenf noduna yayılım düşük oranda olması sebebiyle rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (37-40)

T1b tümörlerde basit kolesistektomi ile tedavi edilen hastaların %30-60'ına kadar rekürrens gözlenmiştir. Bu yüzden kolesistektomi+lenf nodu diseksiyonu veya radikal kolesistektomi önerilmektedir. Hastaların %20'si nodal ve %28'i lenfovasküler hastalığa sahiptir. Bu nedenle, bazı yazarlar, segment IVb ve V rezeksiyonu ve / veya duktus sistikus, ana hepatik kanal, portal ven ve hepatik arter çevresinde bulunan lenf nodlarının diseksiyonu ile safra kesesi yatağının kama rezeksiyonunu içeren genişletilmiş kolesistektomiyi önermektedir (38).

T2 hastalıkta basit kolesistektomi 5 yıllık sağ kalım oranı düşük olması sebebiyle yetersiz olarak gözlenmiştir. Safra kesesi yatağının (veya segment IVb-V) kama rezeksiyonu ile radikal kolesistektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu gereklidir. Lenf nodu metastazı oranı %19-62'dir (38,41,42). T3 hastalıkta cerrahi rezeksiyon yalnızca küratif bir R0 rezeksiyon potansiyeli olduğunda önerilir. Bitişik duodenum, mide veya kolona doğrudan invazyonu olan T3 tümörlerde, cerrahi rezeksiyon endikedir. T4 tümörleri tipik olarak çıkarılamaz ve palyasyon endikedir (38).

Metastatik hastalık, ana portal ven veya hepatik arter tutulumu, karaciğerin her iki lobunun portal ven veya hepatik arter dallarının tutulumu, ipsilateral hepatik arter ve kontralateral portal venin eş zamanlı tutulumu, hepatik kanallar oluşturmak için segmental safra kanallarının birleşme seviyesi ve her biri karaciğerin her iki lobunda 2'den fazla segmentin bitişik tutulumu rezeke edilememesi kriterleri olarak gözlenmektedir (43). Hepatektomi ve pankreatikoduodenektomi kombinasyonu, genellikle doğrudan duodenal veya pankreas invazyonu ve peripankreatik lenf nodu tutulumu olduğunda endikedir. (Sağ kalım kötü, agresif cerrahi önerilmemektedir) (44).

Hastalarda önerilen bir neoadjuvan protokolü mevcut değildir. Adjuvan kemoterapi önerilmekte fakat sağ kalıma etkisi sınırlı olarak gözlenmektedir (45). Mayo klinikte yapılan 20 yıl içerisinde R0 rezeksiyon yapılan 73 hastanın dahil edildiği çalışmada kemoterapi+cerrahi grubu ile sadece cerrahi yapılan grup arasında sağ kalımların benzer olduğu izlenmiştir (46). Lokal ileri olarak tariflenen T1b-T3 arasındaki tümörlerde genelde adjuvan kemoterapi olarak gemsitabin ya da fluoropirimidin grubu (5-Fluorourasil ya da kapesitabin) ajanlar platin grubu (sisplatin ya da oksaliplatin) ile kombine edilerek verilmektedir (47). Sharma ve arkadaşlarının 2010 yılında 81 anrezektabl safra kesesi tümöre sahip hastayı destek tedavisi, fluorourasil ve folinik asit tedavisi, gemsitabin ve oksaliplatin tedavisi verilecek şekilde 3 gruba ayırmış ve sırasıyla ortalama toplam sağ kalım 4,5-4,6-9,5 ay olarak bulunmuştur. Sarılık semptomları olan hastalarda perkutan ya da endoskopik bilier drenaj sağlanmıştır (48).

KAYNAKLAR

1. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol*. 2019 Aug; 8(4):31.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistic, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71-96.
3. C. H. E. Lai and W. Y. Lau. Gallbladder cancer—a comprehensive review. *Surgeon*, vol. 6, no. 2, pp. 101–110, 2008.
4. Arroyo GF, Gentile A, Parada LA. Gallbladder cancer: South American experience. *Chin Clin Oncol* 2016; 5:677
5. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer* 2010; 127: 2446–2454.
6. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancer: an update. *Ann Oncol* 2009; 20(1):146-59.
7. Emre A. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi. Uzun MA, editör. *Safra Kesesi Kanseri*. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2009. p.641-51.
8. Pehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:9299-42.
9. A. X. Zhu, T. S. Hong, A. F. Hezel, and D. A. Kooby. Current management of gallbladder carcinoma. *The Oncologist*, vol. 15, no. 2, pp. 168–181, 2010.
10. U. Dutta. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 27, no. 4, pp. 642–653, 2012.
11. S. P. Kaushik, Current perspectives in gallbladder carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 8, pp. 848–854, 2001.
12. T. Rustagi and C. A. Dasanu. Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, vol. 43, no. 2, pp. 137–147, 2012.
13. G. Miller and W. R. Jarnagin, Gallbladder carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 34, no. 3, pp. 306–312, 2008.
14. Deihl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA*, 1983;250(17):2323-6.
15. R. Hundal and E. A. Shaffer, Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*, vol. 6, no. 1, pp. 99–109, 2014.
16. Wong MS, Weissglas IS. Gallbladder wall classification and gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2013; 216(6):1223-4.
17. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am* 2014;94(2):343-60.

18. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127(6): 622-7.

19. A. Maydeo and V. Dhir. The gallbladder polyp conundrum: a riddler on the wall. *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 78, no. 3, pp. 494–495, 2013.

20. R. Wiles, M. Varadpande, S. Muly, and J. Webb. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps—systematic review of evidence. *Surgeon*, vol. 12, no. 4, pp. 221–226, 2014.

21. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994; 343(8889):83-4.

22. K. S. Lim, C. C. Peters, A. Kow, and C. H. Tan, The varying faces of gall bladder carcinoma: pictorial essay. *Acta Radiologica*, vol. 53, no. 5, pp. 494–500, 2012.

23. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196(2):252-64.

24. Akıncı, O., Turgut, B. C., Üner, M. B. & Ergün, S. Nadir Bir Olgu: Safra Kesesinin Taşlı Yüzük Hücreli Karsinomu. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi* 2019, 2 (4), 163-166.

25. Zobacı E., Zorlu M., Coşkun F., Yastı A. OLGU SUNUMU: SAFRA KESESİ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU. *Bozok Tıp Dergisi*. 2014; 4(3): 76-79.

26. Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16(1):221-32.

27. Misra NC, Guleria S. Management of gallbladder cancer found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol* 2006; 93(8):690-8.

28. Zhu AX, Pawlik TM, Kooby DA, et al. Gallbladder. In: Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago, IL: Springer, 2017.

29. Shindoh, J.; de Aretxabala, X.; Aloia, T.A.; Roa, J.C.; Roa, I.; Zimmitti, G.; Javle, M.; Conrad, C.; Maru, D.M.; Aoki, T.; et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: An international multicenter study. *Ann. Surg.* 2015, 261, 733–739

30. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(5):659-63.

31. Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T, Hatakeyama K. Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1996; 21(3):195-201.

32. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39(2):331-42, x.

33. J. Sakata, Y. Shirai, T. Wakai, Y. Ajioka, and K. Hatakeyama. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 7, pp. 1831–1840, 2010.

34. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and uncertain future. *Surg Oncol* 2012; 21(4): e183-91.

35. Chan KM, Yeh TS, Yu MC, Jan YY, Hwang TL, Chen MF. Gallbladder carcinoma with biliary invasion: clinical analysis of the differences from nonbiliary invasion. *World J Surg* 2005; 29(1):72-5.

36. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(1):4-10.

37. Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim IG, Nah YW, Ryu DH, Park JS, Yoon MH, Cho JY, Hong TH, Hwang DW, Choi DW. Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci*. 2014 Oct; 29(10):1333-40.

38. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *J Oncol*. 2015; 2015:967472.

39. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr; 16(4):806-16.

40. Hari DM, Howard JH, Leung AM, Chui CG, Sim MS, Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate? *HPB (Oxford)*. 2013 Jan; 15(1):40-8.

41. Wright BE, Lee CC, Iddings DM, Kavanagh M, Bilchik AJ. Management of T2 gallbladder cancer: are practice patterns consistent with national recommendations? *Am J Surg*. 2007 Dec; 194(6):820-5; discussion 825-6.

42. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, Iyer R, Javle M, Chu Q, Kuvshinoff B. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb; 14(2):833-40.

43. G. Miller and W. R. Jarnagin, Gallbladder carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 34, no. 3, pp. 306–312, 2008.

44. J. Sakata, Y. Shirai, T. Wakai, Y. Ajioka, and K. Hatakeyama. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 7, pp. 1831–1840, 2010.

45. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8; 362(14):1273-81.

46. Gold DG, Miller RC, Haddock MG, Gunderson LL, Quevedo F, Donohue JH, Bhatia S, Nagorney DM. Adjuvant therapy for gallbladder carcinoma: the Mayo Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1; 75(1):150-5.

47. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008; 98(7):485-9.

48. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, Raina V, Shukla NK, Thulkar S, Garg P, Chaudhary SP. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20; 28(30):4581-6.

BÖLÜM 7

PANKREAS HASTALIKLARI VE ENZİMLER

Mehmet Akif Bildirici

Pankreas endokrin ve ekzokrin bir bez olarak çalışan bir organdır. Endokrin fonksiyonunu insülin, glukagon, somatostatin ve gastrin gibi hormonları salgılayarak yerine getirir. Ekzokrin olarak ise başta amilaz, lipaz ve tripsin olmak üzere sindirim enzimlerini sentezler. Pankreas hastalıklarında bu hormon ve enzim düzeyleri değerlendirilir ve rutin laboratuvarında serum/plazma ve idrarda amilaz, serum/plazma lipaz, amilaz klerensi ve gastrin tetkikleri başlıca yapılan tahlillerdir (1,2).

1. Amilaz

Amilaz polisakkaritlerin α -1,4 glikozidik bağlarını hidroliz etmekle görevli bir enzimdir. Molekül ağırlığı küçük olduğundan böbrek glomerüllerinden süzülerek idrara geçebilmektedir; idrarda var olan tek serum/plazma enzimi olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı yetişkin bireylerde referans metotla yapılan ölçümlerde serum amilaz referans aralığı 31-107 IU/L olmaktadır (3).

Karbohidrat sindiriminde görevli bir enzim olan amilazın, pankreas hastalıklarında oldukça önemli tanı ve takip değeri vardır. Akut pankreatit olgularında serum/plazma düzeyi 5-8 saat içinde hızlıca yükselmektedir ve 3-4 günde referans aralık seviyelerine düşmektedir. Amilaz seviyesi ile pankreatit şiddeti arasında korelasyon mevcut değildir. Akut pankreatit için referans aralık üst sınırının 4 kat ve üzerindeki artışlar anlamlı kabul edilmektedir. Akut pankreatitte amilaz düzeyi 1000 IU/L'nin üzerlerine çıkabilmektedir. Prognozu hafif olan akut ödematöz pankreatitte amilaz seviyesi 3-5 günde referans aralığa döner. Psödokist veya nekroz olduğu durumlarda amilaz yüksekliği kalıcı hale gelebilmektedir. Serum/plazma amilaz yükselmesinden birkaç saat sonra idrar amilazı da yükselmektedir. Pankreatit hastalarında amilaz klerens oranına da bakılabilir. Bu oran aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır (2,4).

Amilaz klerensi/kreatinin klerensi: (idrara amilaz/serum amilaz) x (serum kreatinin/idrar kreatinin) x 100

Amilaz/kreatinin klerens oranı normalde %1-4 aralığında olup pankreatitte %7-15 arasında bulunur. Akut pankreatitte bu oran normalin 3 katına çıkar ve yükseklik uzun süre devam eder. Amilaz klerens oranı böbrek yetmezliği, ketoasidoz, yanık ve duodenal perforasyon gibi durumlarda da yükseklebilmektedir (2).

Amilaz düzeyi gebelik, kronik pankreatit, kalp yetmezliği, kemik kırıkları ve gastrointestinal sistem kanseri olan bireylerde düşük bulunabilir. Amilaz pankreas kanseri için marker olarak kullanılmamaktadır; ancak ileri evrelerde yükselmektedir. Tükrük bezi enfeksiyonları, peptik ülser, kolesistit, böbrek yetmezliği ve gastrik rezeksiyon operasyonları sonrası serum/plazma amilaz düzeyleri artar. Akciğer ve over kanserlerinde çok fazla yüksek olabilir (2,4).

Parasentez mayiinde yüksek amilaz düzeyleriyle karşılaşılabılır. Bu durumda pankreatit, psödokist, pankreatik kanal hasarı, pankreas kanseri ve amilaz sentezleyen batın içi tümörler akla gelmelidir (2).

1.1. Makroamilaz

Popülasyonun %1'inde görülen makroamilaz, amilaz yüksekliğidir. Serum/plazma amilaz düzeyi referans aralık üst sınırının 2-8 katı kadar yüksek bulunabilir. Bireyin amilaz yüksekliğini açıklayacak bir kliniği yoktur. Makroamilaz, tükrük bezi kaynaklı amilazın (S-tip) immünoglobulinlerle (IgG ve IgA) yaptığı kompleksler nedeniyle meydana gelmektedir. Bu kompleksler molekül ağırlıkları büyük oldukları için böbrekten glomerüler filtrasyona uğrayamazlar ve plazmada konsantrasyonları artar. Dolayısıyla amilaz tayininde hatalı yüksek sonuçlar alınmasına neden olurlar. Makroamilaz olgularında amilaz düzeyleri yüksekken, amilaz/kreatinin klerens oranı düşük bulunmaktadır (5).

2. Lipaz

Lipazlar triaçilgliserollerini hidrolize eden enzimlerdir. Diğer dokularda da bulunmakla birlikte serum lipaz düzeyinin büyük bölümü pankreas kaynaklıdır. Lipaz oldukça küçük bir molekül olduğu için böbrek glomerüllerinden süzülür, ancak tübülüslerden reabsorbe olduğu için normalde idrarda bulunması beklenmez. Sağlıklı yetişkin bireylerde referans metotla yapılan ölçümlerde serum lipaz düzeyi < 38 IU/L olmaktadır (2,3).

Serum/plazma lipaz akut pankreatitte amilaz yüksekliğine eşlik eder ve tanıda kullanılmaktadır. Lipaz 4-8 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve

7-10 gün yüksek kalır. Akut pankreatitte lipazın sensitivitesi %85-100 arasındadır ve amilazdan daha spesifik bir tetkiktir. Akut pankreatitin dışlanabilmesi için amilaz ve lipaz birlikte değerlendirilmelidir. Lipaz pankreatitte amilazdan daha önce yükselmeye başlar ve daha uzun süre yüksek kalmaktadır. Lipaz seviyesi ile pankreatit şiddeti arasında korelasyon mevcut değildir (2,4).

Lipaz düzeyi kronik pankreatit, pankreatik kanal hasarı, alkolizm, karaciğer ve böbrek hastalıkları, kolesistit, intestinal obstrüksiyon ve diyabetik ketoasidozda da yükselmektedir (4).

3. Gastrin

Gastrin midenin pariyetal hücrelerinden asit salgısını ve esas hücrelerden intrinsik faktör ve pepsinojen salgısını uyaran bir hormondur. Pankreastan bikarbonat sıvısı, duodenum/jejunumdan sekretin ve safranin salgılanmasını da düzenler. Peptik ülser tedavisi alan hastalarda asit baskılanmasına sekonder gastrin düzeyi yükselmektedir. Gastrinomalar mide asit sekresyonunun arttığı Zollinger-Ellison sendromuna neden olmaktadır ve genellikle pankreas içerisinde bulunurlar. Bu hastalarda genellikle peptik ülser meydana gelmektedir. Bazı gastrinoma vakalarında duodenuma geçen asit içeriğinden dolayı şiddetli ishaller görülebilir; ayrıca asitin pankreatik lipazı parçalaması steatore görülmesine sebep olabilir. Gastrin analizi için hastanın 12 saat açlık sonrası kan vermesi gerekmektedir ve gastrin yarı ömrü kısa olduğu için alınan örneğin analizi hızlıca gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı bireylerde 100 ng/L'ye kadar normal kabul edilirken gastrinoma için 1000 ng/L üzeri değerler tanısaldır (2,4,6).

Mide ülserleri, renal yetmezlik, pernisiyöz anemi, hiperparatiroidizm, vagotomi ve pilor stenozu olan bireylerde gastrin düzeyi yükselebilmektedir (4).

4. Tripsin

Tripsin serin proteaz grubu bir enzim olup proenzim halinde (Tripsinojen) pankreas asiner hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Tripsinojen I ve II olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Normalde I formu II'den 2-4 kat daha fazla salgılanır. Pankreas patolojilerinde bu oran tersine dönebilir. Tripsinojen duodenumda enterokinaz veya mevcut tripsinler ile N-terminal kısmından peptit ayrılmasıyla aktif tripsine çevrilmektedir. Bu ayrılan küçük peptit bölümüne tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) denmektedir. İdrarda TAP analizi akut pankreatitin şiddeti ve prognozu hakkında önemli bilgi verir (2,3,6).

Tripsin pankreasın ekzokrin fonksiyonunun, kronik pankreas ve fibrokistik hastalıkların değerlendirilmesi için oldukça önem arz etmektedir. Pediatrik

bireylerde görülen kistik hastalıklarda tripsinojen salınımı bozulabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde tripsinojen I düzeyi artarken, diyabet hastalarında ise azalmaktadır (2).

Akut pankreatitte amilaz ile birlikte serum/plazma tripsinojen I düzeyi artarak, 2-400 katına kadar yükselebilir. Tripsinojen II düzeyi tripsinojen I aktivitesinden yaklaşık 10 kat daha fazla yükselir. İdrarda tripsinojen II tayininin akut pankreatit tanısında sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksektir (2).

Kistik fibrozis özellikle akciğerler ve sindirim sisteminin etkilendiği genetik bir patolojidir ve yoğun mukus üretiminden dolayı pankreas kanalları tıkanmaktadır. Buna bağlı olarak tripsinojen transportu bozulur ve pankreatik malabsorbsiyona neden olur. Kistik fibrozisi olan yenidoğanlarda immünreaktif tripsin I düzeyi artmaktadır (2).

5. Kimotripsin

Kimotripsin aromatik aminoasitlerin (fenilalanin, lösin, tirozin, triptofan) meydana getirdiği peptit bağlarını parçalayan hidrolaz grubu bir pankreas enzimidir. Tripsin gibi serin proteaz grubu bir enzimdir. Kimotripsin enzim düzeyi akut pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri ve böbrek yetmezliğinde yükselmektedir (2).

6. Elastaz

Pankreasın asiner hücrelerinde sentezlenen elastaz I enziminin tayini, pankreas ekzokrin yetmezliğinin tanısında sensitif ve invaziv olmayan bir metot olarak önemlidir. Kronik pankreas yetmezliği tanısında fekal elastaz tayini oldukça duyarlıdır. Fekal elastaz referans aralık alt sınırı 200 pg/g gaita olarak belirlenmiştir (2).

7. Sekretin-Kolesistokinin

Sekretin ve kolesistokinin duodenum ve jejunumdan salgılanan hormonlardır. Sekretin pankreatik bikarbonat sekresyonunu uyarırken; kolesistokinin pankreastan sindirim enzimlerinin salgılanmasını uarmaktadır. Sekretin-kolesistokinin stimülasyon testi pankreas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmektedir. Hastaya endoskopi eşliğinde önce sekretin sonra kolesistokinin ile stimülasyon testi yapılır. Duodenum ikinci bölümünden pankreatik sıvı toplanır ve bikarbonat seviyesi ve enzim miktarları ölçülür. Özellikle pankreas asiner hücre hasarında enzim salgısında önemli düzeyde azalma mevcuttur (2,7).

8. Pankreas Hormonları

Pankreasın endokrin fonksiyonlarını langerhans adacıklarından sentezlenen hormonlar yerine getirmektedir. Bu adacık hücrelerinden insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit hormonları sentezlenmektedir. İnsülin ve glukagon hormonlarının temel görevi karbohidrat metabolizmasının regülasyonunu sağlamaktır. İnsülin üretim eksikliği ya da olmaması veya etkisinin azalmasına bağlı olarak diyabetes mellitus ortaya çıkmaktadır. Somatostatin ilk defa hipotalamustan izole edildiği ve büyüme hormonunun sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle bu adı almıştır. Somatostatin pankreasta ise insülin ve glukagon salgılarını parakrin olarak inhibe eder. Pankreatik polipeptit pankreasın ekzokrin sekresyonları üzerine bifazik etkilidir; önce enzim, su ve elektrolit salgılarını uyarır sonra inhibe eder (2,8,9).

9. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunun ve/veya etkilerinin yetersiz (insülin direnci) olmasından ötürü hipergliseminin geliştiği yaygın bir metabolik hastalıktır. İki majör formu tip 1 ve tip 2 olarak isimlendirilmektedir. Dünyadaki diyabet prevalansının yaklaşık 380 milyon olduğu düşünülmektedir. Diyabetli birçok hasta görme kaybı, böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, periferik vasküler hastalık ve inme dahil olmak üzere çok ciddi komplikasyonlar geliştirir (10).

Şüpheli ya da diyabetle ilişkili semptom varlığında açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu, 75 g oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz seviyesi ve/veya HbA1c analizi yapılarak diyabetes mellitus tanısı konulabilir (Tablo 1). Bu dört tanı kriterinden herhangi birisi diyabetes mellitus tanısı için yeterlidir (11).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

| | Aşık DM |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| APG (≥8 st açlıkta) | ≥126 mg/dL |
| OGTT 2.st PG (75 g glukoz) | ≥200 mg/dL |
| Rastgele PG | ≥200 mg/dL + Diyabet semptomları |
| HbA1c | ≥%6.5 (≥48 mol/mol) |

DM: Diabetes Mellitus, **APG:** Açlık Plazma Glukozu, **2.st PG:** 2.saat Plazma Glukozu
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, **HbA1c:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c

Tip 1 ve tip 2 DM, diyabet hastalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. Diğer nadir görülen diyabet tipleri Tablo 2' de verilmiştir. Diyabet hastalarında klasik olarak poliüri, polidipsi, polifaji/iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri semptomları görülebilmektedir. Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı/tekrarlayan enfeksiyonlar ve kaşıntı da nadir semptomlardandır (11).

| Tablo 2. Diabetes Mellitus Sınıflandırması | |
|---|--|
| I. Tip 1 DM | |
| A. Otoimmün | |
| B. İdiyopatik | |
| II. Tip 2 DM | |
| III. Diğer spesifik tipler | |
| A. Genetik β hücre fonksiyon defekti | |
| B. Genetik insülin etki bozuklukları | |
| C. Pankreas ekzokrin hastalıkları | |
| D. Endokrinopatiler | |
| E. İlaç ve kimyasallar | |
| F. Enfeksiyonlar | |
| G. Yaygın olmayan otoimmün formlar | |
| H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar | |
| IV. Gestasyonel DM | |

Tip 1 DM diyabet hastalarının %5-10 kadarını oluşturur ve mutlak insülin yetersizliği mevcuttur. %90 otoimmün ve %10 idiyopatik pankreas β hücre hasarı söz konusudur. Genellikle 30 yaş öncesi başlar ve klasik diyabet semptomları aniden ortaya çıkmaktadır. Hastalar genellikle zayıf veya normal kiloludurlar. Tip 1 DM hastaları diyabetik ketoasidoza daha yatkındırlar. Bu hastalarda Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), vitiligo, pernisiyöz anemi ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (11).

Tip 2 DM diyabet hastalarının %90-95 kadarını oluşturur. İnsülin direnci (hücre-reseptör defekti), insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir. Genellikle 30 yaş sonrası başlamaktadır; ancak obezitenin artmasıyla özellikle son 10-15 yıldır çocukluk ve adölesan dönemde de artmaya başlamıştır. Genetik yatkınlık oldukça güçlüdür, ailede DM sıklığı arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski ve erken

yaşlarda görülmesi artar. Hastalar genellikle fazla kilolu veya obezdirler. Hastalığın başlangıcı genellikle sinsi olup çoğu hastanın başlangıçta bir semptomu bulunmaz. Hastalar el ve ayaklarda karıncalanma-uyuşma, ayak ağrıları, bulanık görme, inatçı/tekrarlayan enfeksiyonlar ve yara iyileşmesinde gecikme gibi nadir semptomlarla başvurabilirler. Hastalığın erken dönemlerinde insülin rezervleri yeterli olduğu için ketoasidoz pek görülmez. Fakat uzun süreli hiperglisemik dönem ve hastalığın ileri dönemlerinde diyabetik ketoasidoz görülebilmektedir (11).

Çeşitli ekzokrin pankreas patolojilerinde tip 3c diyabet gelişmektedir. Tip 3c diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreas kanserleri, kistik fibrozis, hemokromatoz ve geçirilmiş pankreas operasyonlarıdır. Tanıda fekal elastaz tayini en duyarlı ve spesifik pankreas fonksiyon tetkikidir (11).

Gestasyonel DM; obezite ve tip 2 DM görülme sıklığının artmasına bağlı olarak doğurganlık dönemindeki kadınlarda tip 2 DM tanısı ve gebeliğin erken dönemlerinde tanı almamış tip 2 DM olan gebelerin sayısı da artmaktadır. Bu nedenlerle gebelik öncesi taranmamış kadınlarda, gebeliğin 15.haftasından önce açlık plazma glukozu veya HbA1c bakılarak pregestasyonel DM varlığı değerlendirilmelidir. Bu taramada herhangi bir patoloji bulunmayan kadınlarda gebeliğin 24-28. haftalarında OGTT ile gestasyonel DM taraması yapılmalıdır. Genetik yatkınlık ve gebeliğe bağlı insülin direnci nedeniyle gelişmektedir. Doğumla birlikte genellikle düzelir; ancak sonraki gebeliklerde tekrar görülür. Gestasyonel DM görülmesi, genellikle altta yatan bir beta hücre disfonksiyonunun habercisidir ve uzun vadede tip 2 DM görülmesi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. Bakan E: Tanıda Laboratuvar (Biyokimya-Hematoloji), Aktif Yayınevi, Genişletilmiş 2. Baskı.2015.
2. Konukoğlu D: Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri.2016.
3. Aras K, Erşen G. Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, 1998. p. 119-210.
4. Bluth M, Hardin RE, Tenner S, Zenilman GA. Laboratory diagnosis of gastrointestinal and pancreatic disorders. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: editors: McPherson RA. Pincus MR. Saunders, 2007. p.279-97.

5. Turhan T. Tıbbi Laboratuvarında Doğru Sonuç. Ankara, Palme Yayıncılık, 2015.

6. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler. (Çev.Ed.) Aslan D. 5.Baskı; İstanbul, Palme Yayıncılık,2005.

7. Miller LJ.Gastrointestinal hormones and receptors. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. Wiley-Blackwell;2009:56-85.

8. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA: Harper's Illustrated Biochemistry 31th ed. McGraw Hill Education.2018.

9. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Saunders; 2008.

10. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 6th ed. Elsevier.2018.

11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022.

BÖLÜM 8

PEDİYATRİK KONSTİPASYONUN TANI VE TEDAVİSİ

Olgaç Fazlı

1. Giriş

Kabızlık çocukluk çağında sık görülür, tanı için kullanılan kriterlere bağlı olarak çocuk popülasyonunun yaklaşık %5 ila %30' unda konstipasyon tanısı konulmaktadır. Semptomlar hastaların üçte birinden fazlasında kronikleşir ve kabızlık ikinci basamak sağlık hizmetlerine sevkini yaygın bir nedendir. Toplumun bu hastalığı dile getirmekten kaçınması nedeniyle morbidite eksik bildirilmiş olabilmektedir (1).

Kabızlığın kesin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak katkıda bulunabilecek faktörler arasında ağrı, ateş, dehidratasyon, diyet ve sıvı alımı, psikolojik sorunlar, tuvalet eğitimi, ilaçlar ve ailede kabızlık öyküsü sayılabilir. Anatomik veya fizyolojik anormallikler ile açıklanamayan kabızlık 'idiyopatik' olarak adlandırılır (2).

Pek çok insan kabızlığın belirtilerini ve semptomlarını tanımaz ve çok azı çamaşırın lekelenmesinin varlığını kabızlıkla ilişkilendirir. Çocukluk çağındaki idiyopatik kabızlığın belirti ve semptomları arasında seyrek bağırsak aktivitesi, kötü kokulu gaz ve dışkı, aşırı şişkinlik, düzensiz dışkı dokusu, ara sıra çok büyük dışkı veya sık sık küçük topakların çıkması, kirlenme veya taşma, abdominal ağrı, gerginlik veya rahatsızlık, iştahsızlık, enerji eksikliği, mutsuzluk, kızgın veya sinirli ruh hali ve genel halsizlik yer almaktadır (3).

Ağrılı dışkılama kabızlıkta önemli bir faktördür ancak her zaman tanı koyma sırasında değerlendirilmez. Ağrılı dışkının geçişini engellemek için yapılan davranışların durdurulması genellikle dışkıyı çıkarmak için ıkınma ile karıştırılır. Aileler, olumsuz bir yanıt alma korkusuyla yardım aramayı erteleyebilir. Bazı hekimlerin kabızlığın çocuklar, gençler ve aileleri üzerindeki etkisini hafife aldığı öne sürülmüştür. Bu, kabızlığı olan çocuklarda ve gençlerde sıklıkla görülen kötü klinik sonuçlara neden olmaktadır (1-3).

Çamaşırın kirlenmesi fiziksel olarak çok şiddetli bir belirti değildir. Ancak birçok çocuk ve genç, uzun süreli destek gerektiren sosyal, psikolojik ve eğitimsel sorunlar yaşar (1, 2).

Serebral palsi gibi fiziksel engelleri olan bazı çocuklar ve gençler, hareket kısıtlılığının bir sonucu olarak idiyopatik kabızlığa daha yatkındır. Down sendromlu veya otizmlili çocuklar ve gençler de duruma daha yatkındır. Bu çocuklar ve gençler için değerlendirme ve devam eden yönetimin, tüm çocuklar ve gençler için önerildiği şekilde gerçekleşmesi önemlidir (4).

Erken tanı ve tedavi olmaksızın, akut bir kabızlık atağı anal fissüre yol açabilir ve kronikleşebilir. Çocuk veya genç görüldüğünde bir kısır döngü içinde olabilir. Çocuklara, gençlere ve ailelerine genellikle çelişkili tavsiyeler verilir ve uygulama tutarsızdır, bu da tedaviyi potansiyel olarak daha az etkili ve ilgili herkes için sinir bozucu hale getirir. Kabızlığın erken teşhisi ve etkili tedavi, çocuklar ve gençler için sonuçları iyileştirebilir (4).

2. Epidemiyoloji

6 ila 12 yaş arası çocukların üçte biri herhangi bir yılda kabızlık bildirmektedir. Kabızlık genellikle ilk olarak 2 ila 4 yaşları arasında ortaya çıkar. Kabızlığı olan kız çocukların %35'i ve erkeklerin %55'i enkoprezis rapor eder. Yeni yürümeye başlayan çocuklarda (iki ila dört yaş), kabızlık ve kirlenme dağılımı erkek ve kızlarda eşittir. Bununla birlikte, okul çağına gelindiğinde (beş yaş), erkeklerde kızlardan üç kat daha fazla kirlenme görülür. 10 yaşındaki çocukların yaklaşık yüzde 1,6' sında hala bir miktar kirlenme vardır (5, 6).

3. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

Kontinans, istemsiz ve istemli kas kasılmaları ile sağlanır. İç anal sfinkter istemsiz bir kasılma profili sergilerken eksternal anal sfinkter istemli kontrol altındadır. Dışkılama dürtüsü, dışkı rektum mukozası ile temas ettiğinde tetiklenir. Bir çocuk dışkılamak istemezse, dış anal sfinkteri ve kalça kaslarını sıkır. Bu eylemler, dışkıyı rektal bölgede daha yükseğe itebilir ve dışkılama dürtüsünü azaltabilir (6).

Bir çocuk sıklıkla, dışkılamaktan kaçınırsa, rektum sonunda tutulan dışkı kütlelerini barındırmak için gerilir ve rektumun itici gücü azalır. Bu dışkı rektumda ne kadar uzun süre kalırsa o kadar sertleşir. Sert veya büyük bir dışkının geçişi ağırlı bir anal fissüre neden olabilir. Ağırlı dışkılama korkusu nedeniyle bağırsak hareketlerinden kaçınma döngüsü, fonksiyonel kabızlık olarak adlandırılan bir

durum olan dışkı tutma ve seyrek bağırsak hareketlerine kadar ilerleyebilir. Kabızlıkla başvuran çocukların çoğunda fonksiyonel kabızlık vardır. Bununla birlikte, nadiren kabızlığın ciddi bir organik nedeni vardır (7). Kronik kabızlık nedenleri Tablo 1’ de belirtilmektedir.

Tablo 1. Kronik kabızlığın nedenleri (1,2,4)

| | |
|--|---------------------------------|
| İnorganik Nedenler | Anormal Karın Kas Yapısı |
| • Psiko-sosyal sorunlar | • Kuru Karın |
| Organik Nedenler | • Gastroşizis |
| Anatomik Malformasyonlar | •Down Sendromu |
| • İmperfore Anüs | Bağ Dokusu Bozuklukları |
| • Anal stenoz | • Skleroderma |
| • Anterior yer değiştirmiş anüs | •Sistemik lupus eritematozus |
| • Pelvik kitle (sakral teratom) | • Ehlers Danlos sendromu |
| Metabolik ve Gastrointestinal | İlaçlar |
| • Hipotiroidizm | • Opioidler |
| • Hiperkalsemi | • Fenobarbital |
| • Hipokalemi | • Sükralfat |
| •Kistik fibroz | • Antasitler |
| •Şeker hastalığı | • Antihipertansifler |
| • Çoklu endokrin neoplazi tip 2B | • Antikolinerjikler |
| • Gluten enteropatisi | • Antidepresanlar |
| Nörolojik Hastalıklar | |
| • Omurilik anormallikleri | |
| • Omurilik travması | |
| • Nörofibromatozis | |
| • Statik ensefalopati | |
| • Bağlı kordon | |
| • Bağırsak sinir veya kas bozuklukları | |
| • Hirschsprung hastalığı | |
| • Bağırsak nöronal displazisi | |
| • Visseral miyopatiler | |
| • Visseral nöropatiler | |

4. Tanı

Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene, kronik kabızlığın başarılı teşhisi ve zamanında müdahalesi için en önemli araç olmaya devam etmektedir. Çocuklarda karın radyografilerinde kabızlığın klinik semptomları ile dışkı yüklenmesi arasındaki ilişkiye dair çelişkili kanıtlar vardır. Pelvik grafi obez, rektal muayeneyi reddeden veya rektal muayeneyi travmatik hale getiren başka psikolojik faktörlerin olduğu hastalarda yapılmalıdır. Ek olarak, iyi bir kabızlık öyküsü olan ve rektal muayenede çok miktarda dışkı olmayan bir çocukta karın grafisi endike olabilir (8).

Sintigrafi ayrıca geçiş süresini belirlemek için kullanılabilir ve segmental değerlendirmeye izin verir. Kabızlıkta motilite bozukluğu olan bölgenin belirlenmesini sağlayabilir ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli yer tutar. Görüntüler, bağırsak geçişinin incelenmesi ve yavaş geçiş kabızlığı ile fonksiyonel fekal retansiyonu ayırt etmek için radyoaktif madde bolusundan 2 ila 48 saat sonra kademeli olarak alınır. Bu teknik, bağırsak geçişinin basit bir kantitatif ölçümü olmasına rağmen, kullanımı tipik tıbbi tedaviye dirençli vakalar için saklanmalıdır (9).

Anorektal manometri, iç anal sfinkterin rektumda bir balon kateterin şişirilmesine verdiği yanıtı değerlendirme yöntemidir. Hirschsprung hastalığı olan çocuklarda, iç sfinkter rektal şişkinliğe yanıt olarak gevşemezken, Hirschsprung hastalığı olmayan çocuklarda iç sfinkter rektal şişkinliğe yanıt olarak gevşer. Manometri gelecekteki tedaviyi yönlendirmede yararlı olabilir ve Hirschsprung hastalığını teşhis etmek için de kullanılabilir. Manometrideki pozitif bulgular, tanının daha ileri düzeyde belirlenmesi için rektal emme biyopsisi (tam kalınlık biyopsisi de kullanılabilir) gerektirebilir. 1 yaşından küçük çocuklarda, anorektal ilacın duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça düşüktür, bu nedenle manometri istenen sonuçları sağlamayabilir (8, 9).

Hirschsprung hastalığının teşhisinde rektal emme biyopsisi altın standart olmaya devam etmektedir. Hirschsprung hastalığının rektal emme biyopsisi ile doğrulanması, hematoksilen ve eozin boyasında submukozada ganglion hücrelerinin olmamasını gerektirir ve asetilkolin-esteraz boyamada lamina propria hipertrofik nötröfler izlenir (8, 9).

Kolon manometrisi, dirençli kabızlığı olan hastalarda çalışılan invaziv bir prosedürdür. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklar, normal kolonik motor aktivite gösterirler. Yüksek amplitüdü kasılmalar ve gastrokolonik yemeklere tepkileri normalken, nadir kolonik kas bozuklukları olan çocuklarda ise ya yavaş ve zayıf kolonik kasılmalar olur ya da hiç olmaz (10). Villarreal ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 375 kolonik manometrinin değerlendirilmesi sırasında, 130 hastada kolonik nöropati ve 14 hastada kolonik miyopati bildirilmiş, inatçı kabızlık tanısında kolonik manometrinin tanısal geçerliliği gösterilmiştir. Ayrıca, kolonik manometride peristaltik dalgaların olmaması (yüksek genlikli peristaltik kasılmalar) küçük çocuklarda patolojik bir belirteç olarak kabul edilir ve kolostomi ya da ileostomi gibi cerrahi müdahale gerektirebilir (11).

5. Ayrııcı Tanı

Kabızlığın organik nedenleri yenidoğanlarda sık gözlenir. Doğumdan sonraki 48 saat içinde bir mekonyum dışkısının çıkarılmaması, Hirschsprung hastalığı (konjenital aganglionik megakolon) için şüphe uyandırmalıdır. Hirschsprung hastalığı 5.000 çocuktan birinde görülür ve genellikle bebeklik döneminde teşhis edilir. Yenidoğanlarda anüsün anatomik pozisyonunun ve açıklığının doğrulanması önemlidir. Anal veya kremasterik refleksin olmaması, alt ekstremité tonusu, gücü veya reflekslerinde azalma ve gergin kord; miyelomeningoseal veya omurilik tümörü gibi bir omurilik anormalliğini düşündürülebilir (12).

Hirschsprung hastalığı yenidoğan döneminde fark edilmezse, etkilenen bebek karın şişkinliği, kalem inceliğinde dışkı, gelişme geriliği ve safralı kusma gibi semptomlarla başvurabilir. Bir bebekte bu semptomlardan herhangi biri varsa ve fizik muayene boş bir rektum gözleniyorsa, Hirschsprung hastalığından şüphelenilmelidir. Bu hastalığın teşhisindeki gecikme yaşamın ikinci veya üçüncü ayında ateş, patlayıcı kanlı ishal ve karın şişliği ile beraber giden enterokolit nedeniyle bebeği risk altına sokar (13).

Bradikardi, büyümenin yavaş olması ve fontanelleri büyük olan açıklığı kapanmayan bir bebekte hipotiroidizm düşünülmelidir. Kabızlık ile ortaya çıkan gelişme geriliği, ateş veya pnömonisi olan bir bebekte kistik fibrozis düşünülmelidir (12).

Fonksiyonel kabızlık, bir yaşından büyük çocukların %95'inden fazlasında kabızlık semptomlarının nedenidir. Bununla birlikte, uyarı işaretleri mevcut olduğunda, organik nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Kısa segment Hirschsprung hastalığı, bir çocuk üç yaşından büyük olana kadar teşhis edilmeden kalabilir (13). Kabızlığın metabolik nedenleri arasında hiperkalsemi, hipotiroidizm ve daha nadiren diyabetes insipidus sayılabilir (14).

Diğer nedenler arasında gluten enteropatisi, kistik fibrozis ve kurşun toksisitesi bulunur. Gelişimsel veya davranışsal sorunları olan çocuklar (örn.

zeka geriliği, otizm, depresyon) fenobarbital ve trisiklik antidepresanlar gibi kabızlık yapaı ilaç kullanımı bulunabilmektedir (15).

6. Tedavi

Kabızlığın tedavisi, yakın tıbbi gözetimi, beslenme alışkanlığının değiştirilmesi, davranış değişiklikleri ve tuvalet eğitimi ile ilgili talimatlar (en çok tercihen yemeklerden sonra), non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi seçeneklerini içermektedir. Tedavi, bebekler ve çocuklar arasında farklılık gösterir (15-17).

6.1. Lifli Beslenme

Toplumda kabızlık Şikayeti çeken herkes için lifli beslenme nerisi yapılmıştır. Ancak bu konu klinik kanıtlar eşiliğinde incelendiğinde çelişkili bulgular ile karşılaşılmaktadır. Tabbers ve arkadaşları (18) 111 çalışmayı analiz etmiş ve bunun sonucunda lifli beslenmenin, plaseboya kıyasla kabızlığı iyileştirdiğine ve artan lif alımının laktuloz kadar etkili olmadığını ifade etmişlerdir. Pijpers ve arkadaşları konstipasyon hastaları ile ilgili 2 çalışmayı analiz etmiş ve lifli beslenen ve beslenmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ne de klinik olarak anlamlı farklılık olmadığını görmüşlerdir (19). Sonuç olarak, kanıtlar fonksiyonel kabızlığın tedavisinde lif takviyelerinin kullanımını desteklememektedir.

6.2. Sıvı Alımının Arttırılması

Konstipasyon tedavisinde sıvı alımının arttırılması önerilen alışkanlıklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alanda yapılan 166 klinik çalışmanın değerlendirildiği iki sistemik derlemenin sonuçlarına göre ağızdan sıvı alımını arttırmanın yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır (18, 19). Sonuç olarak, kanıtlar fonksiyonel kabızlığın tedavisinde ekstra sıvı alımının kullanımını desteklememektedir.

6.3. Probiyotik Kullanımı

Probiyotiklerin çocuklardaki konstipasyon tedavisinde kullanımı üzerine veriler çelişkilidir. Alınan hasta gruplarının homojen olmaması, başlangıçta tanı kriterlerine uyum ve randomizasyon alanlarında eksik noktaları bulunmaktadır. Yapılmış araştırmalarda prebiyotiklerin etkisini bildiren 1 çalışma ve probiyotiklerin etkisini bildiren 5 çalışma konstipasyon tanısına göre dahil

edilme kriterlerini karşılamış ve kanıtlar çocukluk çağı kabızlığının tedavisinde prebiyotik veya probiyotik kullanımını desteklememiştir (20).

6.4. Aile ve Çocuğun Eğitimi

Hasta ve ailesinin davranış değişikliği ve eğitimi, çoğu çocuk doktoru tarafından uygulanabilen idame tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir. Bir dışkıda her bağırsak hareketinin belgelenmesiyle günlük bir tuvalet rejimi takip edilmelidir. Bu davranış, her başarılı dışkılamayı olumlu bir şekilde pekiştiren bir ödülle motive edilebilir (21).

Ebeveynler ve bakıcılar için eğitim, fonksiyonel kabızlık tedavisinin önemli bir bileşenidir. Etkilenen çocuk da bu tıbbi sorunu ve tedavisini anlayacak yaştaysa eğitilmelidir. Aile hekimleri, fonksiyonel kabızlığın patofizyolojisini açıklayarak, ebeveynlerin ve bakıcıların, çocuğun neden normal sıklıkta bağırsak hareketlerine sahip olmadığını anlamalarına yardımcı olabilir. Çocuğun ağrılı bir bağırsak hareketinden korkması, dışkı tutma için en yaygın motive edici faktördür. Dışkı tutma nadiren karşıt bir davranıştır (22).

Çift kör bir çapraz çalışma, kabızlığın bazı çocuklarda inek sütü intoleransının bir belirtisi olabileceğini bulmuştur. Bu nedenle, kısa bir süre için süt vermeme denenmesi düşünülebilir (21).

Kolonik motor aktivite uyandıktan sonraki 2 saat içinde daha aktiftir, dolayısıyla bu zamanı dışkılama için en uygun zamandır. Ayrıca, yemeklerden hemen sonra kolonik motor aktivitede artış eğilimi vardır, bu da yemeklerden sonraki otuz dakikayı deneme için mükemmel bir zaman haline getirir. Zor hastaların davranış uzmanlarına veya danışmanlara yönlendirilmesi gerekebilir (23).

Son zamanlarda, odak noktası biofeedback tedavisine kaymıştır. Biofeedback sırasında hastalara rektal basınçlarının görsel grafikleri ve eksternal anal sfinkterin elektromiyografisi ve ayrıca rektal basıncın artmasıyla dış anal sfinkteri gevşetmeyi öğretmektedir. Kabız çocukların >%50'sinde dışkılama sırasında rektal kaslarda gevşeme yerine paradoksal bir kasılma vardır. Bazı araştırmalar, biofeedback tedavisinin bu kazanılmış davranışı tersine çevirmeye yardımcı olabileceğini öne sürmektedir. Yetişkinlerin aksine, geçmişte biofeedback tedavisiyle ilgili veriler daha küçük çocuklarda olumlu sonuçlar göstermemiştir ve pelvik taban disinerjisi olan bir hasta alt grubu için saklanmalıdır. Yetişkinler ve çocuklar arasındaki tepkilerdeki farklılık, biofeedback eğitiminde yer alan daha yüksek bilişsel süreçlerden kaynaklanıyor olabilir (24).

Ebeveynlere, çocuklarını yemeği takiben 30 dakika içerisinde dışkılamaya teşvik etmeleri tavsiye edilir. Bu sayede gastrokolik refleksin de faydası ile çocuğun alışkanlık kazanmasına destek olabilir (22).

7. Konstipasyonda Farmakolojik Tedavi

Kabızlığın tedavisi, yakın tıbbi gözetim, beslenme rejimi, davranış değişiklikleri ve tuvalet eğitimi (en çok tercihen yemeklerden sonra) gibi farklı destekleyici tedavileri içermektedir. Tedavi bebekler ve çocuklar arasında farklılık gösterir. Daha önce gerçekleştirilen çift kör, randomize, kontrollü çalışmalarda her ne kadar sıvı alımı, lifli beslenme ve fiziksel aktivitenin bir katkı sağlamadığı ifade edilse de bu konudaki verilerin tartışmalı olması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında geniş çaplı olarak kullanılmaktadır (25).

Bebeklere (3-12 ay) günde iki kez su ile seyreltilmiş sorbitol içeren meyve suları verilir. Bitkisel ürünler, bal ve şuruptan kaçınılmalıdır. Bazı bebeklerde inek sütünden kaçınmaktan fayda görebilir. Emzirilen bebekler inek sütü kısıtlı diyetten fayda görebilir (22, 26).

Yakın tarihli bir araştırmaya göre, yüksek oranda Sn-2 palmitat (palmitik asit, trigliseritlerin sn-2 konumunda esterleşir) içeren bir bebek formülünün kullanılması, serbest palmitik olduğundan kabız bebeklerde daha yumuşak dışkıya yol açabilir. Dışkı sertliği, dışkıda kalsiyum yağ asidi sabunlarının varlığı ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, insan sütünde, triacilgliserol molekülünün Sn-2 konumunda esterlenen palmitik asit, safra asitleriyle kolayca karışık miseller oluşturduğu için 2-monopalmitin olarak iyi emilir. Ancak bu öneriyi genellemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. 6 aylıktan büyük bebekler için yaşa göre yeterli diyet lifi alımı önerilir. Pişmiş ve püre haline getirilmiş meyve ve sebzelerde artış bir seçenek olabilir. Gerekirse, guar tozu (lif açısından zengin, gelişmiş ülkelerde bulunur) eklenmesi de yararlı olabilir. Ayrıca, artan sıvı alımı, özellikle kuru erik, armut ve elma gibi sorbitol içeren meyve suları çok faydalıdır (26).

Fosfat lavmanlarının aşırı uygulanması sistemik absorpsiyona neden olabilir ve özellikle çok küçük bebeklerde ve Hirschsprung hastalığı olan hastalarda hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hatta ölümle ilişkili semptomlara yol açabilmektedir (27, 28). Tedavi başarısız olursa veya bebek mekonyum geçişini geciktirdiyse; ateş, kusma, kanlı ishal, gelişme geriliği, distansiyon veya sıkı boş rektum varlığı semptomları mevcutsa Hirschsprung hastalığını dışlamak için daha ileri değerlendirme gereklidir. Hasta mekonyum geçişini geciktirmişse

ve Hirschprung hastalığı ekarte edilmişse, kistik fibrozu ekarte etmek için ter testi önerilir (27, 28).

Çocukluk çağında kabızlığın tedavisinin amacı, yumuşak, ağrısız dışkı üretmek ve dışkının yeniden birikmesini önlemektir. Bu sonuçlar, eğitim, davranış değişikliği, dışkı yumuşatıcıları ve diyet değişikliği kombinasyonu ile elde edilir (29).

Tedavinin başlangıcında fekal disimpaksiyon gerekli olabilir. Öykü ve muayene organik hastalığı düşündürmedikçe, ilk olarak laboratuvar ve radyografik incelemeler gerekli değildir. Çocuklarda tedavi genellikle 3 aşamadan oluşur. Faz I tedavide daha büyük çocuklar (>12 ay) için tedavi; sert, kronik olarak birikmiş dışkıyı temizleme aşamasıdır. Fekal impaksiyon, rektal muayenede karında büyük ve sert bir kitle veya dışkı ile dolu dilate bir kubbenin varlığı ile tanımlanır ve genellikle taşma inkontinansı öyküsü ile doğrulanır (fekal impaksiyonu teşhis etmek için karın röntgeni gerekli değildir) (29, 30).

Fekal disimpaksiyon; ozmotik ajanların, laksatiflerin oral kullanımı ile ve ayrıca bazı durumlarda lavman ve/veya fitil ihtiyacı ile gerçekleştirilebilir. Bu aşama birkaç gün sürer. 2 ile 6 ay arasında süren faz II tedavisi, sfinkterin kas tonusunu ve bağırsak çapını normal boyutuna döndürmeyi amaçlar. Önceki terapötik hedeflere; dışkı yumuşatıcılar, hiperozmotik laksatifler, emilemeyen tuzlar veya kombinasyonlarla ulaşılır. 4-6 ay süren Faz III'te terapötik hedefler, bağırsak hareketlerini düzenli hale getirmek ve nükslerden kaçınmaktır. Bu hedeflere; müshil kullanımını azaltarak ve günlük lif-sıvı alımını arttırarak ulaşılabilir (31).

Yüksek dozda mineral yağ ve polietilen glikol solüsyonunun (PEG), etkiyi azaltmak için ağızdan alınan bir ilaç olarak etkili olduğu bulunmuştur. Disimpaksiyon, oral veya rektal ilaçla sağlanabilir (32). Lavman veya oral polietilen glikol solüsyonuna yanıt vermeyen hastaların genel anestezi altında manuel olarak boşaltılması gerekebilir. Dışkı çıkarıldıktan sonra, tedavinin odak noktası nüksün önlenmesi olmalıdır (32, 33). İdame tedavisi, kabızlık sorununda ilerleme elde edilmesinden hemen sonra başlatılmalıdır. İlaçların kabızlığın tedavisinde tek başına davranış değişikliğinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (33).

Çocukluk çağı kabızlığına yönelik laksatif tedavilerin sistematik bir incelemesi ele alındığında çocuklarda laksatifler için iyi tasarlanmış çalışmaların görece azlığını ve bunun sonucunda birinci basamak tedavi oluşturmanın zorluğu ifade edilmiştir (34).

Mevcut ilaçlar, mineral yağ gibi kayganlaştırıcıları, laktuloz, sorbitol ve PEG gibi ozmotik laksatifleri içerir. Mineral yağ kullanımının aspirasyon riski vardır ve onu almaya direnen, disfajisi veya kusması olan bebeklerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Mineral yağ, laktuloz veya sorbitol eşit derecede etkilidir; bunlar arasındaki seçim güvenlik, maliyet, çocuğun tercihi ve uygulayıcının deneyimine bağlıdır (33, 34). Kabızlığı olan çocukların idame tedavisinde PEG 3350'nin etkinliğini ve güvenliğini destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Elektrolitsiz PEG 3350 tatsız, kokusuz, ozmotik bir müshildir. Toz halinde bulunur ve meyve suyu veya su ile karıştırıldığında iyi çözünür. Gastrointestinal sistemden yalnızca eser miktarlarda emilir ve diğer kolonik lavaj çözeltilerinin aksine, elektrolit dengesizliği riski taşımaz (33 – 35).

PEG 3350'nin etkileri tedavinin ilk haftasında başlar. PEG'in 0.8 g/kg/gün dozunda güvenli ve etkili bir laksatif olduğu ve laktulozdan daha az yan etkisi olduğu bildirilmiştir. PEG çocuklarda kalıcı gaz, karın ağrısı veya perianal irritasyona neden olmamıştır (35, 36). PEG'in daha iyi tolere edilmesine rağmen, magnezyum sütü kadar etkili olduğu gösterilmiştir. PEG 3350 için doz bulma çalışmalarında günde tek veya iki kez 0.4 ila 0.8 g/kg/gün başlangıç dozları kullanılmıştır (34).

Dışkıyı yumuşatmaya yanıt vermemenin yaygın bir nedeni, yetersiz dozlamadır; hekimler PEG tedavisine 1.0 g/kg gibi daha yüksek bir dozda başlamaktan ve daha sonra gerekirse azaltmaktan çekinmemelidir. PEG 3350 için güvenlik profili olumlu olmuştur. Klinik yan etkiler önemsizdir ve şişkinlik, karın ağrısı ve gevşek dışkıları içerebilmektedir (34-37). Sınemeki gibi uyarıcı laksatiflerin uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez, aralıklı olarak kullanılabilirler. Bağımlılığı önlemek için uyarıcı laksatifler olabildiğince erken kesilmelidir (36).

Çocuklarda fonksiyonel konstipasyonun farmakolojik tedavisi önce disimpaksiyon sonra idame tedavisi olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. Fonksiyonel kabızlık için ilk tercih ozmotik laksatiflerdir. PEG, etkinliği ve güvenliği nedeniyle ilk tercih edilen ozmotik aracı olarak kabul edilir (37 – 40).

7.1. Yeni Farmakolojik Ajanlar

Linaclotide, plecanatide ve lubiproston gibi prosekretuar ilaçlar, intestinal epitel kanallarını düzenleyerek, intestinal sıvıların salgılanmasını uyarır ve dışkı hacmini arttırarak gastrointestinal geçişin iyileşmesine neden olur (41). Lubiproston, kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörünü ve CIC2

klorür kanalını uyararak bağırsak sıvısının salgılanmasını uyarır, ancak pediatrik grup üzerine yapılmış yalnızca bir çalışma yayınlandığı için bunun daha fazla çalışmaya ihtiyacı vardır. Lubiprostone'un güvenli olduğu ve dışkılama sırasında ağrı, dışkı kıvamı ve ıkınma gibi semptomların üzerinde zamanla iyileştiği gösterilmiştir (42). Piridostigmin bir asetilkolinesteraz inhibitörü olmakla birlikte asetilkolin konsantrasyonunun artması ile gastrointestinal hareketliliği artırır (43).

7.2. Trans-Anal İrrigasyon

Genellikle farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda kullanılır. Trans-anal kolonik irrigasyonun nörojenik barsak bozuklukları ve anorektal malformasyonları olan hastalarda kullanılması görüşü kabul edilmektedir. Bazı araştırmalarda fekal inkontinansın tedavisinde etkili olduğu ve yönetimde etkili olduğu bulunmuştur (44, 45).

7.3. Cerrahi Müdahaleler

Cerrahi yaklaşımlar hekimler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Özellikle tedaviler başarısız olduğunda ve semptomlar yaşam kalitesini ciddi şekilde kesintiye uğrattığında cerrahi düşünülmektedir (18). Antegrad kontinans lavmanları (ACE'ler) müşilli veya müşilsiz sıvıların kolon lümeninin harici bir açıklık yoluyla yıkanmasına izin verir. ACE cerrahisi, çocuklarda mükemmel klinik sonuçları olan minimal invaziv bir cerrahidir (46).

Minimal invaziv cerrahi tedavilerin başarısız olması durumunda (problemlili fonksiyonel kabızlık); ileostomi, kolostomi veya total kolektomi uygulanabilmektedir (47). Kontrastlı lavman ve manometri sonuçlarına göre kolonik dilatasyon; dismotilite varlığına göre ise ameliyat tipi seçimi yapılır. Megarektum veya mega-sigmoid (48) olan çocuklarda etkili olabilir. ACE'li veya ACE'siz total veya subtotal kolektomi, kolon dismotilitesi veya yavaş geçişli kabızlığı olan çocuklarda yararlı olabilir (49).

7.4. Nöromodülasyon

Abdominal transkutan elektriksel stimülasyon, perkütan tibial sinir stimülasyonu ve sakral sinir stimülasyonunu içerir. S3 ve S4'ü uyararak sakral sinir stimülasyonu hem idrar hem de fekal inkontinans üzerinde etkinlik göstermiş, ancak etki mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır (50). Uzun süreli takip kabızlığın heterojen nedenlerinin bulunduğu çocuklarda iki yıl sonra

dışkılama sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşmeye neden olmuştur. Yine de fekal inkontinans oranları %72'den %20'ye düşürülmüştür (51). Abdominal transkutan elektriksel stimülasyon ve perkütan tibial sinir stimülasyonunda uzun süreli takipte, 2 yıl sonra yavaş geçişli kabızlığı olan çocukların %33'ünde fekal inkontinansa iyileşme göstermiştir. Akupunktur ve dışkı mikrobiyotasını içeren yeni alternatif tedaviler de kullanılmıştır (52).

7.5. Acil Durumlara Yaklaşım

Beinvogl ve arkadaşları karın grafisi çekme nedenlerinin dışkı yükünün değerlendirilmesi, dışkı sıkışması, karın ağrısının nedenini bilmek ve karın ağrısının değerlendirilmesi olduğunu bulmuşlardır (53). Başka bir çalışma, dijital rektal muayene yapıldığında acil serviste abdominal görüntülemeye kaçınılabileceğini bildirmiştir (54).

Fonksiyonel kabızlık, sıklıkla acil servis başvurusuna neden olan, çocuklar arasında oldukça yaygın bir durumdur. Acil servisteki doktorlar farklı ciddi durumları (invajinasyon ve apandisit gibi) ayırıcı tanıda göz önüne almalıdır. Ayrıca organik nedenleri de ivedilikle araştırılmalıdır (53, 54).

8. Sonuç

Araştırmalar, pek çok laboratuvar testlerinin veya karın röntgenlerinin tanı için gereksiz olduğunu kanıtlamıştır. Tuvalet eğitimi ve erken müshil tedavisi arasında en az 2 aylık kombinasyon, fonksiyonel kabızlığı olan çocukların çoğunda etkilidir. Şu anda prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik kullanımına yönelik çalışmaların kanıt düzeyi yeterli değildir. Lubiproston, prukaloprid ve linaklotid gibi yeni ilaçlar, yetişkinlerde etkinlik göstermiş olmalarına rağmen, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda henüz büyük randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Nöromodülasyon gibi farmakolojik olmayan tedaviler iyi sonuç verse de fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda büyük randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm tedavilerin başarısız olduğu çocukların tedavisinde cerrahi son seçenektir. Cerrahi müdahalelerin fayda risk oranı, komplikasyon ve stoma sorunları düşünülmelidir. Acil servise karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve fekal tıkanıklık tedavisi gören çocuklar kabızlık önleyici tedavi önerisi ile taburcu edilebilirler. Bazı pediatrik hastaların, daha fazla araştırma için (Hirschsprung hastalığı, yapısal bozukluk veya nörolojik nedenler gibi organik kabızlık nedenleri) hastaneye yatırılmaları gerekir.

Kabızlık tanısı konulduktan ve tedavi planı yapıldıktan sonra idame tedavisinin etkili olduğundan emin olmak için kararlı ve sık takip önerilir. Klinisyenler, çocuğu ve aileyi fonksiyonel kabızlığın kronik seyri, sık nöksleri ve olası uzun süreli tedavi ihtiyacı konusunda eğitmelidir.

KAYNAKLAR

1. Madani S, Tsang L, Kamat D. Constipation in children: a practical review. *Pediatr Ann.* 2016; 45(5): e189-e196.
2. LeLeiko NS, Mayer-Brown S, Cerezo C, et al. Constipation. *Pediatr Rev.* 2020; 41(8): 379-392.
3. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2018; 198: 121-130.e6.
4. Freedman SB, Thull-Freedman J, Rumantir M, Eltorki M, Schuh S. Pediatric constipation in the emergency department: evaluation, treatment and outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 327-33.
5. Khan L. Constipation management in pediatric primary care. *Pediatr Ann.* 2018; 47(5): e180-e184.
6. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Childhood functional gastrointestinal disorders: children/adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1456-1468.
7. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1443-1455.
8. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(1): 1-13.
9. Hasosah M, Alshafi A, Alghiribi A, et al. Prevalence, characterization and risk factors of chronic constipation among Saudi children: a cross-sectional study. *Int J Adv Res.* 2018; 6(4): 1319-1324.
10. Nurko S, Zimmerman LA. Evaluation and treatment of constipation in children and adolescents. *Am Fam Physician.* 2014; 90(2): 82-90.
11. Villareal, J, Sood, M, Zangen, T, et al. Colonic diversion for intractable constipation in children: Colonic manometry helps guide clinical decision. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 588–591.
12. Van Summeren JJGT, Holtman GA, Van Ommeren SC, Bladder symptoms in children with functional constipation: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(5): 552-560.

13. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(1): 21-39.

14. Pradhan S, Jagadisan B. Yield and examiner dependence of digital rectal examination in detecting impaction in pediatric functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(5): 570-575.

15. Southwell BR. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14(3): 163-174.

16. Freeman KA, Riley A, Duke DC, Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for fecal incontinence with constipation. *J Pediatr Psychol.* 2014; 39(8): 887-902.

17. Hankinson JC, Borden L, Allen T, Outcomes of combined medical and behavioral treatments for constipation within a specialty outpatient clinic. *Clin Pract Pediatr Psychol.* 2018; 6(1): 31-41

18. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(2): 258-274.

19. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child.* 2009; 94: 117-131.

20. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 69–75.

21. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(1): 40-45.

22. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2401-9.

23. Khanna V, Poddar U, Yachha SK. Constipation in Indian children: need for knowledge not the knife. *Indian Pediatr.* 2010; 47: 1025-30.

24. Aziz S, Fakhri HAM, Di Lorenzo C. Bowel habits and toilet training in rural and urban dwelling children in a developing country. *J Pediatr.* 2011; 158: 784-8.

25. Steer CD, Emond AM, Golding J, Sandhu B. The variation in stool patterns from 1 to 42 months: a population bases observational study. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 231-4.

26. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1100-1104

27. McCabe M, Sibert JR, Routledge PA. Phosphate enemas in childhood: cause for concern. *BMJ*. 1991; 302: 1074.

28. Spinrad S, Sztern M, Grosskopf Y, Graff E, Blum I. Treating constipation with phosphate enema: an unnecessary risk. *Isr J Med Sci*. 1989; 25: 237-238.

29. den Hertog J, van Leengoed E, Kolk F, van den Broek L, Kramer E, Bakker E, The defecation pattern of healthy term infants up to the age of 3 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97: F465-F470.

30. Tunc VT, Camurdan AD, Ilhan MN, Sahin F, Beyazova U. Factors associated with defecation patterns in 0 to 24 months old children. *Eur J Pediatr*. 2008; 167: 1357-62.

31. Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and fecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 156-60.

32. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr*. 2002; 141: 410-414.

33. Nolan T, Debelle G, Oberklaid F, Coffey C. Randomised trial of laxatives in treatment of childhood encopresis. *Lancet*. 1991; 338: 523-527.

34. Chung S, Cheng A, Goldman RD. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for treatment of childhood constipation. *Can Fam Physician*. 2009; 55: 481-482.

35. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 197-199.

36. Pashankar DS, Bishop WP, Loening- Baucke V. Long-term efficacy of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children with or without encopresis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003; 42: 815-819.

37. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006; 118: 528-535.

38. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr*. 2001; 139: 428-432.

39. Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 661-664.

40. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, et al. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 996-1000.

41. Simrén M, Tack J: New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15: 589-605.

42. Benninga MA, Hussain SZ, Sood MR, Su1643 - efficacy and safety of lubiprostone in children with functional constipation: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind pivotal study. *Gastroenterol*. 2018; 154: 559-560.

43. Manini ML, Camilleri M, Grothe R, Di Lorenzo C: Application of pyridostigmine in pediatric gastrointestinal motility disorders: a case series. *Paediatr Drugs*. 2018; 20: 173-80.

44. Mosiello G, Marshall D, Rolle U, Crétolle C, Santacruz BG, Frischer J, Benninga MA: Consensus review of best practice of transanal irrigation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 343-52.

45. Ng J, Ford K, Dalton S, McDowell S, Charlesworth P, Cleeve S: Transanal irrigation for intractable faecal incontinence and constipation: outcomes, quality of life and predicting non-adopters. *Pediatr Surg Int*. 2015, 31: 729-34.

46. Siminas S, Losty PD: Current surgical management of pediatric idiopathic constipation: a systematic review of published studies. *Ann Surg*. 2015; 262: 925-33.

47. Singh S, Heady S, Coss-Adame E, Rao SS: Clinical utility of colonic manometry in slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25: 487-95.

48. Levitt MA, Mathis KL, Pemberton JH: Surgical treatment for constipation in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25: 167-79.

49. Eradi B, Hamrick M, Bischoff A, et al.: The role of a colon resection in combination with a Malone appendicostomy as part of a bowel management program for the treatment of fecal incontinence. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 2296-300.
50. Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, et al.: International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37: 1823-48. 5
51. Lu PL, Koppen IJ, Orsagh-Yentis DK, et al.: Sacral nerve stimulation for constipation and fecal incontinence in children: Long-term outcomes, patient benefit, and parent satisfaction. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30: e13184.
52. Leong LC, Yik YI, Catto-Smith AG, Robertson VJ, Hutson JM, Southwell BR: Long-term effects of transabdominal electrical stimulation in treating children with slow-transit constipation. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 2309-12.
53. Beinvogl B, Sabharwal S, McSweeney M, Nurko S: Are we using abdominal radiographs appropriately in the management of pediatric constipation?. *J Pediatr.* 2017; 191: 179-83.
54. Chumpitazi CE, Rees CA, Camp EA, Henkel EB, Valdez KL, Chumpitazi BP: Diagnostic approach to constipation impacts pediatric emergency department disposition. *Am J Emerg Med.* 2017; 35: 1490-3.

BÖLÜM 9

KOLONUN DİVERTİKÜLER HASTALIĞI

Murat Demir

1. Giriş ve Tanım

Divertikül, intestinal sistemde duvarı oluşturan tüm katmanların veya mukoza ile muskularis mukoza katmanının lümen dışına doğru uzanarak oluşturduğu keseciklerdir. Fransız cerrah Alexis Littre tarafından 1700'lü yıllarda kolonda kese şeklinde çıkıntılar olarak tanımlanmasına rağmen divertikül terimi ilk kez 1815'te Fleischman tarafından kullanılmıştır (1).

Tüm katmanların oluşturduğu divertiküller gerçek (traksiyon) divertikül, mukoza ve muskularis mukozanın oluşturduğu divertiküller ise yalancı (pulsiyon) divertikül olarak adlandırılır. İntestinal sistemde divertiküller daha çok kolonda görülmektedir. Genellikle kolon tenyalarının mezentere yakın kenarlarında kolonu besleyen arteriollerin (vasa recta) musküler tabakaya girdiği yerden köken alırlar. Bu noktalar kolon duvarının intraluminal basınca karşı en zayıf olduğu noktalardır (2).

Kolonun divertiküler hastalığı, kolonda divertikül varlığı ile birlikte klinik semptomların var olması durumudur. Divertikülozis, kolonda enfeksiyon veya enflamasyon bulgusu olmadan çok sayıda divertikülün bulunmasıdır. Divertiküller divertikülit, perforasyon, striktür, fistül ve kanama gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Divertikülit, divertikülle birlikte enfeksiyon olmasıdır, genelde divertikül perforasyonundan kaynaklanmaktadır (3).

Sol kolon divertiküllerinin hemen hepsi mukoza ve muskularis mukozanın eşlik ettiği yalancı divertiküller iken sağ kolonda kolonun tüm tabakalarının katıldığı gerçek divertiküller de bulunabilmektedir ve bunların konjenital olduğu düşünülmektedir, Asya toplumlarında daha fazla görülmektedir (4).

2. Epidemiyoloji

Divertikülozis toplumda yaygın olarak görülmektedir, prevalansı %28-46 arasındadır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Otuz yaş altı kişilerde

nadiren görülürken, 60 yaş üstü kişilerde %30-40, 80 yaş üstü kişilerde %50-80 oranında görülmektedir. Görülme sıklığı açısından cinsiyet farkı yoktur (5). Bazı çalışmalarda 40-45 yaştan önce erkeklerde, bu yaşlar sonrasında kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. (6).

Divertikülit özellikle genç erişkinlerde son yıllarda daha da fazla görülmeye başlanmıştır. 40-49 yaş arası bireylerde 1980'den 2007'ye kadar %132 oranında artış izlenmiştir (7).

Divertiküler hastalık endüstriyel gelişmenin ve batı toplumunun bir hastalığı olarak düşünülmektedir. Karbonhidrat kullanımının artmasıyla ve posa bırakan gıdaların daha az tüketilmesiyle divertiküler hastalık daha sık ortaya çıkmaktadır. Fiber kullanımının da azalması hastalık prevalansını arttırmaktadır (8).

Avrupa ve Amerika'da divertiküller daha çok (%90) sigmoid kolonda görülürken Asya toplumlarında sağ kolonda görülmektedir (2,4). Asya toplumlarında sağ kolonda daha çok görülmesi de genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (3). Bazı çalışmalarda divertikülit oluşma riskinin %40-50 genetik etkilere bağlı olduğu gösterilmiştir (9).

3. Etiyoloji

Divertikülozis en çok sigmoid kolonda görülmektedir. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte; liften fakir diyetle beslenenlerde gaitanın sertleşmesi ve gaitanın rektuma ilerletilebilmesi için sigmoid kolonda lümen içinde oluşan basınç artışı sorumlu tutulmaktadır. Lifli gıdaların daha az tüketilmesi gaita hacminin daha az olmasına ve kolonda geçiş zamanının uzamasına yol açar. Sıvı emiliminin de artması sonucu gaita sertleşir. Düşük hacimli, katılaşmış gaitanın rektuma ilerletilebilmesi için sigmoid kolonda segmentleşme olur. Normalde 10 mmHg olan sigmoid kolon basıncı 90 mmHg'ya kadar artmaktadır (10). Musküler tabakanın daha çok kasılması, kolonu besleyen arteriollerin musküler tabakaya girdiği zayıf noktalardan, mukozanın dışarı doğru herniasyonu sonucu divertiküller oluşmaktadır. Arterler ile divertiküller arasındaki bu ilişki bazen divertikül kanamalarına neden olabilmektedir.

Divertikül oluşumundaki diğer bir etmen de kas liflerinin gerilme gücündeki zayıflamadır. Gerilme gücünün zayıflaması yaşla ilgilidir. İlerleyen yaşlarda görülme sıklığının artmasının bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (2).

Divertikülit oluşumunda genetik, ek çevresel faktörler, sigara, non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve obezitenin etkisinin bildirildiği çalışmalar vardır (11-14).

4. Klinik Bulgular

Divertikülozisi olan hastaların çoğu (yaklaşık %80) ömür boyu asemptomatik seyrederek. Semptomatik hastaların %10-20'sinde hastane yatışı gerekirken tüm hastaların sadece %1'inde ameliyat gerekmektedir (3).

Akut sigmoid kolon divertikülit tablosunda olan hastalar tipik olarak sol alt kadranda ağrısından yakınır. Ağrı suprapubik bölge, sol kasık ve sırta yayılabilir. Defekasyon alışkanlıklarında kabızlık ve ishal şeklinde değişiklikler görülebilir. Ateş ve titreme olabilir. Enflamasyon mesaneye yakınsa hastanın sık idrara çıkmasına sebep olabilir. Sağ kolon divertikülit olan hastalar ise sağ alt kadranda ağrısı ile hastaneye başvurmakta ve bulgular akut apandisit ile benzerlik göstermektedir. Radyolojik incelemeler (Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason (USG) gibi) ile akut apandisit net olarak ayırt edilemezse, ameliyatta tanı alır.

Divertiküler hastalığı olanlarda bir diğer başvuru nedeni rektal kanamadır. Parlak kırmızı, ani başlangıçlı kanama ile başvuran hastalarda divertiküler hastalık ayırıcı tanıda yer almalıdır. Akut divertikülit tablosunda eş zamanlı divertikül kanaması çok nadirdir.

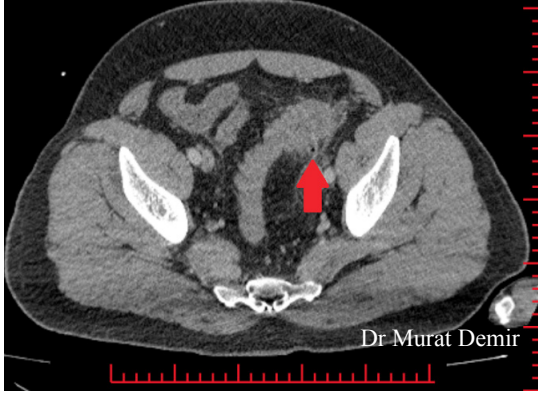
5. Hastayı Değerlendirme ve Tanı

Divertikülitte fizik muayene bulguları enflamasyonun şiddetine bağlıdır. En sık görülen bulgu sol alt kadranda hassasiyettir. Belirgin bir enflamasyon varlığında kötü sınırlı bir endürasyon bölgesi palpe edilebilir. Sol alt kadranda hassasiyetle birlikte palpe edilen kitle, apseyi işaret edebilir. Oluşan yapışıklıklara ve enflamasyona bağlı ince barsak veya kolon düzeyinde oluşan obstrüksiyonlar neticesinde abdominal distansiyon gelişebilir. Rektal muayene ile pelvik hassasiyet ve apse değerlendirilebilir. Defekasyon sonrası ağrı kısmi rahatlamaya olabilir. Başvuran hastaların %60'tan fazlasında yüksek ateş, %70-85'inde lökositoz görülür (15).

Divertikülit tanısı genelde hikâye ve fizik muayeneye dayanır. Tanıya ulaşmak için öncelikle C-reaktif protein (CRP), lökosit ve idrar tahlilini içeren laboratuvar testleri yapılmalıdır. Lökosit genelde 10–12.000/μl'nin, CRP de 5 mg/L'nin üzerinde saptanır. CRP'nin çok yükselmesi serbest perforasyonu veya apseyi işaret edebilir. Sadece divertikülit klinik şüphesi, hastaların %40-65'inde doğrudur (15,16). Tanıyı netleştirmek için BT, USG veya kontrastlı grafi çekimi yapılmalıdır. BT veya USG ile kalınlaşmış kolon duvarı, apse veya fistül görülebilir. Akut divertikülit tanısında kolonoskopinin yeri yoktur.

BT, enflamasyonun lokalizasyonunu, şiddetini, apse veya fistül varlığını, üriner sisteme olan etkisini daha net gösterir, Kontrastlı BT'nin sensitivitesi

%93-97, spesifitesi %100'e yakındır. Perikolik yağlı dokularda inflamasyon, kolon duvar kalınlığının 4 mm'yi aşması (Şekil 1) ve apse varlığı divertikülitini işaret eden bulgulardır (17).



Şekil 1. BT'de sigmoid kolonda divertikülit (kırmızı ok ile işaretli) görüntüsü.

USG'nin sensitivitesi %33-78, spesifitesi %90 olarak bildirilmiştir (18). Kontrast ve radyasyon maruziyeti olmaması, kolay erişilebilirliği, non-invaziv olması avantajları arasındayken, dezavantajı, yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Baryum veya suda eriyebilen diğer opak maddelerin rektal yoldan verilerek grafi çekilmesi, lokalize enflamasyonun yayılmasına neden olabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MR)'nin sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür ve genelde akut durumlarda kullanılmaz (19).

Asemptomatik divertikülozis genelde kanser taraması veya farklı endikasyonlardan dolayı yapılan kolonoskopilerde karşılaşılan bir durumdur. İleri tetkik gerektirmez. Şekil 2'de divertiküllerin endoskopik görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2. Kolonoskopide izlenen divertiküller

6. Ayırıcı Tanı

Divertikülozis, asemptomatik olduğunda endoskopik veya radyolojik olarak insidental olarak saptanırken semptomatik olduğunda (ağrı, kanama, ishal, kabızlık vs) fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik ve endoskopik incelemeler ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar:

- *Malignite*, klinik bulgularının benzerliği ve ileri yaşta daha sık görülmesi nedeniyle divertikülit düşünülen hastaların hepsinde mutlaka malignite olabileceği düşünülmelidir. BT’de duvar kalınlık artışının olması, perikolik enflamasyonun görülmesi divertikülitte ve kolon malignitesinde benzer şekilde görülmektedir. Enflame kolon üzerinde divertikül görülmesi divertikülit tanısına yaklaştırır da maligniteyi ekarte etmez. Akut enflamasyon dönemi dışında kolonoskopi yapılmasını önermekteyiz.

- *İnflamatuvar barsak hastalıkları*, divertikülit tablosu ile inflamatuvar barsak hastalıklarının aktif dönemi klinik olarak benzerlik gösterir. BT ve MR inflamatuvar barsak hastalıklarında tutulum bölgesini göstererek tanıya yardımcı olur, tanı için altın standart kolonoskopidir (20).

- *İskemik kolit*, özellikle yaş grubu açısından özellikle dikkat edilmelidir. İskemik kolitte hematokezya tarzı koyu renkli kanama izlenir. Divertikül kanaması ise daha açık kırmızı renkte olmaktadır.

- *Divertikülozis ilişkili segmenter kolit*, Divertikülozis olan kolon segmentinde genellikle kanamanın eşlik ettiği mukozal eritemli kolittir. Ülseratif kolite benzer, fakat rektum değil daha çok divertiküllerin yoğun olduğu sigmoid kolon etkilenmiştir. Crohn ile de sıklıkla karıştırılmaktadır (21). Prognozu iyidir. Nadiren kolon rezeksiyonu gerekir. Kısa süreli medikal tedavi ile kolit tablosunun iyileştiği bildirilmiştir. Tedavide mesalazin kullanılmaktadır (3).

- *Akut apandisit*, özellikle sağ kolon divertikülitleri ile karışmaktadır. Klinik olarak benzer bulgu ve semptomları içerirler. BT ayırıcı tanıda yardımcı olur. Net ayırım yapılamayan durumlarda akut apandisit ekarte edilemez, ameliyat önerilir.

- *Jinekolojik hastalıklar*, yerleşimi nedeniyle alt kadranslarda ağrı ile başvuran kadın hastalarda jinekolojik hastalıklar da düşünülmelidir.

7. Komplikasyonlar

7.1. Divertikülozise bağlı komplikasyonlar:

7.1.1. Kanama

Alt gastrointestinal sistem kanamalarının %40'ı divertiküllere bağlı kanamalardır (22). Divertiküllerin oluşum mekanizmasında arteriollerin kolon katlarına penetre olduğu yerlerden kaynaklandığı için çoğu divertikülün arteriollerle yakın komşuluğu vardır. Bu arteriollerde kronik travma sonucu yapısal değişiklikler olmakta ve kanamalar meydana gelmektedir (23). Kanama daima mukozal yüzeyde, lümen içine olur.

Sağ kolon divertiküllerinde soldakilere kıyasla daha sık kanama görülür. Ağrısız parlak renkte, ani başlangıçlı kanama görülür, eşlik eden divertikülit tablosu nadirdir.

Yoğun divertikülozisi olan hastaların %15'inde kanama gelişir. Bu hastaların üçte birinde kanama şiddetlidir ve hemodinamik insitabilite yaratır. Kanamaların %80'i spontan durmaktadır. İlk kanama sonrası tekrar kanama riski %20-30, ikinci kanama sonrası %50'dir (24). Hemodinamik insitabilite sağlanamayan hastalarda acil cerrahi gerekmektedir.

Düzenli NSAİİ kullanımı, antikoagülan tedavi, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı divertiküler hastalıkta kanama riskini arttırmaktadır.

Kanamanın lokalizasyonunun belirlenmesi için altın standart anjiyografidir. 0,5-1 ml üzerindeki kanamalarda sensitivite ve spesifitesi yüksektir (24). Ayrıca anjiyografide kanayan damara vasopressin verilebilir ya da embolizasyon yapılabilir.

Durumu stabil olan hastalarda kolonoskopi de yapılabilir. Barsak temizliğinin yetersiz olması veya kanamanın masif olması görüşü kısıtlayabilir. Kanama odağı görüldüğünde adrenalın enjeksiyonu, elektrokoterizasyon gibi yöntemler ile kanamaya müdahale edilebilir.

Divertikül kanaması olan hastalarda ilk bir yıl içinde %9, iki yıl içinde %10, üç yıl içinde %19 ve dört yıl içinde %25 oranının tekrar kanama olduğu bildirilmiştir (25).

7.1.2. Divertikülit

Divertikülit, divertikülün perforasyonu sonucu oluşan bir enflamasyondur. Divertikülozisi olan hastaların %15-25'inde gelişmektedir. Divertikülitin patogenezi tam olarak netleştirilememesine rağmen divertikülit boynunda tıkanmaya bağlı bakteriyel translokasyon ya da doku iskemisinin patogeneizde

rol oynadığı düşünülmektedir (26). Divertikülit perforasyonunun nedeni ne olursa olsun sonuç değişmemekte ve perikolik enflamasyon oluşmaktadır. Oluşan enflamasyon mezenter ve komşu organları etkilemektedir. Kolon içeriği ve florası serozal yüzeye bulaşmaktadır. Lokalize periton irritasyonu sonucu omentum, epiploik apendiks gibi peritoneal yapılar fekal kontaminasyonu önleyecek şekilde adezyon sağlarlar. Bu lokal peritoneal savunma sistemi yeterli olmazsa, kontaminasyon daha geniş alanlara yayılır, apse veya generalize peritonite sebep olur.

En sık izole edilen mikroorganizmalar anaeroblar (bacteriodes, peptostreptokoklar, clostridium, fusobacterium) olsa da başta Escherichia coli ve Streptococlar gibi aerobik bakteriler de kültürde sıklıkla üremektedir. Vakaların %75'inde mix flora tespit edilmiştir (27).

Divertikülitte tedavi hastalığın şiddetine göre belirlenmektedir. Bu nedenle komplike ve komplike olmayan divertikülitler olarak iki başlık altında incelemek daha doğru olur.

• ***Komplike Olmayan Divertikülit***

Enflamasyon belirtileri ve semptomları minimal olan hastalar için kullanılan terimdir. En sık bulguları sol alt kadranda ağrısı (%93-100), ateş (%60-95) ve lökositoz (%70-85)'dur. Genellikle antibiyotik ve sıvı diyet ile ayaktan tedavi yeterli olur ve ilk 48-72 saat içinde medikal tedaviye yanıt alınır. Semptomların gerilemesi beklenir. Kademeli şekilde katı gıdaya geçilir (28). Oral alımı tolere edemeyen, analjezi ihtiyacı olan hastalarda hastane yatışı gerekmektedir.

Akut tablo geriledikten 3-6 hafta sonra malignite ya da inflamatuvar barsak hastalıklarını ekarte etmek için kolonoskopi yapılmalıdır. Erken dönemde perforasyon riskinin yüksek olması nedeniyle bu sürenin beklenmesi önerilmektedir. Son bir yıl içinde yüksek kalitede kolonoskopi yapıldıysa ve yakın takip gerektirecek bulgu saptanmadıysa, planlanan kolonoskopi ertelenebilir. Divertikülit hastalarında malignite ve adenom insidansı sırasıyla %1,6-5,5 ve %8-30,9 olarak bildirilmiştir (29,30).

• ***Komplike Divertikülit***

Apse, flegmon, fistül, barsak obstrüksiyonu ya da peritonit gelişirse divertikülit artık komplike olarak değerlendirilir.

Komplike divertikülitler ilk olarak Dr. E. John Hinchey tarafından geliştirilen Hinchey evreleme sistemine göre değerlendirilmekteydi (Tablo 1)

(31). Günümüzde yaygın olarak modifiye Hinchey sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2) (23,32,33).

Tablo1. Hinchey Sınıflaması

| Hinchey sınıflaması | |
|---------------------|---|
| 1 | Perikolonik apse veya flegmon |
| 2 | Pelvik, interloop veya retroperitoneal apse (uzak apse) |
| 3 | Pürülan peritonit |
| 4 | Fekal peritonit |

Tablo 2. Modifiye Hinchey Sınıflaması

| Modifiye Hinchey sınıflaması | |
|------------------------------|--|
| 0 | Hafif klinik divertikülit |
| 1a | Perikolonik flegmon ve inflamasyon, sıvı koleksiyonu olmadan |
| 1b | İzole perikolik apse |
| 2 | Pelvik, interloop veya retroperitoneal apse (uzak apse) |
| 3 | Pürülan peritonit |
| 4 | Fekal peritonit |
| FIST | Kolo-vezikal/-vajinal/-enterik/-kütanöz fistül |
| OBST | Kolon veya ince barsak sendromu |

Modifiye Hinchey sınıflamasında 0 ve 1a komplike olmayan divertikül olarak değerlendirilir.

1a: Sıvı diyet, gerekirse antibiyotik tedavisi

1b: Antibiyotik tedavisi, sıvı diyet ve/veya perkütan apse drenajı

2: Antibiyotik tedavisi ve/veya perkütan apse drenajı

3 ve 4'te: Acil cerrahi gereklidir.

7.2. Divertikülite bağlı komplikasyonlar

- *Apse*: Divertikül perforasyonu sonrası fekal içeriğin veya kolon florasının lümen dışına bulaşması sonucu oluşmaktadır. Apse boyutu, lokalizasyonu, divertikül ile ilişkisinin devamı tedavi planını etkilemektedir. Küçük boyutlu apselerde antibiyotik tedavisi yeterli iken, büyük boyutlu apselerde drenaj gerekmektedir. Yaygın çok sayıda apse, eğer drene edilemeyecekse cerrahi eksplorasyon gerekmektedir.

- *Fistül*: Sigmoid kolonla mesane, vajen, ince barsak veya kolonun diğer segmentleri arasında, bu organlara drene olan apse sonrasında fistül

gelişir. Divertikülitte kolo-vezikal fistül oluşma riski; malignite veya crohn hastalarında fistül gelişme riskinden daha yüksektir. Erkek hastalarda kadın hastalara oranla daha sık görülmektedir (34). Kolo-vezikal fistüller tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, fekalüri, pnömatüri ile bulgu verirler. Asendan idrar yolu enfeksiyonu ile sepsis görülebilir. BT veya MR, fistülü göstermede en etkili görüntüleme yöntemleridir. Apse başka bir organa da olsa drene olduğu için acil cerrahi girişim genellikle gerekmez. Tedavide öncelikli hedef sepsisin önlenmesidir. Kolonik fistül saptanan hastalarda ayırıcı tanı ile nedenin ortaya konulması gerekmektedir.

- *Barsak Obstrüksiyonu:* Akut divertikülitin iyileşme sonrasında ya da inflamasyonun kronikleşmesi sonucu oluşan fibrozis ile birlikte kolonda striktür gelişebilmektedir. Kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık striktür gelişmektedir (34).

- *Perforasyon:* Divertikülit, divertikülün perforasyonudur. Genelde peritoneal adezyonun sağlanması ile kendini sınırlamaktadır. Fakat bu yeterli gelmediğinde kolonun batın içine serbest perforasyonuna ve yaygın peritonite sebep olmaktadır.

8. Tedavi

Divertikülozis, asemptomatik olması halinde tedavi gerektirmez, fiberden zengin diyet ve barsak florasının güçlendirilmesi, olası komplikasyonlara karşı koruyucudur. Divertiküler hastalıkta tedavinin amacı semptomların giderilmesi, komplike olmamış hastalarda semptomların tekrarının önlenmesi ve engellenmesidir.

8.1. Medikal Tedavi

Divertikülitte tedavi hastalığın şiddetine göre belirlenir. Komplike olmayan divertikülitte % 80 oranında medikal tedavi yeterli olmaktadır. Yüksek lifli gıdalar, spasmolitikler, probiyotikler, antibiyotikler ve mesalazine gibi pek çok tedavi yöntemleri önerilmiştir (35). Fakat son yayınlarda mesalazinin profilaktik etkisinin olmadığı gösterilmiştir (36,37). Komplike olmayan divertikülit genellikle sıvı diyet ve gerekliyse geniş spektrumlu antibiyotiklerle ayaktan tedavi yeterlidir. Son çalışmalarda immunsupresif olmayan ve sistemik ek hastalığı bulunmayan hastalarda antibiyotik kullanımının apse veya perforasyon gelişimini engelleyici etki göstermediği, bu hastalarda antibiyotik kullanılmayabileceği bildirilmiştir (38). Yüksek CRP (>140 mg/L) veya yüksek lökosit (>15.000/µl) olması perforasyonun habercisi olabileceğinden

bu hastalarda ve komorbiditesi olan hastalarda antibiyotik kullanılmalıdır. Antibiyotik olarak anareobları ve gram negatif basilleri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir. Trimetoprim-sulfometaksazol ya da florokinolonlar ile birlikte metronidazol tercih edilebilir. Antibiyotik tedavisine 7-10 gün devam edilir. Oral alımı iyi olmayan, genel durumu bozuk, ağrı nedeniyle narkotik analjezik ihtiyacı olan, eşlik eden hastalıkları olan hastalar ise hastane yatırılarak, barsak istirahati, intravenöz hidrasyon ve iv geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilir. Metranidazol ya da klindamisin ile birlikte 3. jenerasyon sefalosporin, aminoglikozid ya da monobaktam seçilebilecek antibiyotik rejimleridir. Bir diğer alternatif de beta laktam-beta laktamaz kombinasyonudur (39). Analjezik olarak morfin kolon içi basıncı arttırarak inflamatuvar süreci alevlendireceği için önerilmez. Meperidin ise kolon basıncını azalttığı için daha uygun bir analjeziktir.

Medikal tedavi ile iyileşen divertikülit hastalarında yüksek fiberli diyet önerilir. Özellikle meyve ve sebzelerde bulunan çözünmeyen liflerin divertiküler hastalık konusunda koruyucu etkileri vardır. Komplike olmayan divertikülit hastalarında probiyotik olarak *Escherichia coli* Nissle verilen hastaların ile tedavi sonrası semptomlarında gerileme olduğu bildirilmiştir (40).

Komplike divertikülit tablosunda; perikolik apsesi olan hastalarda apse boyutu 4 cm'nin altındaysa barsakların dinlendirilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotik yeterli olmaktadır. Dört cm'nin üzerindeki apselerde ise perkütan apse drenajı önerilmektedir. Perkütan apse drenajının sepsis belirtilerini ortadan kaldırması ve akut dönemde hastayı iyileştirme oranı %49-94 olarak bildirilmiştir (41).

Yaygın peritonit, kontrol altına alınamayan sepsis, organ perforasyonu, büyük, multiloküle, drene edilemeyen apse varlığında veya medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda acil cerrahi düşünülmelidir.

Divertikülit atağı geçirenlerin %5-10'u 50 yaşın altındadır. Fakat bu hastalarda divertikülitin daha agresif seyrettiği ve cerrahiye daha çok ihtiyaçları olduğu saptanmıştır (42). İki kez komplike olmayan divertikülit atağı geçiren hastalarda, tekrarlayan divertikülitte tedavi başarısının düşük olması, artmış komplikasyon riskinin mortaliteyi arttırması nedeniyle elektif şartlarda sigmoid kolon rezeksiyonu önerilmekteydi (43). Günümüzde bu yaklaşımdan uzaklaşma eğilimi vardır. Yapılan araştırmalarda komplike olmayan divertikülit geçiren hastaların %15-25'inin tekrarlayan divertikülit atağı geçirdiğini ve bu hastalarda komplikasyon oranının artmadığı, bu nedenle gelişen bir mortalite olmadığı bildirilmiştir (44). Mayo Klinik'te yapılan bir araştırmada da komplike

divertikülit ile başvuran hastaların %45'inin daha önce komplike olmayan divertikülit öyküsü olduğu görülmüştür. Ayrıca ilk olarak komplike olmayan divertikül geçirenlerde mortalite %2,5 iken ilk atakları komplike olan hastalarda mortalite %10'dur (45). Hart ve ark'nın çalışmasında ise perforate divertiküliti olan hastaların %78'inin daha önce divertikülit atağı olmadığı görülmüştür (46). Bu çalışmaların yanısıra, komplike divertikülit atağının tekrarı halinde ameliyat olan hastalarda yaşam kalitesi konservatif tedavi ile takip edilen hastalara göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47,48).

8.2. Cerrahi Tedavi

Acil Cerrahi: Akut divertikülit ile başvuran hastaların çoğu konservatif tedavi ile yönetilebilirken hastaların %15-30'unda cerrahi tedavi gerekmektedir.

a. Serbest perforasyon (diffüz peritonitis): Acil cerrahi endikasyonudur. Laparotomi ile batin explore edilerek perforate odak tespit edilmeli ve segmenter kolon rezeksiyonu yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrası daha çok uç kolostomi tercih edilse de son yıllarda yapılan çalışmalarda, uç kolostomi açılması ile anastomoz yapılması arasında anlamlı bir mortalite ve morbidite farkı olmadığı, her iki yöntemin de uygulanabileceği bildirilmiştir (49). Laparoskopik, divertikülite sekonder enfekte kolon ansının manipülasyonunun güçlüğü ve postoperatif interloop apse oluşma ihtimalinin yüksek olması nedeniyle çok tercih edilmez. Hastaların bir kısmında eksplorasyon ve peritoneal lavaj amacıyla laparoskopik cerrahi uygulanabilir (50).

b. Dirençli masif kanama: Perkütan anjiyografik ya da endoskopik yöntemlerle durdurulamayan kanaması olan, hemodinamik stabilize sağlanamayan hastalarda cerrahi gerekmektedir. Bu hastalar divertikül kanaması olan hastaların %10'unu oluşturmaktadır. Kanama yeri tespit edildiyse segmenter kolektomi, değilse subtotal kolektomi yapılır. Kanama yeri belirlenmeden segmenter kolektomi yapılan hastalarda yeniden kanam riski %4-75 olarak saptanmıştır. Acil ameliyatlarda %10 mortalite vardır. Kanamaya bağlı cerrahi endikasyonları:

- a. Günde 1500 ml'nin üzerinde kan transfüzyon ihtiyacı
- b. Kanamanın 72 saatten uzun süre devam etmesi
- c. Duran kanamanın bir hafta içinde yeniden başlamasıdır.

c. Tam kolonik obstrüksiyonu; Divertikülit atağında kolon duvarının kalınlaşması, ödem ve enflamasyon, oluşan batın içi adezyonlar, önceki divertikülit ataklarının fibrozis ile iyileşmesi gibi nedenlerde kolon obstrüksiyonu gelişebilmekte ve divertiklüt hastalarında ileus tablosu gelişebilmektedir. Hastane yatışı sonrası medikal tedavi ile düzelme sağlanamazsa acil cerrahi gerekmekte ve obstrükte olan segmentin rezeksiyonu önerilmektedir (51).

Erken Dönem Cerrahi:

a. Hastaneye yatırılan hastada medikal tedavinin yetersiz kalması: Perkütan apse drenajı dahil, medikal tedaviye rağmen klinik tablosunda düzelme olmayan (yaklaşık 72 saatte) hastalarda (hastane yatışı olan divertikülit hastalarının %12-30'unda) enfekte kolon segmentinin rezeksiyonu önerilir (41).

b. Kısa ara ile nüks görülmesi: Komplike divertikülit sonrası atakların tekrarlanması ve elektif cerrahiye izin verecek kadar enflamasyonun gerileyemeden yeniden atağın başladığı durumlarda erken dönemde cerrahi gerekebilir.

c. Kısmi kolon obstrüksiyonu: Divertikülitte etkilenmiş kolon ansında gelişen striktür sonrası hastada sık sık subileus ataklarının olması segmenter kolon rezeksiyonu gerektirmektedir (51).

Elektif Cerrahi:

a. Tekrarlayan ağrılı ataklar: Medikal tedavi ile iyileşen divertikülit hastalarında sonraki yıllarda atak ihtimali %2'dir. Ancak ikinci atak sonrası tekrar atak geçirme ihtimali %50'nin üzerindedir. Tekrarlayan komplike olmayan divertikülit atağı geçirenlerde komplikasyon oranının mortalitenin değişmediğini gösterildiğinden günümüzde bu hastalarda cerrahiden uzaklaşmaktadır (44). Fakat komplike divertikülit atağının tekrarladığı durumlarda özellikle genç hastalarda, 4-6 hafta sonra cerrahi düşünülebilir. Son yıllarda yapılan, kronik olarak tekrarlayan sigmoid kolon divertiküliti için ameliyat olan hastaların uzun vadede konservatif tedavi uygulanan hastalara oranla daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduklarını gösteren çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (47,48).

b. Fistül gelişimi: Acil cerrahi girişim genellikle gerekmez. Aps, fistülize olduğu organa drene olduğu için acil cerrahi girişim yerine sepsisin kontrolünün sağlanması ilk hedef olmalıdır. Cerrahi tedavi fistül çevresindeki enflamasyon geriledikten sonra yapılmazdır. Fistül traktıyla birlikte divertikülitte etkilenmiş

kolon segmentinin çıkarılması ile birlikte fistüle olduğu organın parsiyel rezeksiyonu veya fistül defektinin onarımı yapılmalıdır. Ameliyatta fistül hattı üreterler ile yakın komşulukta üreter yaralanmasını önlemek amacıyla üreter kateterizasyonu önerilmektedir. Enflamasyonun durumu ve planlanan veya yapılan anastomozun güvenliği açısından ostomi gerekebilmektedir (23).

c. Tekrarlayan kanamalar: Divertikül kanaması nedeniyle tekrarlayan hastane yatışı ve transfüzyon gereksinimi olması halinde kanamaların olduğu kolon segmentinin rezeksiyonu düşünülebilir.

Divertikülitin cerrahi tedavisinde divertikülite neden olan kolon segmentinin rezeksiyonu ana hedefdir. Acil cerrahilerde hem peritoneal yüzeylerin enfekte olması, hem de kolonun ödemli ve enflame olması rezeksiyon sonrası anastomoz güvenliğini tehlikeye attığından anastomoz yerine uç kolostomi açılmalıdır. Elektif veya erken dönem cerrahide enflamasyon kısmen ya da büyük ölçüde gerilemiş olduğundan rezeksiyon sonrası anastomoz yapılabilir, anastomozun güvenli görülmediği durumlarda anastomoz yapılmadan uç kolostomi veya anastomoz sonrası koruyucu loop ileostomi açılabilir.

9. Dev Kolonik Divertikül

Dev kolonik divertiküller %90 sıklıkta sigmoid kolondan, antimezenterik yüzden köken alan, 4 cm'den büyük boyutlu divertiküllerdir. Dev kolonik divertikül saptanan hastaların %85'inde eşlik eden divertiküler hastalık vardır (52).

McNutt ve ark. tarafından üç tipe sınıflandırılmıştır. Tip 1 (%22), mukoza ve muskularis mukozadan oluşan küçük divertiküllerin zamanla büyümesi veya birleşerek büyümesi sonucu oluşan pulsasyon divertikülleridir. Tip 2 (%66), subserozal perforasyona sekonder oluşan, barsak lümeni ile ilişkisini kaybetmeyen apse poşunun zamanla büyüerek oluşturduğu ve duvarlarını barsak tabakasının değil fibröz skar dokusunun oluşturduğu yapılardır. Tip 3 (%12), duvarını tüm barsak katmanlarının oluşturduğu konjenital olarak gelişen gerçek divertiküllerdir (52,53).

Hastaların üçte biri akut semptomlar, üçte biri kronik semptomlar ile sağlık kuruluşlarına başvurmakta, kalan üçte biri asemptomatik seyretmektedir. Akut durumlarda en yaygın karşılaşılan semptom karın ağrısıdır (%69). Bunu kabızlık (%17), karında kitle hissi (%17), kusma (%12), ishal (%11) ve rektal kanama (%9) takip etmektedir. Diğer divertiküler hastalıklara kıyasla daha sık olarak hastaların üçte ikisinde fizik muayenede intraabdominal kitle palpe

edilmektedir (54). Tanıda en etkin görüntüleme yöntemi BT'dir. Direk batin grafisinde de hava-sıvı seviyesi olan düzenli ve pürüzsüz duvarlara sahip kistik bir yapı olarak görülmektedir. Tedavi hastanın klinik tablosuna göre belirlenmekle beraber literatürde daha çok köken aldığı kolon ansıyla beraber rezeksiyon uygulamaları bildirilmiştir. Divertikülektomi, cerrahi veya perkütan drenaj da invaziv tedavi yöntemleri arasındayken, konservatif tedavi ile de akut dönemde iyileşme sağlanan hastalar bildirilmiştir (55).

10. Sağ Kolon Divertikülü

10.1. Tanı

Sağ kolon divertikülleri daha çok Asya toplumlarında izlenmektedir. Gençlerde, ileri yaştaki hastalara göre daha sık izlenmektedir. Kolon duvarının tüm katlarının dahil olduğu gerçek divertiküller olabilir. Sağ kolon divertikülleri genellikle asemptomatiktir. Bazen divertikülit tablosu gelişebilir. Gençlerde daha sık görüldüğü için akut apandisit ile sıklıkla karışabilmektedir. BT ile görüntüleme yapılarak tanı netleştirilebilir.

10.2. Tedavi

Genç hastalarda sağ alt kadranda ağrısı olduğunda akut apandisit ile benzer bulgular vermekte ve bu durumda ameliyatta tanı almaktadır. Tek divertikülit varlığında profilaktik apendektomi ile birlikte divertikülektomi yapılabilir veya enflamasyon fazlaysa ileoçekal rezeksiyon tercih edilebilir, rezeksiyonun uygun olmadığı durumlarda apse drenajı ile tedavi sağlanabilir. Ameliyat öncesi tanı almış divertikülitlerde ise tedavi sigmoid kolon divertikülitleri ile aynıdır (56).

KAYNAKLAR

1. Martel J, Raskin JB; NDSG. History, incidence, and epidemiology of diverticulosis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1125-1127. doi:10.1097/MCG.0b013e3181865f18
2. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet*. 2004;363(9409):631-639. doi:10.1016/S0140-6736(04)15597-9
3. Leifeld L, Kruis W. Divertikelkrankheit. Klinisches Erscheinungsbild, konservative Behandlung, Primär- und Sekundärprophylaxe [Diverticular disease. Clinical appearance, conservative treatment, primary and secondary prophylaxis]. *Chirurg*. 2021;92(8):683-687. doi:10.1007/s00104-021-01401-0
4. Sugihara K, Muto T, Morioka Y, Asano A, Yamamoto T. Diverticular disease of the colon in Japan. A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(8):531-537. doi:10.1007/BF02555517
5. Germer CT. Divertikelkrankheit [Diverticular disease]. *Chirurg*. 2021;92(8):681-682. doi:10.1007/s00104-021-01451-4
6. Lahat A, Menachem Y, Avidan B, et al. Diverticulitis in the young patient- is it different ?. *World J Gastroenterol*. 2006;12(18):2932-2935. doi:10.3748/wjg.v12.i18.2932
7. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1589-1596. doi:10.1038/ajg.2015.302
8. Böhm SK, Kruis W. Lifestyle and other risk factors for diverticulitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(2):110-118. doi:10.23736/S1121-421X.17.02371-6
9. Granlund J, Svensson T, Olén O, et al. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1103-1107. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05069.x
10. Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: pathophysiology and clinical picture. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:47-57. doi:10.1159/000089779
11. Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *Br J Surg*. 2011;98(7):997-1002. doi:10.1002/bjs.7477
12. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut*. 2011;60(2):219-224. doi:10.1136/gut.2010.217281
13. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Willett WC. Use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a prospective

study and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Arch Fam Med.* 1998;7(3):255-260. doi:10.1001/archfami.7.3.255

14. Flor N, Maconi G, Sardanelli F, et al. Prognostic Value of the Diverticular Disease Severity Score Based on CT Colonography: Follow-up in Patients Recovering from Acute Diverticulitis. *Acad Radiol.* 2015;22(12):1503-1509. doi:10.1016/j.acra.2015.08.022

15. Andeweg CS, Knobben L, Hendriks JC, Bleichrodt RP, van Goor H. How to diagnose acute left-sided colonic diverticulitis: proposal for a clinical scoring system. *Ann Surg.* 2011;253(5):940-946. doi:10.1097/SLA.0b013e3182113614

16. Laméris W, van Randen A, van Gulik TM, et al. A clinical decision rule to establish the diagnosis of acute diverticulitis at the emergency department. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(6):896-904. doi:10.1007/DCR.0b013e3181d98d86

17. Ambrosetti P, Jenny A, Becker C, Terrier TF, Morel P. Acute left colonic diverticulitis--compared performance of computed tomography and water-soluble contrast enema: prospective evaluation of 420 patients. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(10):1363-1367. doi:10.1007/BF02236631

18. Laméris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2498-2511. doi:10.1007/s00330-008-1018-6

19. Andeweg CS, Wegdam JA, Groenewoud J, van der Wilt GJ, van Goor H, Bleichrodt RP. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(7):775-784. doi:10.3109/00365521.2014.908475

20. Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):271-278. doi:10.3904/kjim.2015.30.3.271

21. Cassieri C, Brandimarte G, Elisei W, et al. How to Differentiate Segmental Colitis Associated With Diverticulosis and Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50 Suppl 1:S36-S38. doi:10.1097/MCG.0000000000000630

22. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(6):924-928

23. Hanna MH, Kaiser AM. Update on the management of sigmoid diverticulitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(9):760-781. doi:10.3748/wjg.v27.i9.760

24. Raphaeli T, Menon R. Current treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(4):219-227. doi:10.1055/s-0032-1329393
25. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(3):419-424
26. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(1):55-62. doi:10.1007/s00384-002-0396-5
27. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *J Med Microbiol.* 2000;49(9):827-830. doi:10.1099/0022-1317-49-9-827
28. Peery AF, Shaikat A, Strate LL. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;160(3):906-911.e1. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.059
29. Agarwal AK, Karanjawala BE, Maykel JA, Johnson EK, Steele SR. Routine colonic endoscopic evaluation following resolution of acute diverticulitis: is it necessary?. *World J Gastroenterol.* 2014;20(35):12509-12516. doi:10.3748/wjg.v20.i35.12509
30. Meyer J, Orci LA, Combescure C, et al. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Acute Diverticulitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1448-1456.e17. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.031
31. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg.* 1978;12:85-109
32. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):910-917. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41154.x
33. Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg.* 1999;65(7):632-636
34. McConnell EJ, Tessier DJ, Wolff BG. Population-based incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon based on gender and age. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(8):1110-1114. doi:10.1007/s10350-004-7288-4
35. Di Mario F, Aragona G, Leandro G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(3):581-586. doi:10.1007/s10620-005-2478-z

36. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*. 2014;147(4):793-802. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.004

37. Kruis W, Kardalinos V, Eisenbach T, et al. Randomised clinical trial: mesalazine versus placebo in the prevention of diverticulitis recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):282-291. doi:10.1111/apt.14152

38. Stollman N, Smalley W, Hirano I; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1944-1949. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.003

39. Comparato G, Pilotto A, Franzè A, Franceschi M, Di Mario F. Diverticular disease in the elderly. *Dig Dis*. 2007;25(2):151-159. doi:10.1159/000099480

40. Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(3):313-315. doi:10.1097/01.meg.0000049998.68425.e2

41. Devaraj B, Liu W, Tatum J, Cologne K, Kaiser AM. Medically Treated Diverticular Abscess Associated With High Risk of Recurrence and Disease Complications. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(3):208-215. doi:10.1097/DCR.0000000000000533

42. Anderson DN, Driver CP, Davidson AI, Keenan RA. Diverticular disease in patients under 50 years of age. *J R Coll Surg Edinb*. 1997;42(2):102-104

43. Wong WD, Wexner SD, Lowry A, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis--supporting documentation. The Standards Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(3):290-297. doi:10.1007/BF02258291

44. Mäkelä J, Vuolio S, Kiviniemi H, Laitinen S. Natural history of diverticular disease: when to operate?. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(12):1523-1528. doi:10.1007/BF02237300

45. Chapman JR, Dozois EJ, Wolff BG, Gullerud RE, Larson DR. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes?. *Ann Surg*. 2006;243(6):876-883. doi:10.1097/01.sla.0000219682.98158.11

46. Hart AR, Kennedy HJ, Stebbings WS, Day NE. How frequently do large bowel diverticula perforate? An incidence and cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):661-665. doi:10.1097/00042737-200012060-00016

47. van de Wall BJM, Stam MAW, Draaisma WA, et al. Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(1):13-22. doi:10.1016/S2468-1253(16)30109-1
48. Bolkenstein HE, Consten ECJ, van der Palen J, et al. Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg.* 2019;269(4):612-620. doi:10.1097/SLA.0000000000003033
49. Bezerra RP, Costa ACD, Santa-Cruz F, Ferraz ÁAB. Hartmann Procedure Or Resection With Primary Anastomosis For Treatment Of Perforated Diverticulitis? Systematic Review And Meta-Analysis. *Arq Bras Cir Dig.* 2021;33(3):e1546. Published 2021 Jan 15. doi:10.1590/0102-672020200003e1546
50. Biffl WL, Moore FA, Moore EE. What is the current role of laparoscopic lavage in perforated diverticulitis?. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(4):810-813. doi:10.1097/TA.0000000000001390
51. Linzay CD, Pandit S. Acute Diverticulitis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2022*
52. Steenvoorde P, Vogelaar FJ, Oskam J, Tollenaar RA. Giant colonic diverticula. Review of diagnostic and therapeutic options. *Dig Surg.* 2004;21(1):1-6. doi:10.1159/000074833
53. McNutt R, Schmitt D, Schulte W. Giant colonic diverticula--three distinct entities. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(8):624-628. doi:10.1007/BF02556799
54. de Oliveira NC, Welch JP. Giant diverticula of the colon: a clinical assessment. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(7):1092-1096
55. Nigri G, Petrucciani N, Giannini G, et al. Giant colonic diverticulum: clinical presentation, diagnosis and treatment: systematic review of 166 cases. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):360-368. doi:10.3748/wjg.v21.i1.360
56. Yang HR, Huang HH, Wang YC, et al. Management of right colon diverticulitis: a 10-year experience. *World J Surg.* 2006;30(10):1929-1934. doi:10.1007/s00268-005-0746-x

BÖLÜM 10

ERİŞKİNLERDE GÖRÜLEN MECKEL DİVERTİKÜLÜNÜN KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ

Hüseyin Kılavuz

1. Giriş

Meckel divertikülü (MD), gastrointestinal sistemin en sık görülen konjenital anomalisi olup gebeliğin 5. ve 9. haftaları arasında omfalomesenterik kanalın tam olarak kapanmaması nedeniyle ileumun anti-mezenterik tarafında çıkıntı yapan gerçek bir divertiküldür (1). Bu yapı 1598’de Wilhelm Fabricius Hildanus tarafından anatomik bir varyant olarak tanımlanmış olmasına rağmen, 1809’da Johann Friedrich Meckel konuyla ilgili ayrıntıları ortaya koyan ilk kişi oldu. Ayrıca Meckel, omfalomesenterik kanalın tam olarak kapanmamasının MD’nin yanı sıra enterokistlere, bağırsak göbük fistüllerine ve mezodivertiküler bantlara yol açtığını da göstermiştir (2). Bununla birlikte Salzer tarafından ektopik mide mukozasının ve Deetz tarafından ilişkili ileum ülserasyonunun keşfiyle MD’nin anlaşılabilirliği daha da arttı (3).

Meckel divertikülü ile ilgili akılda kalıcı olması açısından klasik olarak “ikiler” kuralı kullanılmaktadır. Buna göre, MD’nin toplumda görülme sıklığı %2’dir. Genellikle 2 yaş altında görülür. Yerleşim yeri ileoçekal valve yaklaşık 2 feet (60 cm) uzaklıktadır. Divertikül ortalama 2 inch (5 cm) uzunluktadır. MD’de %2 oranında komplikasyon gelişme olasılığı vardır. Çoğunlukla gastrik ve pankreatik doku olmak üzere 2 tip mikroskopik heterotopik doku içerebilir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınların 2 katı olarak kabul edilmektedir (4).

2. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi

Gelişmekte olan bir embriyoda, primitif orta bağırsak besinleri annenin uterin yolk sac yapısından alır. Bu bağlantıyı da embriyo bağırsak duvarının bir çıkıntısı olarak oluşturulmuş olan omfalomesenterik (vitello intestinal) kanal yoluyla sağlar. Embriyolojik besin kanalı olan omfalomesenterik kanal

genellikle oblitere hale gelir ve gebeliğin 5. ve 9. haftaları arasında orta bağırsaktan ayrılır (5). Omfalomesenterik kanal aynı zamanda vitellointestinal kanal veya vitellin kanal veya omfaloenterik kanal olarak da bilinir. Bu kanalın boyutu yavaş yavaş küçülür ve oblitere olur. Omfalomesenterik kanaldaki kısmi veya tam involüsyon yetmezliği; kalıcı vitellin kanal, Meckel divertikülü, omfalodivertiküler bant, mezodivertiküler bant, meckel kisti, umblikal sinüs ve umblikal polipe yol açabilir (6). Bu anomalilerden Meckel divertikülü en yaygın olanıdır ve omfalomezenterik kanal anomalilerinin yaklaşık %98'ini oluşturur. MD, terminal ileumun antimezenterik sınırından kaynaklanan bağırsak duvarının üç katmanını da içeren gerçek bir divertiküldür. Kendine ait ayrı bir mezentere de sahip olabilmektedir. Genellikle superior mezenterik arterin ileal dallarından çıkan vitellointestinal arter tarafından beslenir (7).

Vitellin kanalını kaplayan hücreler pluripotent hücreler olduğundan, divertikül mukozası heterotopik gastrik mukoza (%50), pankreatik mukoza (%5) ve daha az sıklıkla kolonik mukoza, endometriozis veya hepato-biliyer dokusu içerebilir. Heterotopik mukozaların varlığı kanama, kronik peptik ülserasyon ve perforasyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (8).

3. Epidemiyoloji

Otopsi çalışmalarına göre, MD genel popülasyonun %0,3-2'sinde bulunur. Semptomatik MD için yaşam boyu riskin %4,2-9 arasında olduğu bildirilmiştir. Meckel divertikülü genellikle iki yaşından küçük bireyleri etkiler ve vakaların %30'dan fazlası 1 yaşından küçüktür. Tüm yaş gruplarında MD gelişebilirken semptom geliştirme riski yaşla birlikte azalır. Sindirim sistemi, sinir sistemi veya kardiyovasküler sistem majör anomalileri olan hastalarda insidans artabilmektedir (9-11). Çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte erkek-kadın prevalans oranı 3:2'dir. Meckel divertikülektomilerinin %53'ünün 4 yaşından önce yapıldığını, erkek:kadın oranının genel olarak 2,3:1 ve semptomatik hastalarda bu oranın 3:1 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12). Meckel divertikülü için kanıtlanmış ailesel bir yatkınlık olmamakla birlikte aynı aile bireylerinde bildirilen MD vakaları mevcuttur (13).

4. Klinik Bulgular

Erişkinlerde, hastalık genellikle asemptomatiktir. Sıklıkla görüntüleme testleri veya diğer hastalıkları tedavi etmek için yapılan cerrahi sırasında veya başka komplikasyonlara bağlı olarak tesadüfen teşhis edilir. Semptomatik

veya komplike Meckel divertikülü tanısını öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme temelinde doğrulamak zordur. Çünkü hem klinik hem de radyolojik olarak Meckel divertikülü ile karışabilen hastalıklar mevcuttur. Bunların en başında akut apandisit, ileal veya kolonik divertikülit, enterokolitler, üriner patolojiler, enterik duplikasyon kisti, lipom veya polip nedeniyle invajinasyon, anjiyodisplazi, intestinal maligniteler ve pelvik inflamatuvar bozukluklar gelmektedir (14).

Komplike MD, çocuklarda önemli bir morbidite nedenidir ve komplikasyon gelişen hastaların %50'sinden fazlası 10 yaşın altındadır. Divertikül ile ilgili komplikasyonların gelişmesi için yaşam boyu riskin yaklaşık %4 olduğu tahmin edilmektedir. Komplikasyon gelişme olasılığı yaşla birlikte azalır. Çalışmalar erkek cinsiyeti komplikasyon gelişimi için bir risk faktörü olarak görmektedir (15). Semptomatik MD olan hastalarda ince bağırsak obstrüksiyonu, invajinasyon, inflamasyon, alt gastrointestinal kanama, perforasyon ve diğer nadir durumlar dahil olmak üzere çeşitli klinik belirtiler bildirilmiştir (16). Meckel divertikülü, semptomatik olunca peptik ülser hastalığı, gastroenterit, biliyer kolik ve kolonik divertikülit gibi daha yaygın rahatsızlıkları taklit edebilir. Açıklanamayan batın şikayetleri, bulantı ve kusma veya gastrointestinal kanaması olan her hastada ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (17).

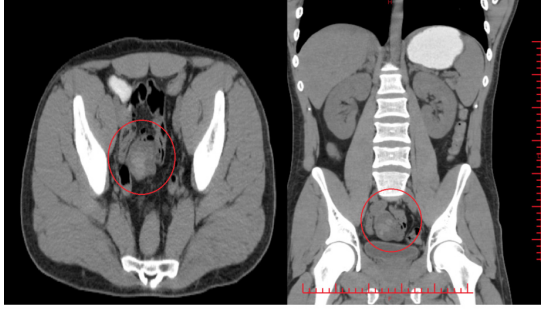
5. Tanı Yöntemleri

Direkt grafilerin MD saptamada spesifik bir yeri yoktur. Meckel divertikülüne ait komplikasyonların varlığında radyografilerde hava-sıvı seviyesi veya dilate bağırsak ansları görülebilir. Baryum çalışmalarında, Meckel divertikülü, terminal ileumun antimezenterik sınırından kaynaklanan kör uçlu tübüler veya sakküler bir yapı olarak saptanabilir. Ancak klinik pratikte rutin kullanımı yoktur (18).

Meckel divertikülü için kullanılabilen tanı testleri arasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi ve anjiyo tomografi en öne çıkanlarıdır. Ancak bu tanı testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Ultrasonografide, Meckel divertikülü ileal anslardan kaynaklanan hiperekoik, tübüler kör uçlu bir yapı olarak görülebilir. Doppler sonografi, Meckel divertikülü duvarında anormal damarları ve inflamasyon belirtilerini gösterebilir (19).

Bilgisayarlı tomografi taramasında Meckel divertikülü, terminal ileumun antimezenterik sınırından çıkan tübüler kör uçlu bir yapı olarak görülebilir. Bununla birlikte, komplike olmayan vakalarda, divertikül genellikle normal

bir ince bağırsak ansı ile karışabileceği için tomografik olarak tespitini sınırlar. Bilgisayarlı tomografi, Meckel divertikülü ile ilişkili komplikasyonların saptanmasında klinik önem arz eder. Karın içi apse oluşumu, obstrüksiyon ve perforasyon, tümörlerin teşhisinde ve aktif bağırsak kanamasında kontrast maddenin ekstrevasyonunun tespiti gibi avantajları vardır (Şekil 1) (20).



Şekil 1. Abdominal bilgisayarlı tomografi kesitlerinde Meckel divertikülünün görünümü (Kişisel arşivden)

Gastrik mukozanın mukoid hücreleri bağırsak lümenine klorür salgılar. Tc-99m perteknetat, klorür iyonlarına benzer bir şekilde davranır ve mide mukozasında müsin salgılayan hücreler tarafından alınarak bağırsağa salgılanır. Bu, ektopik mide mukozasını saptamanın temelidir. Bu test pediatrik popülasyonda %85-90 gibi yüksek bir duyarlılığa sahipken yetişkin popülasyonda yaklaşık %60 gibi nispeten daha düşük bir duyarlılığa sahiptir (21). Diğer tanı testlerinden çift balonlu endoskopi, endoskopun ileumun içine doğru ilerlemesini sağlayan bir tekniktir. Kapsül endoskopisi ise yutulan bir kameranın bağırsak peristaltizmi ile ilerlerken lümen içerisini kaydettiği farklı bir tekniktir (22).

6. Semptomlar ve Komplikasyonlar

6.1. Karın Ağrısı

Meckel divertikülü ile ilişkili akut karın ağrısı, akut apandisit semptomlarını taklit eden meckel divertiküliti, bağırsak tıkanıklığı, perforasyon ve peritonitten kaynaklanabilir. Semptomatik MD'nin erken kliniği genellikle apandisit ile aynıdır çünkü her ikisi de benzer otonomik ağrıya neden olan inflamasyona sahip orta bağırsak yapılarıdır (23). Perforasyonlu veya perforasyonsuz Meckel divertiküliti; ateş, titreme, mide bulantısı, kusma, sağ alt kadranda karın ağrısı ve periton bulguları ile bulgu vermesi nedeniyle genellikle teşhis yanlışlığına

neden olur. Semptomatik MD'de preoperatif doğru tanının %5,7 ile %13 arasında konulabildiği ve semptomatik MD'nin akut apandisit 55 kat daha nadir olduğu bildirilmiştir (14).

Meckel divertikülü en sık olarak divertikül içindeki ektopik mide mukozasından asit salgılanmasının bir sonucu olarak ortaya çıkarken, diğer sık nedenler arasında divertikülün yabancı bir cisim veya tümörle tıkanması yer alır. Divertikül tabanındaki tıkanmanın Meckel divertikülüne yol açan tetikleyici olay olduğu varsayıldığından uzun, dar tabanlı MD'nin kısa, geniş tabanlı MD'lere göre semptomatik olma olasılığı daha yüksektir (24).

Akut apandisit öntanısı ile ameliyata alınan ve ameliyatta normal bir apandiks izlenen hastalarda, olası MD için terminal ileumun yeterli kısmının incelenmesi gerekir. Her iki patolojinin birlikteliğinin çok nadir olması nedeniyle akut apandisit mevcut ise ayrıca MD aramaya gerek yoktur. Ancak bazı çalışmacılar tüm apandisit vakalarında ayrıca Meckel divertikülünün aranmasını ve saptanırsa divertikülektomi yapılmasını önermektedir (25).

6.2 Kanama

Alt gastrointestinal kanama, çocuklarda MD'nin en yaygın bulgusudur. Ortalama başvuru yaşı 2 olup daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde de kanama olabilir. Kanamanın nedeni olarak MD içerisinde var olan ektopik mide ve pankreas mukozasının asit ve pankreatik sekresyonları salgılayarak bitişik ileal mukozanın ülserasyonuna neden olması veya MD'den gelişen tümörler bildirilmiştir. Erişkinlerde kanama genellikle ağrısızdır ve melena ile kendini gösterir (8). Meckel divertikülünden şüphelenilen kanamada Tc-99m perteknetat, anjiyografi, kapsül endoskopi veya çift balon endoskopi (ÇBE) tanı testi olarak kullanılabilir. MD için kapsül endoskopi ve retrograd ÇBE'nin tanısallığı sırasıyla %7,7 ve %86,5 olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ÇBE'nin MD kaynaklı olduğundan şüphelenilen gastrointestinal kanaması olan hastalar için güvenilir bir tanı aracı olabileceği tavsiye edilmektedir (26).

Mezenterik kateter anjiyografi, kanayan damarı doğru bir şekilde tespit etmede ve kanamanın tedavisi için embolizasyon imkanı nedeniyle yararlıdır. Vitellointestinal arterin saptanmasında ve bu arterin embolizasyonu için orta ve distal ileal arterlerin süperselektif kateterizasyonu gerekebilir. Bir Meckel divertikülünden kanamanın anjiyografik tespiti için >0,5 ml/dk kanama hızı gereklidir (27).

6.3 İntestinal Tıkanıklık

Meckel divertikülüne bağlı bağırsak obstrüksiyonu erişkinlerde en sık görülen bulgu olup, semptomatik MD vakalarının %15-40'ını oluşturur. Bu durum çocuklarda ise en yaygın ikinci prezentasyondur. Meckel divertikülünün bağırsak tıkanıklığına yol açmasında birçok farklı etyolojik faktör tespit edilmiştir. Bunlar MD'den göbeğe uzanan fibröz bant çevresinde ince bağırsağın volvulusu; ileoileal ve ileokolik invajinasyon; MD'nin herni kesesinin içerisinde inkarserasyonu; MD'nin aksenel torsiyonu; MD'nin mezosunun altında ince bağırsağın sıkışması; kronik divertikülite sekonder darlık; MD içerisinde yabancı cisim veya bezoar olması; MD'de gelişen tümörler olarak sıralanabilir (28). Meckel divertikülüne bağlı invajinasyon, Meckel divertikülü rezeksiyonu için kesin bir endikasyondur (29). Meckel divertikülünün inversiyonu, patofizyolojisi net olarak anlaşılamayan nadir bir komplikasyondur. En sık görülen prezentasyon şekli invajinasyon, karın ağrısı, anemi veya gastrointestinal kanamadır. İnversiyona neden olan mekanizmanın, bir ülserasyon veya ektopik doku etrafındaki anormal bir peristaltik hareket olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, ters Meckel divertikülü olan hastaların yaklaşık %40'ında ektopik doku bulunmadığı bildirilmektedir (30).

İnce bağırsak volvulusu, bağırsak segmenti ve bununla ilişkili mezenterin torsiyonunu ifade etmektedir. Meckel divertikülüne sekonder ince bağırsak volvulusu oldukça nadirdir. İnce bağırsak volvulusununun belirgin klinik bulgusu mide bulantısı, kusma ve abdominal distansiyon ile bağırsak obstrüksiyonudur. Semptomlar ilerledikçe, hastalarda bağırsak iskemisi nedeniyle bağırsak nekrozu ve perforasyonu gelişebilir. Bilgisayarlı tomografide “girdap işareti” tanıda önemli rol oynar. Cerrahi tedavisinde laparotomi veya laparoskopik yöntemlerle segmenter rezeksiyon veya divertikülektomi yapılabilir (31).

Abdominal duvar hernileri içerisinde Meckel divertikülünün herniasyonu ilk kez 1700'de Fransız cerrah Alexis de Littre tarafından tarif edilmiştir. Littre hernisi olarak adlandırılan bu tabloya eşlik eden herni alanları inguinal (%50), umbilikal (%20) ve femoral (%20) hernilerdir. Bir Littre hernisi, MD'li hastaların %1'inden daha azında görülür (32). Littre hernisinin gerçek insidansı şimdiye kadar bilinmemekle birlikte inkarsere veya strangüle hernilerin sadece % 0,09'unu oluşturduğu bildirilmiştir.

Littre hernisini diğer hernilerden ayırt edecek karakteristik tanısal klinik semptomlar veya bulgular yoktur. Redükte edilemeyen bir herni varlığına, tekrarlayan rektal kanama veya karın ağrısı öyküsü eşlik ediyorsa MD olabileceği akla gelmelidir. Bu tür şüpheli MD olabilecek inkarsere fitıklarda

manuel redüksiyon manevralarından kaçınılmalıdır. Littre hernisi saptanırsa herni kesesi içerisindeki MD her zaman rezeke edilmelidir. Divertikülü içeren intestinal segmentte nekroz bulguları varsa bağırsak rezeksiyonu da eklenmelidir (33).

6.4. Tümörler

Meckel divertiküllerinin çoğu benign olup malign transformasyon insidansı %0,5-3.2 olarak bildirilmektedir. Meckel divertikül maligniteleri olan hastaların önemli bir oranının yaşamları boyunca başka bir noktada primer malignitelere sahip olduğu bulundu. Yapılan bir çalışmada Meckel divertikül kanseri tanılı 158 hastanın 51'inde (%33) yaşamları boyunca Meckel divertikülü yerleşim ihtimali olmayan bir bölgede, başka bir primer malignite saptandı. Bu hastaların %13'ünde ilk olarak MD'ye ait malignite tanı aldı. Bu yüzden MD'nin ileumda kanser için "sıcak nokta" veya "yüksek riskli" bir bölge olduğu düşünülmektedir (34).

Karsinoid tümörler %33-44 oranla en sık görülen primer divertiküler malignite olup diğerlerinin oranları sırasıyla %18-25 leiomyosarkom, %12-16 adenokarsinom ve %12 gastrointestinal stromal tümörlerdir (GİST) (35). Farklı bir çalışmada, 402 hastanın alındığı literatür incelemesinde, bildirilen baskın malignite türleri %84,6 nöroendokrin tümör, %8,2 GİST ve %6 adenokarsinom olup tanı anında hastaların %29,5'inde metastaz raporlanmaktadır. Nadir histolojik alt tipler arasında pankreas karsinomu, ektopik pankreasta intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar, lenfomalar ve melanomlar görülmektedir (36).

Hem MD hem de karsinoid tümörler nadir görülen klinik antiteler olduğundan, bir MD'de bir karsinoid tümörün ortaya çıkması daha da nadirdir. Bir çalışmada tüm karsinoidlerin yaklaşık olarak %0,48-0,74'ünün MD'de meydana geldiği bildirilmiştir. Vakaların % 70'inden fazlasında , karsinoidler MD'nin distal ucundan kaynaklanmaktadır. MD'de bir karsinoid teşhis edildiğinde, tedavi hastalığın evresine göre uyarlanmalıdır. Çalışmaların çoğunda 10 mm'den küçük lezyonlarda basit MD eksizyonu yeterli kabul edilirken bazı yayınlara göre ise bu kriter sadece 5 mm'den küçük olanlar için geçerlidir. Daha büyük lezyonlar için divertikülü içeren ileal traktın mezosuyla birlikte rezeksiyonu önerilir (37).

Meckel divertikül adenokarsinomları son derece nadirdir. Meckel divertikülü ile ilişkili adenokarsinomun, pankreas dokusu, duodenal, jejunal, kolonik veya gastrik mukozayı içeren heterotopik dokulardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Meckel divertikülü ile ilişkili adenokarsinomu olan hastaların

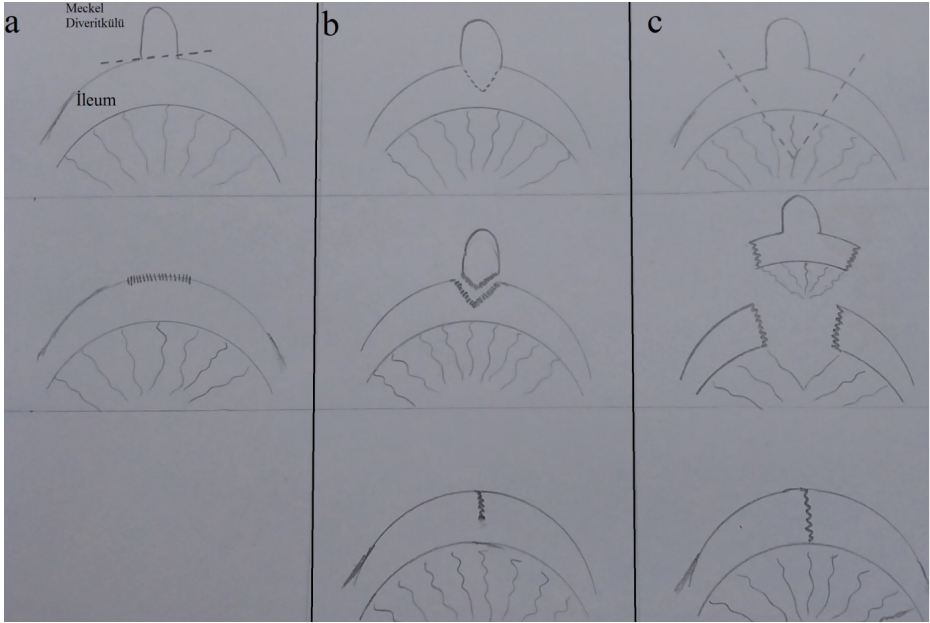
geç tanı alması nedeniyle prognozu genellikle kötü seyretmektedir. Cerrahi tedavisi MD'yi içeren ince bağırsak segmentinin rezeksiyonunu içerir (38).

7. Semptomatik Meckel Divertikülüne Yaklaşım

Meckel divertikül vakalarının çoğu yaşam boyu asemptomatik kalır ve semptomatik vakalar çoğunluğu erken çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, çocuklar için semptomatik olmasa bile profilaktik divertikülektomi önerilmektedir. Ancak asemptomatik erişkinlerde net bir yaklaşım yoktur. Cerrahi müdahale gerektiren 20 yaşın üzerindeki semptomatik hastaların %63'ünden fazlasının daha önce MD'ye atfedilebilecek semptomları olduğu görülmüştür. Semptomatik MD'nin en yaygın etiyojileri bağırsak tıkanıklığı, gastrointestinal kanama ve perforasyonlu-perforasyonsuz divertikülettir (39).

Semptomatik MD'nin rezeksiyonu için uygulanacak prosedürün seçiminde divertikül boyutları ve ektopik dokunun varlığı önemlidir. Ektopik dokunun varlığı intraoperatif olarak palpasyon veya makroskopik görünüm ile her zaman doğru bir şekilde tahmin edilemeyebilir. Yükseklik-çap oranına göre uzun divertiküller (boy/çap oranı >2), gövde ve uçta ektopik dokuya sahipken, kısa ve geniş bir divertikülün ise tabanda ektopik dokuya sahip olabileceği tahmini olarak söylenebilir. Buna göre uzun bir MD'nin basit divertikülit olduğu durumda divertikülektomi yapılabilirken, kısa bir MD'nin basit divertikülitinde wedge rezeksiyon yapılarak lümen daraltılmayacak şekilde birleştirilmelidir. Ayrıca komplike bağırsak obstrüksiyonunun eşlik etmesi, tabanın enflame olması, perforasyon bulgusu olan komplike divertikülit veya tümör varlığında ileuma ait segmenter rezeksiyon yapılması uygundur (40).

Kanamanın eşlik ettiği MD'lerde ektopik mide asidi üretiminden kaynaklanan peptik ülserler, genellikle MD'nin kendisinden çok ileumda bulunur. Herhangi bir ektopik mide dokusunun kalmaması için divertikülektomi ile ileumun segmenter rezeksiyonunu da içeren prosedürler tercih edilmelidir. Aktif kanaması olmayan uzun ve ince MD için, içindeki herhangi bir ektopik doku muhtemelen uçta sınırlı olacağından basit bir divertikülektomi yeterli olacaktır (41) (Şekil 2).



Şekil 2. Meckel divertikülde rezeksiyon çeşitlerinin şematizasyonu. a) Divertikülektomi, b) Wedge rezeksiyon ve anastomoz, c) Segmenter ileum rezeksiyonu ve anastomoz (Çizim: Hemşire Birgül Kılavuz, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Klinik Nutrisyon Birimi)

8. İnsidental Saptanan Meckel Divertikülüne Yaklaşım

Semptomatik MD'nin tedavisi cerrahi rezeksiyon iken yetişkin popülasyonda bir MD'nin tesadüfen saptanmasında uygulanacak yaklaşımla ilgili bir fikir birliği ortaya konulamamıştır. Bir grup araştırmacı MD'nin profilaktik rezeksiyonundan sonra meydana gelen postoperatif komplikasyonların, MD'nin kendisine bağlı komplikasyon riskinden çok daha yüksek olduğunu, dolayısıyla rutin eksizyonun endike olmadığını savunmaktadır. Buna karşın diğer bir grup araştırmacı da MD'nin malignite riski nedeniyle rutin rezeksiyonunu önermektedir (5, 37). Akut apandisitli 7927 hastada yapılan bir çalışmada insidental saptanan ve eksize edilmeyen MD'li hastalarda yaklaşık 15 yıllık takip süresince anlamlı bir komplikasyon saptanmadığı gösterilmiştir (42).

Ektopik doku varlığı divertikülün semptomatik hale gelme olasılığını arttırmaktadır. Ektopik dokusu olan hastaların %62'sinde palpasyon bulgusu yoktur. Bu nedenle eğer bir MD tabanında ele gelen bir kitle saptanırsa, rezeksiyon sınırının tüm kitleden arındırılmış olması için wedge veya segmenter

rezeksiyon gerekir. Palpasyon bulgusu yok ise basit bir divertikülektomi yeterli olabilmektedir (43). Bazı araştırmacılar, divertikülü içeren bağırsak segmentinin rezeksiyonunun, geride anormal bir heterotopik mukoza bırakma riski nedeniyle, wedge rezeksiyon veya divertikülektomiye tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır (44).

2005 yılında Mayo Clinic, MD'nin profilaktik eksizyonu için risk faktörlerine göre bazı kriterler belirledi. Bu kriterler; 50 yaş ve altı, erkek cinsiyet, divertikül uzunluğu 2 cm ve üzeri olması ve mukozal heterotopinin varlığını düşündüren palpasyon bulgusuydu. Bir kriterin varlığında semptomatik olma oranı %17,2, iki kriterin varlığında %25,3, üç kriterin varlığında %42 ve dört kriterin varlığında %70 olarak bildirildi. Bu faktörlerden en az birinin olması durumunda asemptomatik MD için rezeksiyon önerildi (43).

Cerrahi prosedür seçimi klinik tecrübelerine göre belirlenmelidir. Meckel divertikülü için laparoskopik cerrahi prosedürlerin ve laparotominin postoperatif komplikasyonların, yeniden ameliyat ve yeniden yatış oranlarının benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Laparoskopik prosedürler son yıllarda konvansiyonel operasyonların yerini alarak hem tanı hem de tedavide yarar sağlamaktadır (24, 45).

9. Sonuç

Gastrointestinal sistemin en yaygın konjenital malformasyonu olan Meckel divertikülü vakaları erişkinlerde nadir görülmektedir. Meckel divertikülü semptomsuz seyredediği gibi hayati risk oluşturacak kadar ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Sık görülen klinik bulgularından olan bağırsak tıkanıklığı, divertikülit ve gastrointestinal kanama diğer abdominal patolojilerin bulgularıyla benzerlik göstermesi nedeniyle Meckel divertikülü tanısı atlanabilmekte veya geç tanı konulmaktadır. Meckel divertikülüne ait olası semptomların iyi tanınması ve bu semptomlar ortaya çıktığında gerekli tanı yöntemlerinden doğru yararlanılması önem arz etmektedir.

Semptomatik Meckel divertikülüne yaklaşımın standartlaşmış olmasına karşın asemptomatik olan, insidental saptanan Meckel divertiküllerine yaklaşım konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Geniş hasta sayıları içeren yayınlar ile asemptomatik hasta gruplarında uygulanacak tedavi yöntemleri için algoritmalar oluşturulmaya çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Peranteau WH, Smink DS. Appendix, Meckel's, and other small bowel diverticula. In: Zinner MJ, Ashley SW, eds. *Maingot's Abdominal Operations*, 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. pp. 623-47
2. Janjua RM, Schultka R, Goebbel L, Pait TG, Shields CB. The legacy of Johann Friedrich Meckel the elder (1724–1774): a 4-generation dynasty of anatomists. *Neurosurgery*. 2010; 66(4) :758–70.
3. Choi SY, Hong SS, Park HJ, Lee HK, Shin HC, Choi GC. The many faces of Meckel's diverticulum and its complications. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017; 61(2): 225-231.
4. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99: 501-5.
5. Rayan MN, Tang X, Khazem M, Clements W, Bray C. Case for Thought: Meckel's Diverticulum in the Adult Population. *Cureus*. 2022; 14(4): e24494. Published 2022 Apr 26.
6. Barolia, Dinesh Kumar; Singh, Aditya Pratap; Tanger, Ramesh; Gupta, Arun Kumar; Chaturvedi, Vinita; Tuteja, Neeraj. Demography of the remnant of omphalomesenteric duct. *Formosan Journal of Surgery* 52(6): p 201-206, Nov–Dec 2019.
7. Morris G, Kennedy A Jr, Cochran W. Small bowel congenital anomalies: a review and update. *Curr Gastroenterol Rep*. (2016) 18:16–22.
8. Blouhos K., Boulas K. A., Tsalis K., et al. Meckel's diverticulum in adults: surgical concerns. *Frontiers in surgery* . 2018; 5: p. 55.
9. Zani A, Eaton S, Rees CM, et al. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? *Ann Surg* 2008; 247: 276–81.
10. Soltero MJ, Bill AH. The natural history of Meckel's Diverticulum and its relation to incidental removal. A study of 202 cases of diseased Meckel's Diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen year period. *Am J Surg*. 1976; 132(2): 168-173.
11. Yahchouchy EK, Marano AF, Etienne JC, Fingerhut AL. Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg*. 2001; 192(5): 658-662.
12. Parvanescu A, Bruzzi M, Voron T, et al. Complicated Meckel's diverticulum: Presentation modes in adults. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(38): e12457.
13. Passarge E, Stevenson RE. Meckel's diverticulum. In: *Human Malformations and Related Anomalies*, 2nd ed, Stevenson RE, Hall JE (Eds), Oxford University Press, Oxford 2006. p.1111.

14. Ding Y., Zhou Y., Ji Z., Zhang J., Wang Q. Laparoscopic management of perforated Meckel's diverticulum in adults. *International Journal of Medical Sciences*. 2012; 9(3): 243–247.

15. Lequet J., Menahem B., Alves A., Fohlen A., Mulliri A. Meckel's diverticulum in the adult. *Journal of Visceral Surgery* . 2017; 154(4): 253–259.

16. Kassir R., Debs T., Boutet C., et al. Intussusception of the Meckel's diverticulum within its own lumen: unknown complication. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015; 10:111–114.

17. Malik AA; Shams-ul-Bari, Wani KA, Khaja AR. Meckel's diverticulum- Revisited. *Saudi J Gastroenterol*. 2010; 16(1): 3-7.

18. Levy AD, Hobbs CM. From the archives of the AFIP. Meckel diverticulum: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2004; 24: 565–87.

19. Kotha VK, Khandelwal A, Saboo SS, et al. Radiologist's perspective for the Meckel's diverticulum and its complications. *Br J Radiol*. 2014; 87(1037): 20130743.

20. Im AL, Lee YH, Bang DH, Yoon KH, Park SH. Dual energy CT in patients with acute abdomen; is it possible for virtual non-enhanced images to replace true non-enhanced images? *Emerg Radiol* 2013; 20: 475–83.

21. Chatterjee A., Harmath C., Vendrami C.L., Hammond N.A., Mittal P., Salem R., Miller F.H. Reminiscing on remnants: imaging of Meckel diverticulum and its complications in adults. *Am. J. Roentgenol*. 2017; 209: W287–W296.

22. Shinozaki S, Yamamoto H, Ohnishi H, et al. Endoscopic observation of Meckel's diverticulum by double balloon endoscopy: report of five cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(8 Pt 2): e308–11

23. Mohammed AA, Rasheed Mohammed M. Emergency Presentations of Meckel's Diverticulum in Adults. *Surg Res Pract*. 2022; 2022: 6912043. Published 2022 Aug 25.

24. Hosn MA, Lakis M, Faraj W, Khoury G, Diba S. Laparoscopic approach to symptomatic meckel diverticulum in adults. *JLS*. 2014; 18(4): e2014.00349.

25. Matsugas MI. Incidence, complications and management of Meckels Diverticulum. *Arch Surg*. 2005; 130: 143–6.

26. He Q, Zhang YL, Xiao B, Jiang B, Bai Y, Zhi FC. Double-balloon enteroscopy for diagnosis of Meckel's diverticulum: comparison with operative findings and capsule endoscopy. *Surgery* (2013) 153: 549–54.

27. Elsayes KM, Menias CO, Harvin HJ, Francis IR. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 81–8.

28. Bingham JR, Causey MW, Haque MI. Phytobezoar within Meckel's diverticulum: an unusual cause of intestinal obstruction. *Am Surg.* (2014) 80:94–6.
29. Sioka E, Christodoulidis G, Garoufalis G, Zacharoulis D. Adult intussusception due to inverted Meckel's diverticulum. *World J Gastrointest Surg.* 2011; 3: 123–127.
30. Rashid OM, Ku JK, Nagahashi M, Yamada A, Takabe K. Inverted Meckel's diverticulum as a cause of occult lower gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 6155–6159.
31. Chen Y, Liu Y, Jiang L, Jiang F, Zhu T. Axially torsional Meckel's diverticulum accompanied by small bowel volvulus: a case report. *J Int Med Res.* 2021; 49(10): 3000605211053554.
32. Schizas D, Katsaros I, Tsapralis D, Moris D, Michalinos A, Tsilimigras DI, et al. Littre's hernia: a systematic review of the literature. *Hernia* 2019; 23: 125–30.
33. Bakal Ü, Tartar T, Saraç M, Kazez A. Littre hernia in children: A clinical aspect. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 101-104.
34. Thirunavukarasu P, Sathaiah M, Sukumar S, et al. Meckel's diverticulum--a high-risk region for malignancy in the ileum. Insights from a population-based epidemiological study and implications in surgical management. *Ann Surg.* 2011; 253(2): 223-230.
35. Kabir SA, Raza SA, Kabir SI. Malignant neoplasms of Meckel's diverticulum; an evidence based review. *Ann Med Surg (Lond).* 2019; 43: 75-81. Published 2019 Jun 4.
36. van Malderen K, Vijayvargiya P, Camilleri M, Larson DW, Cima R. Malignancy and Meckel's diverticulum: A systematic literature review and 14-year experience at a tertiary referral center. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(5): 739-747.
37. Caracappa D, Gullà N, Lombardo F, et al. Incidental finding of carcinoid tumor on Meckel's diverticulum: case report and literature review, should prophylactic resection be recommended?. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 144. Published 2014 May 8.
38. Principe DR, Nesper P, Metropulos AE, Rubin J, Marinov MN. Intestinal adenocarcinoma originating from an undiagnosed Meckel's diverticulum. *J Surg Case Rep.* 2022; 2022(5): rjac128. Published 2022 May 22.
39. Bani-Hani K, Shatnawi N. Meckel's diverticulum: comparison of incidental and symptomatic cases. *World J Surg.* 2004; 28: 917–920.

40. Varcoe RL, Wong SW, Taylor CF, Newstead GL. Diverticulectomy is inadequate treatment for short Meckel's diverticulum with heterotopic mucosa. *ANZ J Surg.* (2004) 74: 869–72.

41. Hansen CC, Søreide K. Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21st century. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(35): e12154.

42. Ueberrueck T, Meyer L, Koch A, Hinkel M, Kube R, Gastinger I. The significance of Meckel's diverticulum in appendicitis-a retrospective analysis of 233 cases. *World J Surg.* 2005; 29(4): 455-458.

43. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg.* 2005; 241(3): 529-533.

44. Erol V, Yoldaş T., Cin S., Çalışkan C., Akgün E., Korkut M. Complicated Meckel's diverticulum and therapeutic management. *Turkish Journal of Surgery.* 2013; 29(2): 63–66.

45. Tas İ, Culcu S, Duzkoylu Y, Eryilmaz S, Deniz MM, Yılmaz D. A Rare Cause of Acute Abdomen: Perforation of Double Meckel's Diverticulum. *Case Rep Gastrointest Med.* 2015; 2015: 648417.

BÖLÜM 11

ANAL FİSSÜR

Ahmet Başak

1. Giriş

Anal fissür ilk defa 1934'te Lockhart-Mummery tarafından dentat çizgi distaline doğru uzanım gösteren anodermde yırtık olarak tanımlanmıştır. Yetişkinlerde anorektal ağrının en sık sebebidir. Bütün yaş gruplarını etkileyen bir durum olup özellikle gençlerde görülür. İnsidans her iki cinsiyette eşittir (1).

Anal fissürlerin çoğunluğu posterior orta hatta oluşur. %10-15'i anterior orta hatta oluşur. %1'i ise orta hatta dışında oluşur. Bu atipik fissürler Crohn hastalığı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, anal kanserler ve tüberküloz ile ilişkilidir (2).

2. Patofizyoloji

Anal fissür patofizyolojisinin katı gayta veya uzamış diyare ile oluşan travmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Genelde fissür yüzeysel olarak başlar ve hızla iyileşir, bazen derinleşip ağrı-spazm siklusunun iskemi katkısı ile 6 haftayı geçen semptomlarla kronik fissür oluşur. Kronik anal fissür hastalarının %11'i çocuk doğumu sonrasındır. Travmatik doğumlarla risk artar ve anterior orta hat fissürler siktir. Dinlenme basıncı da yüksek değildir (3,4).

Posterior fissürlerde anodermdeki yırtık internal anal sfinkterde spazma neden olur. Bundan dolayı ağrı oluşur ve anoderm kanlanması azalır. İnferior rektal arter postmortem anjiyografisi anal kanal posteriorunun hastaların %85'inde daha az kanlandığını göstermiştir. Ayrıca doppler lazer akım çalışmalarında fissür hattının kan akımının daha az olduğu gösterilmiştir (1,3).

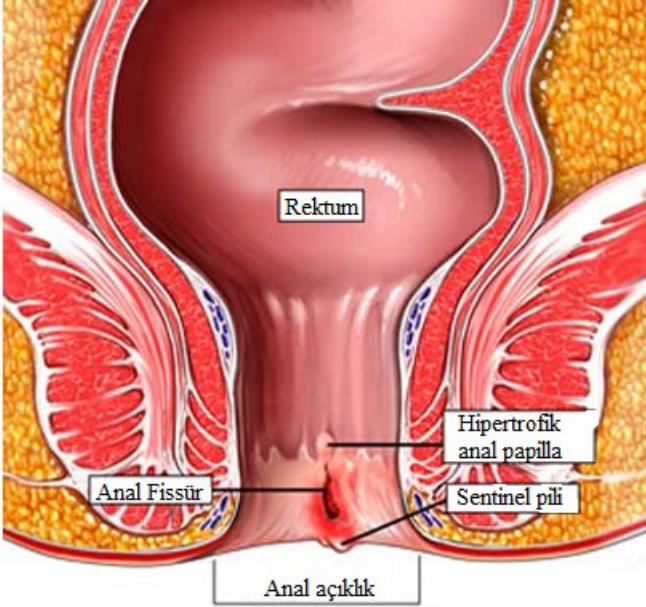
Anterior fissür patofizyolojisi ise eksternal sfinkter yaralanmaları ile ilişkilidir. Daha çok gençlerde ve kadınlarda görülür. Bu hastalarda maksimum sıkma basıncı posterior fissürlere göre önemli derecede düşüktür. Ayrıca maksimum dinlenme basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildir fakat posterior fissürlerde yüksektir (2).

3. Semptomlar ve Tanı

Klasik semptomları defekasyon sonrası oluşan ağrı ve parlak renkte kanamadır. Ağrı %90,8 oranında görülerek en sık semptomdur. Hastalar ağrıyı kesilme veya yırtılma şeklinde tanımlar. Ağrı aşırı olup birkaç dakika kadar sürebileceği gibi defekasyon sonrası saatlerce de sürebilir (1).

Kanama hastaların %71,4'ünde görülür. Parlak kırmızı kan gaytada çizgi şeklinde veya tuvalet kağıdına sürülmüş şekilde görülebilir. Bazı durumlarda ise tuvalete damladığı da görülebilir. Pruritus ani vakaların %50'sinde eşlik eder. Semptomlar yaşam kalitesini hatırı sayılır şekilde etkiler (1,3).

Kronik anal fissürlerde, fissürlerin kendini iyileştirmeye çalışması sonucu fissür triadı oluşur. Bu triadı internal anal sfinkterin görüldüğü derin fissür tabanı, anal kanal dışında deri kıvrıntısı (skin tag) veya nöbetçi meme (sentinel pili) ve anal kanal içinde hipertrofik anal papilla oluşturur (Şekil 1) (5).



Şekil 1: Anal fissür (6)

Anal fissür tanısı genelde hastanın şikayetleri ve öyküsü ile koyulur. Fizik muayene ise anal fissür tanısını doğrular ve diğer patolojileri dışlar. Değerlendirmede en önemli adım inspeksiyondur. Kalçaların nazıkçe ayrılması ile fissür görülebilir, fakat sfinkter spazmı ile görüş engellenebilir. Dijital muayene ağrı sebebi ile ertelenmelidir. Tanı kesin değilse veya apse şüphesi varsa dijital muayene yapılmalıdır (1).

4. Tedavi

Birçok hasta yaşadıkları şikayetlerinin hemoroid kaynaklı olduğunu düşünür ve fissür tanısını kabullenmekte isteksizdir. Hastayı eğitmek ve fissür yönetimini anlatmak iyi sonuçlar doğuracaktır (1).

Anal fissürlerin çoğunluğu medikal olarak tedavi edilebilir. Sıcak banyo uygulaması ve artmış lifli gıda alımı olarak konservatif tedavi tek başına vakaların yarısında etkilidir. Sıcak oturma banyosu somatoanal refleks ile internal anal sfinkterde relaksasyon sağlar ve iyileşmeye sebep olur. Güvenli ve yan etkileri olmamaları sebebi ile konservatif tedaviler tedavide ilk basamaktır. Konservatif tedavi başarısız olduğunda geleneksel olarak cerrahi tercih edilir. Medikal tedavide son zamanlardaki gelişme ile cerrahi sonrası inkontinans riski sebebi ile cerrahiden uzaklaşmıştır (2).

4.1. Topikal Nitrat

Organik nitratlar hücrel metabolizma ile nitrik oksit salınımını uyarırlar. Nitrik oksit salınımı ile sfinkter relaksasyonu sağlanır. Anal dinlenme basıncını düşürerek birçok çalışmada olumlu sonuçlar göstermiştir. Anodermal kan akımını tedavi öncesine göre artırdığı görülmüştür. Bu da anal kanal iskemisini azalttığını gösterir. Yüksek etki oranına rağmen baş ağrısı şeklinde yan etki gösterme insidansı yüksektir. Hastaların %20'si baş ağrısından yakındır. Ayrıca nitrat tedavisine tolerans gelişebildiği gösterilmiştir (7).

4.2. Kalsiyum Kanal Blokörler

Topikal kalsiyum kanal blokörler düz kas hücrelerine kalsiyum akımı sağlayarak internal anal sfinkter relaksasyonu sağlar. Nifedipin ve diltiazemin ortalama anal dinlenme basıncını düşürdüğü görülmüştür. Nitrata oranla eşit derecede etkili olduğu ve daha az yan etkisi olduğu görülmüştür. Hafif baş ağrısı hastaların %25'inde görülür. Oral preparatların başarı oranının düşük olduğu ve yan etkilerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Topikal nifedipin 8 hafta kullanımı ile iyileşme %97 olup 19 aylık takipte iyileşmenin %93 olduğu görülmüştür (2,8).

Diltiazemin dinlenme basıncı üzerine etkisi 5 saate kadar sürer ve iyileşme oranları günde üç uygulamada iki kez uygulamaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür (8).

Kalsiyum kanal blokör veya nitratlar ile yapılan kimyasal sfinkterotominin ana problemi cerrahi sfinkterotomiye göre tedavi sonrası daha yüksek anal

dinlenme basıncı sağladığı ve tedavi öncesi seviyeleri aştığı görülmüştür. Bundan dolayı rekürrens daha yüksektir (8).

4.3. α -Adrenoreseptör Antagonistleri

İndoraminin oral tek dozu ile sağlanan α -1 adrenoreseptör blokajı ile anal fissürü olan ve olmayan hastalarda 3 saat boyunca dinlenme basıncı düşmesi sağlanmaktadır. İndoramin 2 saatte maksimal doza ulaşırken yarılanma ömrü 5 saattir (9).

4.4. β -Adrenoreseptör Agonistleri

İn vitro çalışmalarda β -Adrenerjik uyarımın internal anal sfinkterde relaksasyon sağladığı gösterilmişken klinik olarak yeterli sayıda çalışma yoktur (3).

4.5. Parasempatomimetikler

Betanekol gönüllülerde anal dinlenme basıncını düşürdüğü görülmüştür. Diltiazem ile benzer etkinlik sağlarken yan etki yaratmamıştır. Uzun dönem verileri ise mevcut değildir (10).

4.6. Sildenafil

Sildenafil, topikal olarak fosfodiesteraz inhibisyonu ile sağlayarak nitrik oksit aktivitesini artırır ve internal anal sfinkter basıncını düşürür (11).

4.7. Minoksidil

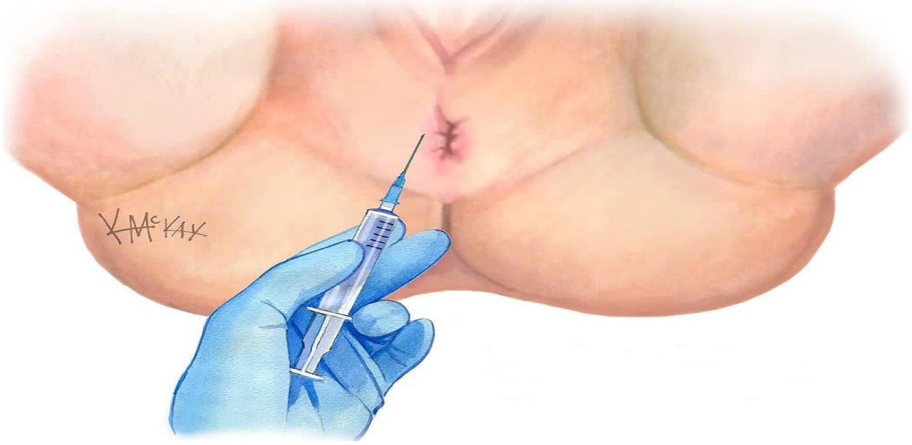
Minoksidil, potasyum kanallarını açarak düz kas relaksasyonu sağlar. Internal anal sfinkter relaksasyonu sağlayarak kimyasal sfinkterotomi sağlar. Yapılan çalışmada diltiazem ile benzer etkinlik sahip olduğu görülmüştür (12).

4.8. Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Kronik anal fissür tedavisinde kalıcı anal sfinkter hasarından kaçınılmak için yapılan terapötik yaklaşımlardan biri de botulinum toksin enjeksiyonudur. Çoğunlukla çizgili kasların kimyasal denervasyonunda kullanılsalar da gastrointestinal kanal düz kaslarını da zayıflattığı gösterilmiştir. Enjeksiyon sonrası paralizisi birkaç saat içinde olur ve 3. günde klinik etki görülür. Kimyasal denervasyon kalıcı değildir ve 2-3 ay sürer. Bu süre iyileşme için yeterlidir (13).

Botulinum toksin salin ile dilüe edilerek fissürün iki tarafına enjekte edilir (Şekil 2). Enjeksiyon sonrası oturma banyosu ve anal tampon gibi koruyucu önlemler ilk hafta tavsiye edilir (13).

Tedavi sonrası geçici etki sebebi ile yüksek rekürrens oranları beklenmesine rağmen botulinum toksin enjeksiyonu ile oluşan nüksler oldukça düşüktür. Sağlanan denervasyon sinirlerin tamamını bloke etmediği için inkontinans da görülmez (13,14).



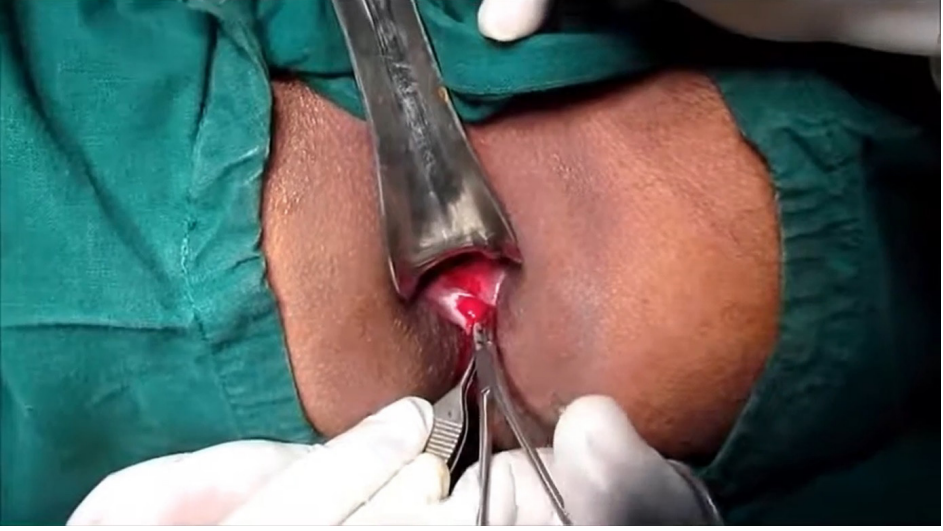
Şekil 2: Anal fissür için Botulinum Toksin enjeksiyonu (15)

4.9. Lateral İnternal Sfinkterotomi

Anal fissürlerde cerrahi tedavi ilk seçenek lateral internal sfinkterotomidir (Şekil 3). Vakaların %75-90'ında iyileşme sağlar. Fissürektomi ve posterior medial sfinkterotomiye göre daha hızlı iyileşme sağlar ve daha hızlı iyileşme sağlar. Nüks durumunda kontralateral tarafa tekrar lateral internal sfinkterotomi yapılabilir (10).

En endişe verici komplikasyon fekal inkontinanstır. İnkontinans uzun dönem takipte daha az görülür (10). Hastaların %17'sinde postoperatif inkontinans görülürken bunların üçte ikisi geçicidir. 1 yılı aşan inkontinans kalıcı olarak sayılabilir. Bu dönemde sfinkter iyileşmesi tamamlanmıştır. Manometrik incelemelerde ilk 6 ayda dinlenme basıncının hızla yükseldiği ve 12. aya kadar yavaşlayarak da olsa arttığı görülmüştür. 12. ayda görülen maksimum basınç ise halen preoperatif değerlerden düşüktür (16).

Cerrahi sonrası inkontinans yakınması bazı popülasyonlarda daha sıktır. Bunlar 40-50 yaş üstü, kadın cinsiyet, vajinal doğum öyküsü, anterior fissür ve ayrıca yapılan anorektal işlemdir (13).



Şekil 3: Anal fissür tedavisinde lateral internal sfinkterektomi (17)

4.10. Anal İlerletici Flep Uygulaması

Anal ilerletici flep, lateral internal sfinkterektomiye kabul edilebilir bir alternatif olarak düşünülmektedir (Şekil 4). Fissür ve çevre fibrotik doku eksizyonu ardından iyi kanlanan normal cilt flepi kaydırılır. Bu teknik ayrıca anal striktür tedavisinde de kullanılabilir (10).



Şekil 4: Anal fissür tedavisinde anal ilerletici flep uygulaması (18)

4.11. Anal Dilatasyon

Manuel veya pnömatik ile yapılan anal dilatasyon, lateral internal sfinktere oranla daha fazla nüks ve inkontinans yapar. Medikal tedavi ile beraber uygulanması da iyileşmeyi artırmaz ve kontrolsüz sfinkter hasarı yaratır. Bu sebeplerden dolayı artık kullanılmamaktadır (10).

KAYNAKLAR

1. Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2016;29(1):30-37
2. Zaghiyan KN, Fleshner P. Anal fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24(1):22-30.
3. Jonas M, Scholefield JH. Anal Fissure. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(1):167-181.
4. Brunicaudi Charles, Kelli Bullard Dunn. Anal Fissure. Chapter 29-Colon, Rectum and Anus. Schwartz's Principles of Surgery 11th Edition. Vol 2.; McGraw-Hill Education, United States America, 2019.
5. Taviloğlu K. Kolorektal Hastalıklar ve Proktoloji.; Cinius yayınları, İstanbul, Mart, 2016.
6. Anal fissure. <https://www.wirralurgeon.co.uk/procedures/anal-fissure.html>. (Son erişim tarihi: 2 Aralık 2022).
7. Jonathan N Lund, John H Scholefield. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. Lancet. 1997; 349:14-16.
8. Dasgupta R, Franklin I, Pittà J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. Blackwell Science Ltd Colorectal Disease. 2002; 4:20-22.
9. Pitt J, Craggs MM, Henry MM, Boulos PB. Alpha-1 Adrenoceptor Blockade Potential New Treatment for Anal Fissures. Dis Colon Rectum. 2000; 43:800-803.
10. Rakinic J. Anal fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2007; 20(2):133-137.
11. Torrabadella L, Salgado G, Burns RW, Berman IR. Manometric Study of Topical Sildenafil (Viagra®) in Patients with Chronic Anal Fissure: Sildenafil Reduces Anal Resting Tone. Dis Colon Rectum. 2004; 47(5):733-738.
12. Alvandipour M, Ala S, Khalvati M, Yazdanicharati J, Koulaeinejad N. Topical Minoxidil Versus Topical Diltiazem for Chemical Sphincterotomy of Chronic Anal Fissure: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. World J Surg. 2018; 42(7):2252-2258.

13. Giral A, Memisoğlu KM, Gültekin Y, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non-randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2004; 4(7).

14. Iorgio G, Aria M, Manuele E, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med.* 1998;338(4):217-220.

15. Botulinum Toxin Injections. <https://colorectalsurgeonssydney.com.au/procedures/botulinum-toxin-injections>. (Son erişim tarihi: 2 Aralık 2022).

16. Ram E, Alper D, Stein GY, Bramnik Z, Dreznik Z. Internal anal sphincter function following lateral internal sphincterotomy for anal fissure: A long-term manometric study. *Ann Surg.* 2005; 242(2):208-211.

17. Surgery E-learning. Anal Fissure Treatment-Lateral Sphincterotomy Separating skin from IAS muscle. <https://www.youtube.com/watch?v=qmHSAllzAmE>. (Son erişim tarihi: 2 Aralık 2022).

18. Anaraki F, Foroughifar T, Laleh SH, Etemad O. Evaluation of outcomes in fissurectomy and V–Y advancement flap for the treatment of chronic anal fissure. *Journal of Coloproctology.* 2018; 38(2):132-136.

BÖLÜM 12

ABDOMİNOPELVİK CERRAHİLERDE GERİATRİK HASTALARIN ANESTEZİ YÖNETİMİ

Abdurrahman Tünay

Literatür incelendiğinde, ‘yaşlı hasta’ tanımı 65 yaş üstü kişiler için kullanılmaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle, dünya üzerindeki yaşlı nüfus sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu yaş grubu hastalarının, herhangi bir cerrahi operasyon nedeni ile karşımıza çıkma ihtimali de fazlaşmıştır. Yaşlanma, bir kriter olarak tek başına operasyon riskini ciddi oranda arttırmazken, ek hastalıklar ile anestezi riski belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Geriatrik hastaların peroperatif anestezi yönetimi, erişkin hastalara göre daha dikkatli yapılmalıdır. Abdominopelvik cerrahilerde; solunum fonksiyonlarındaki bozulma, cerrahi bölgenin diyafragmaya uzaklığıyla ters orantılı olarak değişmektedir. Ayrıca cerrahinin yeri, tipi, süresi, acil olup olmadığı da anestezi komplikasyon riskini belirleyen etkenler arasındadır (1). Acil vakaların yanı sıra üç-dört saatten uzun süren operasyonlarda risk daha yüksek olup laparoskopik ve robotik cerrahilerde komplikasyon oranı ile hastanede yatış süreleri açık cerrahiye nazaran daha azdır (2-6). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda dikkatli bir preoperatif değerlendirme süreci ile ek hastalıklar için ilgili konsültasyonların yapılması önem arz eder.

1. Abdominopelvik Cerrahiler

Abdominopelvik operasyonlar, geriatrik hastalarda peroperatif anestezi yönetimini daha komplike hale getirmektedir. Tablo 1’de abdominopelvik cerrahilere örnekler verilmiştir.

Tablo 1. Abdominopelvik cerrahi örnekleri

| | |
|------------------------------------|---|
| Genel Cerrahi Operasyonları | Herni operasyonları, Safra yolları eksplorasyonu, Rektumun eksizyonu, Karaciğer rezeksiyonları, Splenektomiler, Laparotomi ve ince bağırsak rezeksiyonu, Gastrektomi, Kolon rezeksiyonları, Rektumun eksizyonu, Whipple operasyonu, Açık kolesistektomi, Laparoskopik kolesistektomi, appendektomi, Safra yolları eksplorasyonu |
| Jinekolojik Onkoloji Operasyonları | Myomektomiler cerrahi, Histerektomiler, Over cerrahisi, Serviks operasyonları, Salpinjektomiler, Tüp ligasyon operasyonları |
| Ürolojik Operasyonlar | Mesane operasyonları, Prostat operasyonları, Sistosel operasyonu |
| Kalp Damar Cerrahisi Operasyonları | Aortik cerrahi |

2. Yaşlılarda Başlıca Sistemik Değişiklikler ve Peroperatif Riskler

Yaş ilerledikçe organ ve dokularda ilerleyici atrofi, fibrozis ve elastisite de kayıplar oluşur. Geriatrik hastalar gençlerin prototipi değildir, farklı fizyolojik özelliklere sahiptir (7). Yaşlılarda dolaşım ve solunum sistemlerinde meydana gelen değişimlerden dolayı anestezi ve cerrahiye fizyolojik yanıtlar komorbiditelerin de etkisi ile değişebilir. Yaşlı hastalarda fizyolojik değişiklikler Tablo 2’de özetlenmiştir.

2.1. Kardiyovasküler Sistem

Yaşlanma sonucu kardiyovasküler sistemdeki meydana gelen değişiklikler; parasempatik tonusun, beta reseptör duyarlılığının ve vasküler elastikiyetinin azalmasıdır. Bunun sonucunda hipertansiyon, bradikardi görülür, inotrop ve kronotrop cevap azalır (8,9). Yaşlı nüfusta hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomyopatiler, kalp kapak hastalıkları ve diyastolik disfonksiyon görülebilir. Tüm bu değişimler sonucunda, kardiyak rezervin azalması ve vasküler komplansta azalma nedeniyle, anestezi indüksiyonu sırasında kan kaybına bağlı ortaya çıkan hipotansiyon normalden daha derindir. Özetle; geriatrik hastaların hipovolemi, hipotansiyon veya hipoksiyi, kalp hızını arttırarak kompanse etme yetenekleri azalmıştır (10).

2.2. Solunum Sistemi

Yaş ilerledikçe solunum sisteminde ciddi anatomik değişiklikler oluşmaktadır. Akciğer kompliyansında azalma sonucunda, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, fizyolojik şantta artış ve gaz değişiminde bozulmalar olur. Yaşlanma sonucunda; solunum kaslarında güçsüzlük ve kas kitlesinde azalma, alveoler yüzeyde azalma ortaya çıkar. Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu sonucunda arteryel oksijen basıncında azalma meydana gelir. Fakat, CO₂ atılımı fazla değişmez. Solunum yetmezliğinin ortaya çıkmasında hiperkapni veya hipoksiye karşı oluşan hiperventilasyon yanıtının bastırılması belirgindir (11). Vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Zorlu ekspiryum hacmi azalır, fizyolojik şant ve kapanma hacmi artar.

Anestezi, supin pozisyonu ve opioid kullanımı, solunum refleksleri azaldığı için var olan ventilasyon- perfüzyon uyumsuzluğunu daha da arttırarak hipoksiyi derinleştirebilir. Yaş ilerledikçe laringeal reflekslerdeki azalma, mukosilyer aktivitede azalma aspirasyon riski ve postoperatif pnömoni ihtimalini arttırır (12).

Cerrahinin yeri, tipi ve süresi de solunum fonksiyonlarını etkiler; alt batın cerrahi prosedürleri vital kapasiteyi %25'e civarında azaltırken üst batın prosedürleri %50 civarında azaltır (13).

2.3. Metabolik ve Endokrin Sistem

Geriatric hastalarda oksijen tüketimi azalır. Yaşlanmayla birlikte büyüme hormonu ve insüline benzer büyüme faktörü azalmasına bağlı olarak sempatik sistem aktivitesi daha belirgin hale gelebilir. Kas kütlesi ve total vücut suyu azalır ve yağ dokusundaki artış ilaçların etkilerini azalma veya artma yönünde etkilemektedir(14,15)

2.4. Böbrek Fonksiyonları

Renal fonksiyonların bozulması sonucunda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. GFR her on yılda bir belirli oranda azalır. Bunların neticesinde ilaçların farmakokinetiği değişir. Geriatric hastalarda hem nefron kütesinin hem de renal kan akımının beraber azalması postoperatif dönemde akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (12,16).

2.5. Gastrointestinal Sistem

Yaşlanmayla birlikte özafagus motilitesi değişir, mide boşalma hızı azalır. Hepatik kan akımında ve fonksiyonlarında meydana gelen azalma karaciğer

kütlesindeki azalma ile orantılıdır. Ketamin, flumazenil, morfin, fentanil, sufentanil ve lidokainin eliminasyonu karaciğer kan akımına bağlıdır ve klirensleri, karaciğer kan akımındaki azalmayla orantılı olarak %30-40 civarında azalır (10,17).

2.6. Kas İskelet Sistemi

Kas kütlesi azalır, ciltte atrofi meydana gelir bunun sonucunda flasterler, elektrokoter pedleri ve elektrokardiyografi elektrodları ekipman ilişkili temas yaralarına neden olabilir. Venler daha frajildir bu nedenle daha çabuk rüptüre olurlar (10).

2.7. Sinir Sistemi

Yaşlanan beyinde, beyin metabolik hızında azalma, dopamin seviyesinde düşme, beyin volümünde azalma ve kan beyin bariyerindeki bozulmaya bağlı olarak deliryum dahil olmak üzere ameliyat sonrası kognitif bozuklukların olasılığını artırır (18).

Tablo 2. Yaşlı Hastalarda Fizyolojik Değişiklikler

| | | | |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Kardivasküler Sistem | Vasküler kompliance ↓ | Beta reseptör duyarlılığı ↓ | Parasempatik tonus ↓ |
| Solunum Sistemi | Akciğer kompliance ↓ | Vital kapasite ↓ | Rezidüel kapasite ↓ |
| Metabolik ve Endokrin Sistem | Total vücut sıvısı ↓ | Bazal ve maksimal oksijen tüketimi ↓ | Adipoz doku ↑ |
| Renal Sistem | Nefron kütlesi ↓ | Glomerülerfiltrasyon hızı ↓ | Renal kan akımı ↓ |
| Gastrointestinal Sistem | Karaciğer kütlesi ↓ | Mide boşalma hızı ↓ | Karaciğer kan akımı ↓ |
| Kas İskelet Sistemi | Kas kütlesi ↓ | Venlerin frajilitesi ↑ | Kas kan akımı ↓ |
| Sinir Sistemi | Beyin metabolik hızı ↓ | Beyin volümü ↓ | Dopamin seviyesi ↓ |

3. Preoperatif Anestezi Hazırlığı

3.1. Preoperatif Değerlendirme ve Gerekli Tetkikler

Ameliyat öncesi geriatrik hasta değerlendirirken fonksiyonel kapasitesi, bilişsel fonksiyonları, var olan hastalıklarını içeren iyi bir anemnez alınmalı,

fizik muayene yapılmalı bunun yanında tetkiklerin yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirme sırasında yaşlı popülasyonun birçok ek hastalığa sahip olabileceği ve bununla ilişkili olarak birçok ilaç kullanabileceği unutulmamalıdır. Yaşlı hastaların mental fonksiyonlarının operasyon öncesinde değerlendirilmesi operasyon sonrası ile karşılaştırmak için önemlidir ve kayıt altına alınmalıdır. American Society of Anesthesiologists (ASA)'a göre yaş majör bir risk faktörü değildir asıl dikkat edilmesi gereken yaşla ortaya çıkan ek hastalıklar olan hipertansiyon , renal hastalık, ateroskleroz , miyokard enfarktüsü ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının göz ardı edilmemesi (19,20) ve ilgili konsültasyonları mutlaka tamamlanmasıdır.

Nonkardiyak cerrahilerde kardiyak değerlendirme yaparken hastanın aktivite seviyesi, bir sonraki ileri değerlendirmenin belirleyicisidir. Kardiyak açıdan yüksek riskli durumlar: unstabil koroner hastalıklar, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmiler ve ciddi kapak hastalığıdır (21).

Yüksek gradeli ve/veya acil cerrahiler, ek hastalığı olanlar, albümin düzeyi 3.5 g/dl'den düşükler ve immobil olanlar yüksek riskli gruptadır.

Rutin olarak hemogram, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, açlık kan şekeri, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, elektrokardiyografi, akciğer grafisi, ek hastalıklarına ve kullandığı ilaçlara göre gerekli ek tetkikler yapılmalıdır (22).

3.2. Monitörizasyon

Monitorizasyonda elektrokardiyografi, noninaziv kan basıncı ölçümü, puls oksimetre, kapnografi, saatlik diürez rutin olarak kayıt altına alınmalı, gerekli durumlarda anestezi derinliği ölçülebilmeli (bispektral indeks- BIS), nöromüsküler monitörizasyon yapılabilmelidir. Kardiyak açıdan yüksek riskli olgularda arterial monitörizasyon yapılması önemlidir (23).

Geriatrik hastalarda, anesteziye bağlı olarak termoregülatör mekanizmalar değişir, düşük bazal metabolizma hızları nedeniyle hipotermiye eğilimlidirler. Bu nedenle ısı monitörizasyonu vücut iç ısı ölçülerek yapılmaz ve operasyon boyunca normotermi hedeflenmelidir. Çünkü hipotermi, ilaç metabolizmasında azalma, enfeksiyona yatkınlıkta artma ve koagülasyon fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak kanamaya eğilimi artırır(24,25).

4. Yaşlı Hastalarda Peroperatif Sürecin Diğer Özellikleri

4.1. Yaşlı Hastalarda Anestezi İlaçlarının Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Yaşın ilerlemesi ile beraber meydana gelen fizyolojik değişimler farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikleri de beraberinde getirir. Total vücut sıvısındaki azalma ilaçların dağılım hacmini, bununla beraber organ fonksiyonlarındaki düşüş ilaçların metabolizma ve atılmalarını, düşük albümin düzeyi de plazma ilaç konsantrasyonlarını etkiler.(24,26) İnhalasyon ajanlarının MAC değerleri her on yılda bir yaklaşık % 6 azalır.(24,27).Yine yaşlı popülasyonda renal klirenste azalmanın böbrekte metabolize edilen anestezi ilaçları etkileyeceğinden dikkatle titre edilmeleri gerekebilir(14).

Geriatric hastalarda induksiyonunda propofol dozu azaltılmalı, 1.7 mg/kg olarak kullanılmalıdır (28) ve total intravenöz anestezi (TİVA) için infüzyon hızı %30-50 düşürülmelidir (29). Midazolamda da %50-75'lik doz azaltılması yapılmalıdır (22) ve tiyopental dozu da azaltılmalıdır. Hemorajik şok ve hipotansif durumlarda ketamin kullanımı yararlıdır.

Yaşlılarda, opioidlerin doz gereksinimi azalır ve etki süresi uzar(30). Yaşlı hastalarda opioid dozu yaklaşık yarıya düşürülmelidir(30,31). Bu nedenle laringoskopi ve entübasyonda ortaya çıkan hipertansiyon ve taşikardiyi baskılamak için, ayrıca analjezik amaçla kullanılan opioidler, dikkatli ve titre edilerek kullanılmalıdır.

Geriatric popülasyonda nondepolarizan nöromusküler blokörler için induksiyon dozunda bir farklılık yoktur. Fakat yaşın ilerlemesi nedeniyle kardiyak debinin düşmesi ve azalan müsküler kan akımına bağlı olarak kas gevşemesi biraz geç başlayabilir (30).

4.2. Anestezi Tekniğinin Seçimi

Geriatric hastalarda anestezi tekniğinin seçimi multidisipliner bir bakış açısı ile yapılmalıdır. Hangi teknik seçilecek olursa olsun, perioperatif süreci yönetebilecek vasıflara sahip deneyimli anestezi uzmanları tarafından işlem yürütülmelidir (32). Genel anlamda tüm anestezi teknikleri yapılabilir ancak anestezi yöntemi seçimini, hastanın tıbbi durumu, cerrahinin tipi ve süresi ile anestezi uzmanı ve cerrahin deneyimi gibi pek çok faktör etkiler. Rejyonel anestezinin (RA) postoperatif daha az tromboembolik olay, konfüzyon ve solunum problemleri görülmesi, spontan ventilasyonu koruması, pelvik ve ortopedik cerrahiye takiben olası postoperatif komplikasyonları azalttığı

sebebiyle genel anesteziye nazaran üstün olduğu (33) söylene de şimdiye kadar geriatrik hastalar için tek bir en iyi anestezi planını destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Kalça cerrahisi için rejyonel anestezi veya genel anestezi (GA) uygulanan geriatrik hastalarda yapılan bir çalışmada postoperatif morbidite ve mortalite, geri kabul oranı ve hastaneye yatış maliyetlerinde farklılık saptanmadı (34). Anestezi tekniğinin seçimi anesteziyetenek ve deneyimi yanında hastaya göre kişiselleştirilmelidir (35).

4.3. Geriatrik Hastalarda Peroperatif Sıvı Yönetimi

Prencip olarak sıvı yönetimi yaşlanmanın ve kullanılan tüm ilaçların insan fizyolojisi üzerindeki etkileri hesaba katılarak yapılmalıdır. Yetersiz hidrasyon organ fonksiyonların da bozulmaya neden olabileceği gibi aşırı kullanımına bağlı istenmeyen etkilerinden de korunmak için geriatrik popülasyonda intravenöz sıvıları uygun şekilde kullanmak gerekir. Yüksek riskli geriatrik hastalarda, birçok çalışma hedefe yönelik hemodinamik sıvı replasmanının postoperatif morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını kanıtlamıştır (36,37).

4.4. Ağrı Yönetimi

Ameliyattan önce her geriatrik hastada uygun bir analjezik plan yapılmalıdır. Yeterince iyi yapılmayan bir postoperatif ağrı tedavisi kognitif fonksiyon bozukluğu ve hastanın normal yaşamsal fonksiyonlarının geri dönüşünü geciktirdiğinden uzamış hastane yatışıyla birlikte mali yükte artışa neden olur (38–41).

Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ); kombine kullanıldıklarında opioid dozunu düşürürler, analjezik etkinliği potansiyelize ederler. En sık yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir ve yaşlı hastalarda gastrointestinal sistem kanama riski genç hastalara göre iki kat yüksektir(39). Bu nedenle yan etkilerden korunmak için doz %25–50 düşürülmeli veya ilaç araları uzatılmalıdır(42,43)

Asetaminofen; Hafif ve orta düzey ağrıda ilk basamak tedavisi olarak ve tek başına kullanılır (42-44). Şiddetli ağrıda opioidler ile kullanımı opioid ihtiyacını azaltarak istenmeyen etkilerin daha az görülmesini sağlar. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında dikkatli kullanmak gerekir, hepatik yetmezliğe neden olabilir.

Yaşlı hastalarda opioid dozu genç erişkinlere göre doz %25–50 azaltılmalıdır (42,43). Opioidlerin kullanımı sonrasında kabızlık, bulantı, sedasyon, konfüzyon ve deliryum gibi yan etkiler sık görülür. Yaşlı hastaya opioid başlarken başlangıç

dozunun düşük tutulması, doz aralıklarının uzatılması bu yan etkilerin görülme riskini azaltır (40,41,44).

Meperidinin aktif metaboliti normeperidin,renal klirens azaldığından birikme, sedasyon, nöbet riski göz önünde bulundurularak yaşlı hastalarda postoperatif ağrı için tercih edilmemelidir(39,40).

Sonuç olarak tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda dikkatli bir preoperatif değerlendirme süreci ile ek hastalıklar için ilgili konsültasyonların yapılması önem arz eder. Anestezistler fizyolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkları iyi analiz edip cerrahi tipi, cerrahinin süresi ve kendi deneyimleri ile hastaya göre kişiselleştirilmiş anestezi tekniğini uygulamalıdır ayrıca gerektiğinde rejyonel /hasta kontrollü aneljezi tekniklerini kullanarak peroperatif iyi bir ağrı kontrolü sağlayıp postoperatif komplikasyon riskini azaltarak hastane yatış süreleri azaltabilirler.

KAYNAKLAR

1. Smetana GW. Perioperative pulmonary evaluation. N Engl J Med 1999;340:937-44.
2. Bapojé SR, Whitaker JF, Schulz T, et al. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. Chest 2007;132:1637-45.
3. Rezaiguia S, Jayr C. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery. Ann Fr Anesth Reanim 1996;15:623-46.
4. Srivastava S, Gadasalli S, Agusala M, et al. Use of bilateral internal thoracic arteries in CABG through lateral thoracotomy with robotic assistance in 150 patients. Ann Thorac Surg 2006;81:800-6.
5. Park BJ, Flores RM, Rusch VW. Robotic assistance for videoassisted thoracic surgical lobectomy: technique and initial results. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:54-9.
6. Tarhan S, Moffitt EA, Sessler AD, et al. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Surgery 1973;74:720
7. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, et al. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. J Am Coll Surg 2006; 203: 865-87.
8. Sophie S. Anesthesia for the elderly patient. J Pac Med Assoc, 2007; 55(4): 196-201.
9. Rooke GA. Autonomic and Cardiovascular function in the Geriatric Patient. Anesthesiology Clinic of North America, 2000; 18:31-46.

10. Morgan GE, Mikhail GS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Third edition. NewYork: The McGraw-Hill Companies, 2002;875-880.
11. Ross B K. Aging and the respiratory system. Syllabus on Geriatric Anesthesiology ASA. 2002; 1-5.
12. Close G, Woodson GE. Common upper airway disorders in the elderly and their management. Geriatrics 1989;44:67-72.
13. Grippi M. Cerrahi Hastada Akut Solunum Yetmezliği. Fishman'ın Göğüs Hastalıkları El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri;2005:1034-43.
14. Gürsoy F; Geriatrik cerrahi hastalarda anestezi in Tüzüner F. ed, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı 1st ed ANKARA MN Medi-kal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 2010;1087 – 1119
15. Rivera R, Antognini JF: Perioperative drug therapy in elderly patients. Anesthesiology 2009; 110:1176–81
16. Gurel A. Yaşlılıkla İlgili Anatomik ve Fizyolojik Değişlikler. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi. 2003;1:1-7.
17. Zeeha J, Plattb D. The Aging Liver. Structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. Gerontology 2002;48(3):121-127.
18. Brown EN, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. Current opinion in anaesthesiology. 2013; 26:414–9. [PubMed: 23820102]
19. Dharmarajan TS, Unnikrishnan D, Dharmarajan L. Preparing the older adult for surgery In: Dharmarajan TS, Norman RA (eds). Clinical Geriatrics. Boca Raton (FL): Parthenon Publishing Group, 2003: 45-54.
20. Elar Z, Hepağuşlar H. Yaşla ilgili anatomik ve fizyolojik değişiklikler. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi 2003; 1:18-24.
21. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (3), 542-553
22. Shafer SL. The Pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. In: Silverstein JF (ed). Anesthesiol North America 2000; 18: 1-29.
23. Bur A, Hirschil MM, Herkner H. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. Crit Care Med 2000;28: 371-376.
24. Kanonidou Z, Karystianou G. Anesthesia for the elderly.2007; HIPPOKRATIA . 11(4): 175-177
25. Shibasaki M, Okazaki K, Inoue Y. Aging and thermoregulation. 2013; J Phys Fitness Sports Med,. 2(1): 37-47

26. G. Bettelli. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. 2011; *Minerva Anesthesiol.* 77: 637–646.

27. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a metaanalysis. 1996; *Br J Anaesth* . 76:179–185.

28. Scheepstra GL, Booij LH, Rutten CL, et al. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth* 1989;62: 54-60.

29. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-1182.

30. Koscielniak-Nilsen ZJ, Law-Min JC, Donati F, Bevan DR, Clement P, Wise R. Dose-response relations of doxacurium and its reversal with neostigmine in young adults and healthy elderly patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 845-50.

31. Steven L. Flood S, Flood P. The Pharmacology of Opioids in Silverstein JH, Rooke GA, Reves JG, McLeskey CH eds, *Geriatric Anesthesiology*. 2nd edition

32. White SM, Altermatt F, Bary J, Ben-David B, Coburn M, Coluzzi F et al. International Fragility Fracture Network Delphi consensus statement on the principles of anesthesia for patients with hip fracture. *Anaesthesia*, 2018, 73 (7), 863-874

33. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anesth*, 2000, 84 (4), 450-455

34. Le-Wendling L, Bihorac A, Baslanti TO, Lucas S, Sadasivan K, Heyman J et al. Regional anesthesia as compared with general anesthesia for surgery in geriatric patients with hip fractures: does it decrease morbidity, mortality, and health care costs? Results of a single-centered study. *Pain Med*, 2012, 13 (7), 948-956

35. Aydinli I. Geriatrik olgularda postoperatif agri tedavisi. *T Klin Anest Reanim* 2003; 1: 46-57

36. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*, 2011, 112 (6), 1392-1402

37. Gurgel ST, do Nascimento P. Maintaining tissueperfusion in high-risk surgical patients: a systemic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg*, 2011, 112 (6), 1384-1391.
38. McKeown JL. Pain Management Issues for the Geriatric Surgical Patient. *Anesthesiol Clin* 2015;33(3):563–76
39. Rajan J, Behrends M. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment. *Anesthesiol Clin* 2019;37(3):507–20.
40. Karani R, Meier DE. Systemic pharmacologic postoperative pain management in the geriatric orthopaedic patient. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(425):26-34
41. Brooks E, Freter SH, Bowles SK, Amirault D. Multimodal Pain Management in Older Elective Arthroplasty Patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2017;8(3):151–4.
42. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I, et al. Postoperative pain management. 3rd ed. Mlada Fronta; 2017.
43. Postoperative Pain Management-Good Clinical Practice, General recommendations and principles for successful pain management. (ESRA - European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy), 2003 Available at: <https://www.fpmx.com.au/resources/clinicians/postoperative-pain-management-good-clinical-practice.pdf> Accessed: Feb 08, 2021
44. Luchting B, Azad SC. Pain therapy for the elderly patient: is opioid-free an option? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(1):86–91

BÖLÜM 13

GÖVDE PERİFERAL SİNİR BLOKLARI

Büşra Tanyıldızı

Abdomen ve pelvisin ameliyatları genellikle şiddetli postoperatif ağrı ile ilişkilidir. Anterolateral karın duvarı interkostal, subkostal, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirlerin uzantıları yoluyla torakolomber sinirler T6 ila L1 tarafından innerve edilir. Bu sinirlerin dalları internal oblik ve transvers abdominis (TA) kasları arasından intermusküler fasiyal düzlemleri geçerek karın ön ve yan kısımlarına ulaşır ve rektus abdominis kas kılıfını delip orta hatta ulaşır. Bu alandaki cerrahilerde anestezi ve analjezisi için nöroaksiyel anestezi altın standarttır (1).

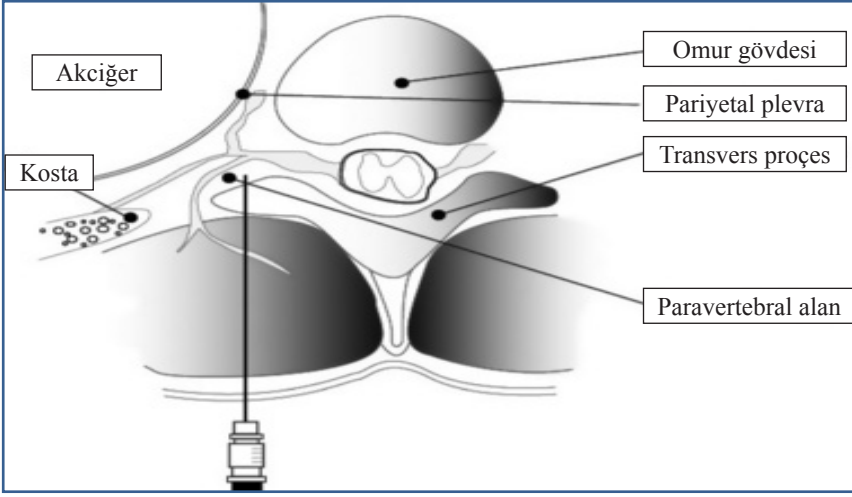
Santral nöroaksiyel anestezi olarak spinal anestezide en sık yan etkilerden biri hipotansiyondur. Risk faktörleri (yaşlılık, kalp hastalıkları ve otonom nöropati) olmayan çoğu hasta bunu iyi tolere etse de, koroner iskemi, deliryum ve hatta ölüm gibi bazı ciddi morbidite riskini artırabilir (2). Ancak antikoagülan ajan kullanımı, koagülopati, hemodinamik instabilite ve epidural boşluk erişiminin diğer kontrendikasyonları nedeniyle bazı hastalarda nöroaksiyel yöntemler (epidural veya intratekal) mümkün olmamaktadır (1). Nöroaksiyel yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda alternatif analjezi modları gereklidir ve periferik teknikler güvenilir ve faydalıdır. Cerrahi sonrası analjezi sağlamak için anatomik bilginin kullanılması ve yaklaşımların zaman içindeki evrimi, mevcut klinik uygulamada kullanılan çeşitli analjezik tekniklerle sonuçlanmıştır. Sınırlı operasyon alanları bölgesel tekniklere çok daha uygundur. Ultrasonografi (USG) gibi teknolojik gelişmeler, periferik sinirler ve plexusların daha doğru tanımlanmasına olanak tanır. Buna karşılık blok başarısında bir iyileşme sağlar. Bu ilerlemeler aynı zamanda anestezistin daha distal blokları gerçekleştirmesine olanak tanır. Bu sebeplerden ötürü son dönemde tek bir enjeksiyonla uygulanabilen yeni fasiyal plan bloklarına büyük ilgi mevcuttur (3). Abdominopelvik cerrahi yaklaşımlarında anestezi ve analjezi sağlamak amacıyla birçok gövde bloğu kullanılmaktadır (Tablo 1) (4).

Tablo 1. Abdominopelvik cerrahiler ve gövde blok endikasyonları (4)

| Abdominopelvik Cerrahiler | Gövde Blokları Endikasyonları |
|----------------------------------|--|
| Abdominal herni | Paravertebral blok (T7-T11), Rektus kılıf bloğu |
| Eksploratif laparotomi | Rektus kılıf bloğu , (kuvvetle nöroaksiyel blok düşünün) |
| Laparoskopik abdominal cerrahi | Transversus abdominis plan blok, Erektör spina plan blok, Kuadratus lumborum blok |
| İnguinal herni | Transversus abdominis plan blok, Paravertebral blok (T9-T11) |
| Sezaryen | Kuadratus lumborum blok, Transversus abdominis plan blok |
| Laparoskopik jinekolojik cerrahi | Kuadratus lumborum blok, Transversus abdominis plan blok |
| Açık jinekolojik cerrahi | Kuadratus lumborum blok, Transversus abdominis plan blok (nöroaksiyel blok düşünün) |
| Abdominal penetran yaralanma | Rektus kılıf bloğu, Transversus abdominis plan blok, Paravertebral blok (hasta yaygın organ hasarına sahipse kuvvetle nöroaksiyel blok düşün) |

1. Paravertebral Blok

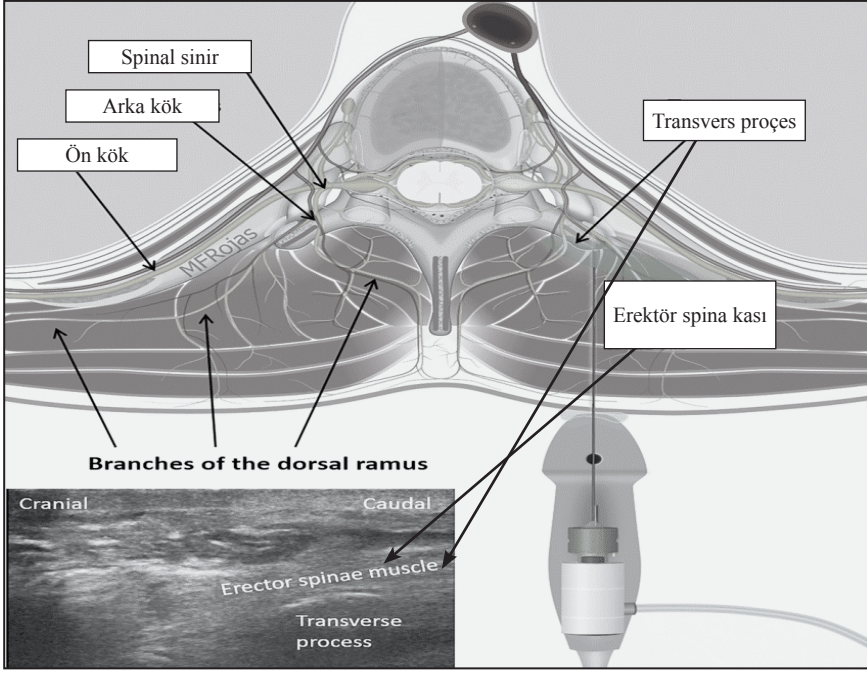
Paravertebral boşluğa LA (lokal anestezi ilaç) enjeksiyonu esas olarak tek taraflı anestezi ve analjezi sağlar, nöroaksiyal tekniklerde görülen ciddi otonomik disfonksiyonu önler ve hastanın daha erken hareket etmesine olanak tanır. Açık inguinal herni, perkütan nefrolitotomi (PCNL), açık böbrek cerrahisi, laparoskopik kolesistektomi ve açık kolesistektomi, abdominal fitik onarımı, açık jinekolojik cerrahisinde uygun olan vakalarda hem tek anestezi tekniği olarak hem de genel anesteziyi tamamlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Derlenme odası kullanımının etkinliğini artırabilir, ambulasyon ve oral alıma yeniden başlama sürelerini kısaltabilir, postoperatif bulantı ve kusmayı azaltabilir ve hastaneden daha erken taburcu olmayı sağlayabilir. Blok analjezisinin ortalama süresi 14–15 saattir. Özellikle sedatif olmayan analjezi devam ederken hastanın alt ekstremitelerde nörolojik değerlendirmesine ve hasta mobilizasyonuna izin vermesi açısından önemli avantajlarıdır Paravertebral bloğun pnömotoraks gibi yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle, postoperatif analjezi sağlamada yeterince kullanılmadığı görülmektedir (Resim 1) (3).



Resim 1. Paravertebral blok (3)

2.Erektör Spina Plan Bloğu (ESPB)

Erektör spina kası; tek bir kas değildir. İliokostalis, longissimus ve spinalis kaslarının birleşiminden oluşur ve vertebral kolonun kemik komponentlerini birbirine bağlar. Üst torakal seviyelerde, trapezius, romboideus majör ve erektör spina kasları net olarak görülebilirken alt torakal seviyelerde sadece trapezius ve erektör spina kasları gözlemlenebilecektir. Bu bloğun amacı, kas ve transvers proces arasındaki düzleme büyük miktarda lokal anestezi vermek (Resim 2) . Lokal anestezi enjekte edildikten sonra erektör spinanın derininde yayılım görülmelidir (enjeksiyon seviyesinin altında ve üstündeki seviyeler boyunca). Blok elde etmek istenilen seviyelere göre uygun volümde LA yapılır (30-50 mL). Oluşabilecek komplikasyonlar; pnömotoraks, LA' in epidural yayılımı, LA sistemik toksisitesi (LAST)' dir (4).



Resim 2. Erektör spina plan bloğu (6)

2.1. Lomber Erektör Spina Plan Bloğu (L-ESPB)

Blok ile lomber spinal sinirlerin dorsal ve ventral kökleri hedeflenir. Lomber spinal cerrahilerden sonra analjezi için uygulanabilir. Hasta lateral, prone veya oturur pozisyonda iken konveks prob kullanılarak in-plane ve out-of-plane girişim yapılabilir. Lomber bölgeden blok için yaklaşık 5-6 cm lateralinde transvers proses hedeflenerek işlem gerçekleştirilebilir. 20-40 mL LA verilir. Uygun hastalarda kateter yerleştirilebilir. Komplikasyon olarak priapizm, alt ekstremitelerde motor güçsüzlük, motor blok, epidural yayılım, intravasküler enjeksiyon görülebilir (7).

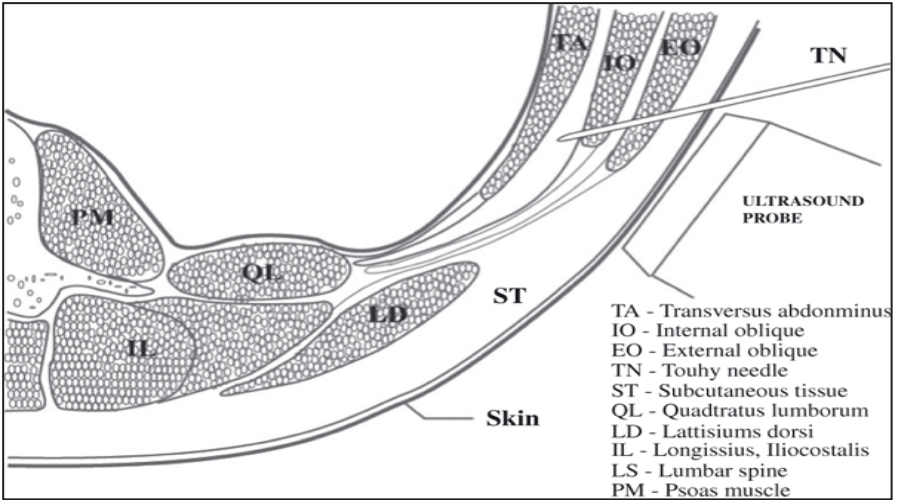
2.2. M-TLIP (Modifiye Torakolumbar İnterfasial Plan Bloğu)

USG rehberliğinde yapılan yeni bir tekniktir. Torakolomber sinirlerin dorsal dallarını bloke etmek için longissimus ve iliokostalis kasları arasında LA verilerek uygulanır. L3 vertebra seviyesinde lineer prob transvers olarak yerleştirilir. İn-plane ve medialden laterale doğru yönlendirilerek enjeksiyon yapılır (toplam 20-40mL). Bu modifikasyonla; istenmeyen nöroaksiyal enjeksiyon riski elimine edilir; kaudal ve kraniale doğru 2 seviye lokal anestezi dağılımı olur; USG görüntülemesi daha kolay ayırt edilir.

Lomber bölgede analjezi sağlar. 2 veya 3 seviye spinal cerrahi prosedürler ve minimal invaziv spinal cerrahiler için faydalı olabilir. Komplikasyon olarak nöroaksiyel ve vasküler yaralanma görülebilir (8).

3. Transversus Abdominis Plan (TAP) Bloğu

Çoğunlukla alt abdomen duvarında veya umblikus altındaki küçük, yüzeysel prosedürler için anestezi ve analjezi sağlamak için kullanılır. Komplikasyon riskini en aza indirmek için USG kullanımı tavsiye edilir. USG ile uygulanan TAP bloğun postoperatif ağrı kontrolünü kolaylaştırdığını, daha stabil bir hemodinamik ve hem daha iyi hem de daha erken iyileşme sağladığı gösterilmiştir (9). TAP bloğunda subkostal (T12), ilioinguinal (L1) ve iliohipogastrik (L1) sinirler hedeflenir ve umblikus altı ipsilateral alt abdomene anestezi sağlanır. Bu üç sinir seyirlerinin bir bölümünde internal oblik ve transversus abdominis kasları arasındaki düzlemde ilerler ve blok için LA bu aralığa verilir (Resim 3). Hasta supin veya lateral dekübit pozisyondayken uygulanabilir. Ön aksiller çizgi üzerinde alt kostal kenar ile spina iliaca anterior superior arasında orta noktada lineer prob ile eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis kaslarının katmanları görülür. İnternal oblik ve transversus abdominis kasları arasına LA verilir. Diğer fasiyal plan bloklarında olduğu gibi, büyük miktarda LA kullanılır (30 mL). Komplikasyon olarak bağırsak perforasyonu ve periton hasarı görülebilir (4).

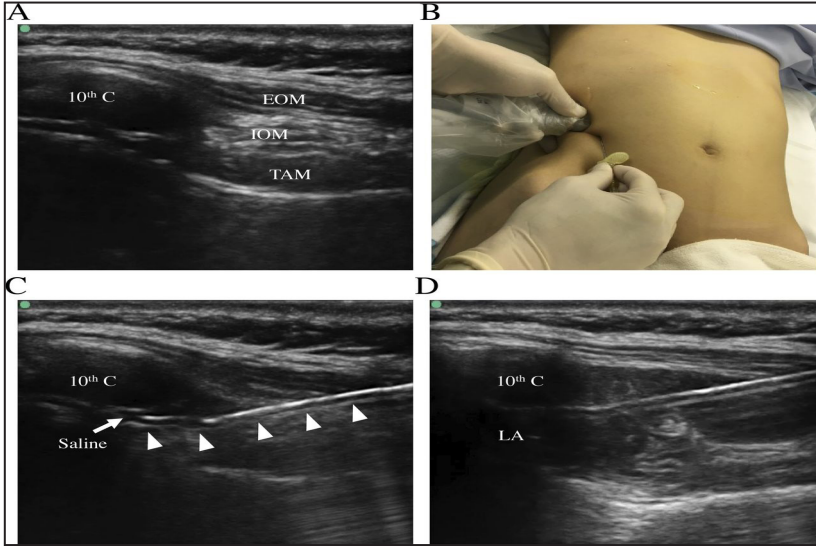


Resim 3. TAP blok (3) PM:psoas kası, IL:ilocostalis kası, QL:kuadratus lumborum, LD:Latismus dosi kası, ST:Subkutan doku, TA:Transversus abdominis kası, IO:İnternal oblik kas, EO: Eksternal oblik kas

3.1. M-TAPA (Perikondrial Yaklaşımla Modifiye Torakoabdominal Sinir Bloğu)

Torakoabdominal sinirlerin hem anterior hem de lateral dallarını etkileyen yeni bir bloktur. Verilen LA sefalik yönde T5' e kadar ve kaudal yönde T11–T12'ye kadar yayıldığı için göğüs, meme ameliyatları ve karın ameliyatlarında kullanılabilir. Bu yüzden diğer gövde bloklarından ayrılır.

Transversus abdominis kası kosta kenarının iç kısmına, internal oblik kas 4. kostanın kostal kıkırdaklarının alt kısmına ve external oblik kas 5-12. kostaların anterior kısımlarına yapışır. Bu üç kasın kesiştiği noktaya LA enjekte edilmesi torakoabdominal sinir blokajı yoluyla abdominal analjezi sağlayacaktır (Resim 4). 6-10. interkostal sinirler, kondriyumun altından geçer. Kondriumun alt kısmına uygulanan LA lateral kutanöz dallara yayılır ve transversus abdominis kasının derinine uygulanan LA hem anterior hem de lateral kutanöz dalları bloke eder. Sagittal düzlemde kostokondral bileşke üzerine lineer prob yerleştirilir. Toplamda 40 mL LA kondriumun alt kısmına uygulanır (10).

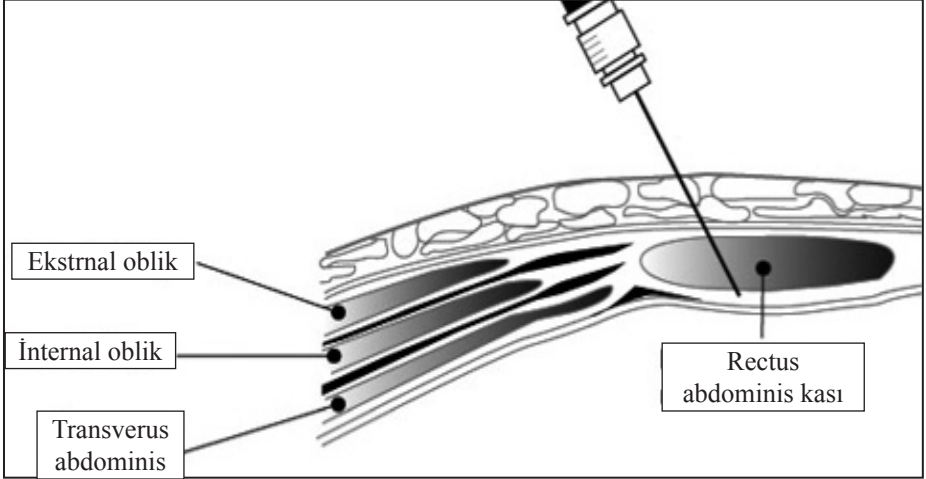


Resim 4. M-TAPA (Perikondrial Yaklaşımla Modifiye Torakoabdominal Sinir Bloğu) (11) TA:Transversus abdominis kası, IO:İnternal oblik kas, EO: Eksternal oblik kas, 10thC:10. Kosta LA:lokal anestezi ilaç

4. Rektus Kılıf Bloğu

İlk olarak 1899'de tarif edilen rektus kılıf bloğu, nöromusküler bloke edici ajanların kullanılmasından önce laparotomiler sırasında karın duvarını

gevşetmek için kullanılıyordu. 7-12. interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalları hedef alınır. Bilateral rektus abdominis kaslarının derinine LA verilerek ksifoid procesten symphysis pubise uzanan orta hatta blok oluşur (Resim 5). Tek-enjeksiyon rektus kılıf bloğu abdomen duvarında orta hattaki yüzeysel prosedürler (örn. umbilikal herni onarımı) için anestezi sağlar; ancak visseral yapılara analjezi sağlamayacaktır. Hasta supine pozisyonda iken, lineer prob transvers pozisyonda abdomen üzerine orta hatta yerleştirilir. Her iki taraftaki rektus kasları arasında orta hatta hiperekoik linea alba bulunur. Laterale doğru gidildiğinde rektus abdominis kası, hiperekoik fasya arasında iğ şeklinde hipoekoik olarak görülür. Blok iğnesi rektus kasının derinine doğru ilerletilir. Rektus kılıfını transversalis fasyasından disseke etmek için 20 mL LA enjekte edilir. Komplikasyonları cerrahi yara yeri enfeksiyonu ve intraperitoneal ponksiyondur (1).

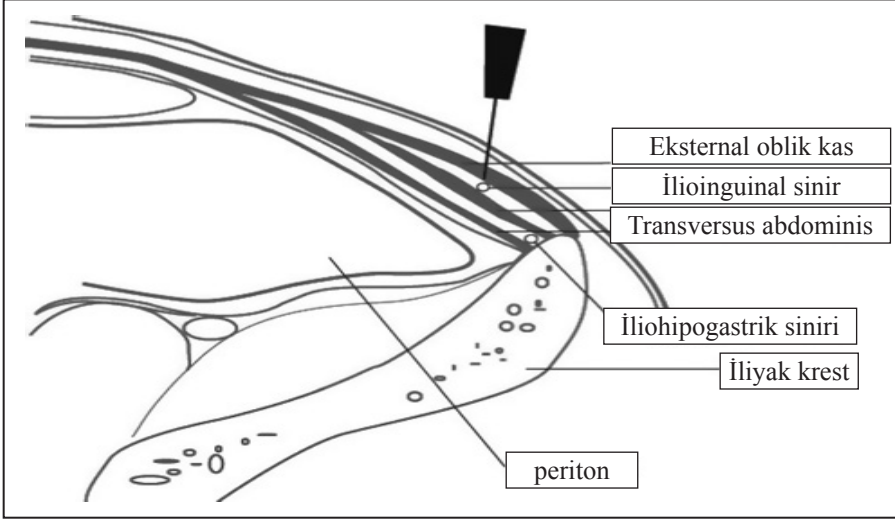


Resim 5. Rektus kılıf bloğu (3)

5. İlio-İnguinal ve İliohipogastrik Bloklar

İlio-inguinal ve iliohipogastrik bloklar göbek altındaki prosedürlerde, çoğunlukla kasık fıtığı onarımı, orşiopeksi, varikosel veya hidrosel onarımı ve obstetrik veya jinekolojik cerrahi için analjezi için yaygın olarak kullanılmıştır. Erişkinlerde kasık fıtıklarının onarımı için sedasyonla başarılı bir şekilde kullanılmıştır ve spinal anesteziye benzer anestezi ve analjezi sağlar. Genel anestezi ile birleştirildiğinde hastaların daha çabuk mobilize olduğu ve oral diyetle başladığı, önemli ölçüde daha az postoperatif opioid kullanıldığı görülmüştür. Blok, obstetrik ve jinekolojik cerrahiden sonra analjezi sağlamada

ve opioid gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlamada başarılı olmuştur (3). Komplikasyonları intraperitoneal ponksiyon ve femoral sinir bloğudur (1).



Resim 6. İlio-inguinal, ilio-hipogastrik blok (3)

6. Kuadratus lumborum blokları

Kuadratus lumborum (QL) blokları birçok alt torasik ve lomber cerrahilerde anestezi ve analjezi için QL kasının çeşitli yüzeylerine LA uygulanarak gerçekleştirilir. QL kası, aşağıdan iliak kreste, kranialde 12. kaburgada, medialde L1'den L4'e transvers proseslerde sonlanan ve serbest bir lateral sınırı olan dörtgen şekilli bir arka karın duvarı kasıdır. Blok alanı ön yüzünde QL kası, psoas majör (PM) kası ile ve arka yüzünde spinal erektör kas grubu ile ilişkilidir. Kas, torakolomber fasya ile çevrilidir (1).

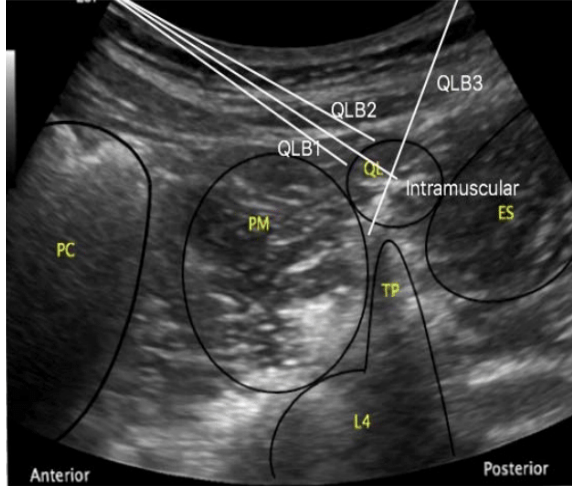
Blok, 3 bölge olarak tanımlanmıştır; lateral alan, posterior alan, kuadratus ile psoas kasları (transmüsküler) arasındaki anterior alan.

- Tip 1 Lateral: Transversus abdominis aponevrozu ve kuadratus lumborum arasına LA uygulanır. Hasta supine ya da lateral pozisyonda olabilir. Lineer veya konveks prob midaksiller hatta transverse yerleştirilir. Blok iğnesi ile transducerin anterolateralinden girilir ve kuadratus lumborum kasının lateral yüzeyine LA (20-30 mL) enjekte edilir.

- Tip 2 Posterior: Erector spina kas grubu ve kuadratus lumborum arasına LA uygulanır. Hasta lateral dekübit pozisyondayken, lineer veya konveks prob midaksiller hatta transvers yerleştirilir; ardından kuadratus lumborum ve erektör spina kasları arasındaki sınırı görene kadar posteriora hareket ettirilir. Blok

iğnesi ile probun lateralinden in-plane olarak girilir ve LA (20–30 mL) enjekte edilir.

- Tip 3 Anterior (transmuskuler): Psoas kası ve kuadratus lumborum arasına LA uygulanır. Hasta lateral veya prone pozisyona alınır ve midaksiller hatta konveks prob yerleştirilir ve ardından kuadratus lumborum, erektör spina ve psoas kaslarını görene kadar posteriora hareket ettirilir. Blok iğnesi ile probun posteromedialinden girilir ve LA (20–30 mL) enjekte edilir (1).



Resim 7. Kuadratus lumborum blokları (12) ES:Erektör spina kası, L4:4. Lumbar vertebra, PC:peritoneal kavite, PM:psoas majör, QL:kuadratus lumborum, TP:transversus proçes QLB1: Tip 1 kuadratus lumborum blok, QLB2: Tip 2 kuadratus lumborum blok, QLB3: Tip 3 kuadratus lumborum,blok

7. Komplikasyonlar

Lomber pleksusa yayılan lokal anestezi nedeniyle motor blok veya alt ekstremitte zayıflığı oluşabilir. Ayrıca lokal anesteziğin paravertebral veya epidural boşluklara yayılmasına bağlı olarak santral blok ve hipotansiyon oluşabilir. İğne travmasına bağlı komplikasyonlar arasında renal ponksiyon, retroperitoneal hematoma, peritoneal perforasyon, iç organ yaranması ve intraperitoneal enjeksiyon yer alır (1).

KAYNAKLAR

1. Fernandes HdS, Azevedo ASd, Ferreira TC, Santos SA, Rocha-Filho JA, Vieira JEJC. Ultrasound-guided peripheral abdominal wall blocks. 2021;76.
2. Yılmaz A, Demir U, Taşkın Ö, Soylu VG, Doğanay ZJM. Can Ultrasound-Guided Femoral Vein Measurements Predict Spinal Anesthesia-Induced Hypotension in Non-Obstetric Surgery? A Prospective Observational Study. 2022;58(11):1615.
3. Finnerty O, Carney J, McDonnell JJA. Trunk blocks for abdominal surgery. 2010;65:76-83.
4. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Education M-H. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology: McGraw-Hill Education New York, NY, USA.; 2018.
5. El-Boghdadly K, Madjdpour C, Chin KJBBJoA. Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery—a systematic review of randomized controlled trials. 2016;117(3):297-308.
6. Chin KJ, Dinsmore MJ, Lewis S, Chan VJESJ. Opioid-sparing multimodal analgesia with bilateral bi-level erector spinae plane blocks in scoliosis surgery: a case report of two patients. 2020;29(2):138-44.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical anesthesiology: Lange Medical Books/McGraw-Hill New York; 2006.
8. Çiftçi B, Ekinci MJA-TJotTSoA. A prospective and randomized trial comparing modified and classical techniques of ultrasound-guided thoracolumbar intertascial plane block. 2020.
9. TAŞKIN Ö, YILMAZA, DEMİR UJÇAvCBD. Evaluation of the Effects of Ultrasound-Guided Transversus Abdominal Plane Block for Postoperative Analgesia on Recovery and Postoperative Hemodynamic Parameters in Laparoscopic Cholecystectomy. 2021;5(2):213-21.
10. Güngör H, Ciftci B, Alver S, Gölboyu BE, Ozdenkaya Y, Tulgar SJJJoA. Modified thoracoabdominal nerve block through perichondrial approach (M-TAPA) vs local infiltration for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery: a randomized study. 2022:1-7.
11. Aikawa K, Yokota I, Maeda Y, Morimoto YJRA, Medicine P. Evaluation of sensory loss obtained by modified-thoracoabdominal nerves block through perichondrial approach in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective observational study. 2021.
12. Nee R, McDonnell J. Quadratus Lumborum Blocks.

BÖLÜM 14

SEMEN PAREMETRELERİ VE ANTIOKSİDANLAR

Cemil Kutsal

Reaktif oksijen radikallerinin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak ile sorumlu olan sistemlere ‘antioksidan savunma sistemleri’ ya da ‘antioksidanlar’ adı verilir (1). Oksidatif stres altında insan vücudundaki hücreler çeşitli serbest oksijen radikalleri üretirler. Meydana gelen serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre zarındaki lipitlerde peroksidatif hasar oluşturur. Meydana gelen lipit peroksidasyonu sonucu malondialdehit (MDA) oluşur. Enzimatik koruma sistemlerini; glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon-S-transferaz enzimleri oluşturur (2). Non-enzimatik antioksidanların başlıcaları ise ürik asit, E ve C vitaminleri ile albümindir. Serbest oksijen radikalleri spermin kapasitasyonu ve hiperaktivasyonu gibi olaylarda normal bir fizyolojik role sahip olsalar da bunun aksi yönde sperm üzerine toksik etkiye de sahip olabilirler (3).

Erkek nedenli infertilitede semen parametrelerini düzenlemek için E vitamini, selenyum, çinko ve koenzim Q10 gibi antioksidanlardan zengin gıda takviyelerinden faydalanılır (4). İnfertil erkeklerde antioksidan kullanımının faydalarını gösteren kanıta dayalı çalışmalar yetersiz olmasına rağmen, tavsiye edilmektedir.

Folik asit, selenyum, çinko, vitamin C, vitamin E, karnitin, sistein, N-asetil sistein, beta karoten, karotenoid ve eser elementler spermatogenezde etkinliği gösterilmiş antioksidanlardan bazılarıdır (5).

1. Vitamin C

Vitamin C suda çözünen bir şeker asidinin laktonudur. İnsanlar için esansiyel bir vitamindir. C vitamininin dışarıdan diyetle alınması zorunludur ve normal metabolik fonksiyonları düzenlemek için gereklidir. Kollajen sentezinde, kalsiyum ve demir iyonlarının emiliminde, folik asitin etkin duruma geçmesi

için C vitamini gereklidir. C vitamininin seminal plazmadaki konsantrasyonu serumdakinden yaklaşık 9 kat ($40 \mu\text{M}$ - $364 \mu\text{M}$) fazla bulunmuştur ve seminal plazmada yer alan antioksidanların yaklaşık %65'ini oluşturur (6).

Semendeki C vitamin düzeyi ile semen parametreleri arasındaki bağlantının araştırıldığı, 46 fertil ve 55 infertil hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucunda, infertil hastaların semen C vitamini düzeyinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmış ve semen C vitamini düzeyi ile sperm morfolojisi arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (7). Varikoseli olan hasta grubu üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise varikosektomi sonrası bir gruba C vitamini desteği, diğer gruba ise plasebo verilerek 3 ay sonunda semen analizleri yapılmış, sperm konsantrasyonları her iki grupta benzer saptanırken C vitamini alan grupta motilite ve morfoloji parametrelerinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (8).

Cochrane veri tabanı analizinde C vitamini ile vitamin E'nin kombine edildiği zaman sperm DNA fragmantasyonunu azalttığı; diğer antioksidanlarla kombine kullanıldığında sperm sayı ve hareketliliğini artırdığı belirtilmiştir (9).

2. Vitamin B3

Vitamin B3-Niyasin (Nikotik asit): Kimyasal adı Piridin-3-Karboksilik Asit ve kimyasal yapısı nikotik asitten oluşan ve suda çözünen B grubu bir vitamindir. Aminli bir bileşimi olan nikotinamid de aynı vitamin etkisine sahiptir. Niasin (Vitamin B3), karaciğerde triptofan aminoasidinden sentezlenir. DNA hasarı tamiri ve protein biyosentezinde görev alır. Organizmada iki önemli koenzimin yapısına girer. Antioksidan mekanizmalarda rol oynayan NAD ve NADP'nin prekürsörüdür (10).

Yapılan bir çalışmada varikosel oluşturulan sıçanlara iki ay boyunca B vitamini takviyesi verildiğinde tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında sperm konsantrasyonunda, hareket ve şeklinde anlamlı düzelme izlenmiş, sperm DNA kromatin yoğunluğunda artış ve sperm DNA yıkımında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu değişimlerin tek karbon siklusu aracılığı ile endojen antioksidan sistemlerin aktivasyonu sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir (11).

3. Çinko

Çinko yeryüzünde bol miktarda bulunan elementlerden biri olup, atom numarası 30, atom ağırlığı 65,4'tür. Biyolojik sistemlerde önemli etkileri bulunmaktadır. Çinko, protein sentezi ve DNA yapımında rol alan 3000'den

fazla makromolekülün yapısında bulunan, katalitik ve düzenleyici özellikler gösteren bir iyondur (12). Çinko kararlı bir yapıya sahip olmasına rağmen, organik moleküllerle kompleks oluşturarak yapısı kolayca değişebilir. Hücre zarının ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik yapma ve çoğu enzimin katalitik özelliklerini etkileme yeteneğine sahiptir (13). Çinkonun, protein ve nükleik asit sentezinde önemli rolü vardır. Eksikliğinde hücre çekirdeğindeki kromozom oluşturan DNA ve RNA'nın yapısı bozulmaktadır. DNA sentezi için çinko gereklidir. Beslenme eksikliğine bağlı olarak çinko eksikliği DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olmaktadır. Çinko eksikliği hücrenin toplam RNA içeriğini değiştirmez; fakat mRNA kompozisyonunu etkiler. Bu sebeple çinko, nükleik asit ve diğer gen regülatör proteinlerinde yapısal element olarak yer alır (14).

Çinkonun testislerde ve aksesuar seks glandlarında yüksek miktarda bulunması, fertilitede önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Çinkonun sperm motilitesini arttırdığı, sperm kuyruğunun kıvrımlı hareketini düzenlediği ve spermatozoadaki adenil siklazı inhibe ederek ATP sentezini arttırdığı bildirilmektedir. İnfertil hastalarda çinko sülfat takviyesi ile sperm motilitesinde artma, serum testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinde yükselme sağlandığı bildirilmektedir (15). Bunun dışında antioksidan ve antiapoptotik etkileri olan çok sayıda molekülün yapısında bulunur. Çinko eksikliğinde; oligospermi, hipogonadizm ve immün sistem fonksiyonlarında bozulma olabileceği bilinmektedir (16).

Fertil erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada semendeki çinko düzeyi yüksek olan grupta çinko düzeyi düşük olan gruba göre semen parametrelerinin anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır (17). Çinko takviyesinin bütün semen parametreleri üzerinde pozitif etkisinin olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir (18).

4. Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik (LA) insanlarda düşük miktarlarda sentezlenmektedir (19). LA mitokondriyal enzimlerde proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır (20). İki izomeri bulunmaktadır: Alfa lipoik asit (ALA) ve dihidrolipoik asit (DHLA). Lipoik asit antioksidan etki göstermektedir. Ancak redükte form (DHLA) en iyi antioksidan olarak kabul edilirken, okside formu (LA) ise orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (21). Aerobik metabolizma için gereklidir. LA hem yağda, hem suda çözünebilir. Lipoik asitin testisleri ve spermatogenezi toksik etkilere karşı koruduğu gösterilmiştir (22).

Alfa lipoik asitin sperm üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sperm motilite oranlarını artırdığı ve DNA hasarını azalttığı görülmüştür (23). Yapılan başka bir çalışmada alfa lipoik asitin varikoseli olan infertil erkeklerde artmış testiküler sıcaklığın ve oksidatif hasarın spermatogenez üzerine oluşturduğu negatif etkiyi azalttığı gösterilmiştir (24).

5. Selenyum

Selenyum doğada katı ya da suda erimiş halde bulunabilen ve vücutta antioksidan özelliği olan eser elementlerden biridir. Hücre membranını oksidatif hasardan koruyan glutatyon peroksidaz katalizör enzimlerde bulunur (25).

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada selenyum takviyeli probiyotikler, trigliserit seviyelerini düşürmüş ve sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojiyi geliştirmiştir (26). Selenyum eksikliğinde spermelerde morfolojik anormallikler ve sperm motilite bozuklukları gösterilmiştir (27).

Yapılan bir çalışmada oligoastenoteratozoospermisi olan 468 infertil erkek hastada tek başına verilen selenyum tedavisinin plasebo grubuna göre sperm motilite, konsantrasyon ve morfolojisinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (28).

Cochrane veritabanı analizinde de selenyum tedavisinin sperm sayı ve motilite parametrelerinde anlamlı düzelme sağladığı belirtilmiştir (9).

6. L-Arjinin

L-arjinin (2-amino-5-guanidino-pentanoik asit) katyonik, yarı esansiyel bir amino asittir. L-ornitin, L-prolin, üre, kreatin, nitrik oksit (NO) ve protein sentezinde görev alır. Aynı zamanda protein yıkımında da görev alır. Prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü uyarımı gibi etkileri de vardır (29).

Semi esansiyel bir amino asit olan arjinin, hücrelerin replikasyonu ve sperm oluşumunda rol oynar. Nitrik oksit sentaz, spermatozoayı lipit peroksidaz hasarından koruyabilen nitrik oksiti sentezlemek için L-arjinin kullanır. Nitrik oksitin öncüsü olarak anjiyogenez, spermatogenez ve hormon salgılanması için arjinin gereklidir (30). Arjinin takviyesi genellikle erkek kısırlığı için etkili bir tedavi yöntemidir. Arjinin ile yapılan çalışmalarda tedavi başarısını öngörmede kritik belirleyicinin başlangıç sperm sayısı olduğu görünmektedir. Sperm sayısı 20 milyon/mL'den az ise, arjinin takviyesinin faydası daha düşüktür. Etkili olması için, L-arginin dozu, 3 ay boyunca en az 4g/gün olmalıdır. Yapılan bir çalışmada düşük sperm sayısı olan 178 erkeğin %74'ünde arjinin tedavisinden sonra sperm sayısında ve hareketliliğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir

(31). Diğer bir çalışmada sperm sayısı >10 milyon/ml olan subfertil erkeklerde sperm parametrelerinde iyileşme bildirilmektedir (32).

Günümüzde kanıta dayalı zeminde L-arjinin tedavisinin önerilmesi için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. Metilsülfonilmetan

Dimetilsülfon veya metil sülfon olarak da bilinen Metilsülfonilmetan (MSM), meyvelerde, sebzelerde, tahıllarda ve insanlarda doğal olarak oluşan bir bileşiktir. MSM'nin lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan fare makrofajları, RAW264.7 hücrelerinde anti-enflamatuar etkileri gösterilmiş; MSM'nin, LPS ile uyarılmış RAW264.7 hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz-2 ekspresyonunu hafifleterek nitrik oksit ve prostaglandin E2 salınımını önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, MSM tedavisi ile hücre kültüründe interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (33).

Kükürt Asya'da eski zamanlardan beri genel bir fiziksel güçlendirici madde olarak kullanılmıştır. Bu bilgiden yola çıkılarak sıçanlarda artrit için fonksiyonel bir gıda olarak kullanılan sülfür ve metil sülfonil metanın (MSM) spermatojenik etkisi değerlendirilmiş, MSM 6 hafta boyunca 7 haftalık sıçanlara bir solüsyon halinde oral yoldan uygulanmıştır. Uygulanan tüm kükürt gruplarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sperm sayısında doza bağlı olarak anlamlı artış gösterilmiştir (34). Erkek infertilitesinin tedavisinde randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Glikozamin Sülfat

Glukozaminoglikanlar (GAG), tekrarlayan disakkarit ünitelerinden, sülfatlanmış bir amino şekerden (N-asetilglukosamin veya N-asetilgalaktozamin) ve üronik asitten (glukronik veya iduronik) oluşan dalsız polisakkarit zincirleridir. GAG'lar, şekerlerinin çoğundaki sülfat veya karboksil grupları nedeniyle yüksek oranda negatif yüklüdür. Dört tip GAG mevcuttur: 1- hyaluronan, 2- kondroitin sülfat ve dermatan sülfat, 3- heparan sülfat ve 4- keratan sülfat (9). N-Asetil-d-glukozamin, böceklerin ve kabuklu hayvanların dış iskeletlerinde bulunan yapısal bir polisakkarit olan kitinin bir bileşenidir. Birçok polisakkarit, temel olarak hücre duvarlarında ve katlarında, hücreler arası boşluklarda ve bağ dokularında yapısal elementler olarak hizmet eder; burada, hücre ve bitki dokularında, tek hücreli organizmalara koruma ve destek olarak, şekil, elastikiyet veya sertlik kazandırır. Passos ve arkadaşları tarafından 1999'da

periton sıvısının, N-asetilglukozaminil neoglikoprotein tarafından uyarılan insan spermının akrozomal ekzositozunu modüle ettiği belirtilmiştir (35).

N-Asetil-D-glukosamin (GlcNAc), sperm-oosit etkileşimlerinde rol oynayan glikozaminoglikanın ana bileşenidir (36). Sperm zona pellusida etkileşimi döllenme için kritik bir adımdır. Döllenme sürecindeki başarısızlık, bazı erkek kısırlık vakalarını açıklamaktadır. Memelilerde, sperm zona pellusida etkileşiminin, sperm zona pellusida glikoproteinlerinin spesifik oligosakkaritlerini tanıyan karbonhidratları aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır (37). Sperm zona pellusida bağlanmasında karbonhidrat kısımlarının katılımı, hemizona bağlanma testinde zona pellusidaya bağlanan N-asetilglukosamin-, D-mannoz- veya L-fukset ile bağlanmış spermilerin sayısında bir azalma ile gösterilmiştir (38). Erkek infertilitesinin tedavisinde kullanımı için daha çok randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. L-Sistein

L-sistein, sistein aminoasitinin oksitlenmiş halidir. İçeriğinde sülfür bulunur. Glutamik asit ve Glisin ile birleşip glutasyonu oluşturur. Glutasyon, vücut ve sperm antioksidan sistemlerinden olup, hücreleri oksidatif stresten korur. Sistein oldukça kolay bir şekilde sistin haline oksitlenebildiği için, tedavi yaklaşımında sıklıkla stabil formdaki L-sistein olan N-asetilsistein tercih edilir. N-asetil sistein (NAC), antioksidan özellikler gösteren bir moleküldür (39). Sülfidril grupları sayesinde serbest oksijen radikallerini direk etkisiz hale getirebilir. NAC hücreye girdikten sonra L-sisteine dönüşür. Bu antioksidan kapasite hücreleri oksidatif stresten korur. Hücresel oksidan/antioksidan dengeden sorumlu, glutasyon molekülünün öncülüdür (40).

Yapılan bir çalışmada L-sistein uygulaması ile sperm antioksidan enzim sisteminin başlıcaları olan katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz düzeylerinde anlamlı artış ve sperm motilitesinde düzelme izlenmiştir (41). Erkek infertilitesinin tedavisinde klinikte kullanılmasını destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. L-Prolin

Prolin, endojen olarak glutamik asit, ornitin ve argininden sentezlenen esansiyel olmayan bir amino asittir. Prolin ve hidroksprolin, kolajende yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu amino asitlerin hiçbiri normalde erken bebeklik dışında idrarda serbest biçimde bulunmaz (42).

L-Prolin vücutta anti-oksidan olarak görev alan bir aminoasittir. Lipit peroksidasyonunu azaltarak oksidatif stres oluşumunu engeller. Vücudu glutamin gibi oksidatif strese karşı koruyarak spermin hareket kabiliyetini ve dölleme potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir (43).

Erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılmasını destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. L-Lizin

L-Lizin kapasitasyonla ilişkili moleküler olayları indükleyen bir aminoasittir. Kapasitasyon adı verilen, spermin dışı genitalinde servikal ve tubal sekresyonların da yardımı ile geçirdiği olgunlaşma sürecine yardımcı olur. Olgunlaşan sperm zona pellusidaya tutunmak için hazır hale gelir ve dölleme şansı artar (44). Erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılmasını destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

12. L-Glutamin

Glutamin (GLN); tüm vücuttaki aminoasitlerin %50'sini oluşturan; %75'i iskelet kasında, geri kalan kısmının çoğunluğu karaciğerde bulunan nötral, esansiyel bir aminoasittir. Vücuttaki birçok doku GLN sentezleyebildiği için esansiyel olmayan bir amino asit olarak kabul edilir. Buna rağmen katabolizma ve negatif nitrojen dengesi durumunda esansiyel hale geçer. Harici kullanılması gerekebilir; çünkü metabolik kullanım hızı sentez hızından daha fazladır (45).

GLN, proteinlerin en önemli bileşenidir. Molekül başına iki amin grubu içerir; pürin ve pirimidin, dolayısıyla nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcısı olarak önemli görev alır (46).

L-Glutamin; protein sentezi ve yıkımı, hücre bütünlüğünün korunması, ekstraselüler matriks sentezi gibi hücreye özgü işlemlerde önemli bir role sahiptir. Enzimatik antioksidan sistemin en önemli molekülü olan glutatyonun yapısına katılarak hücreyi oksidatif stresin neden olduğu zararlı etkilere karşı korur (47).

Erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılmasını destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. L-Lösin, L-İzolösin, L-Valin

Dallı zincirli aminoasitler olarak bilinen lösin, izolösin ve valin insan vücudunda sentezlenemeyen esansiyel aminoasitlerdir. Bu sebeple dışarıdan

alınmaları zorunludur. Eksikliğinde kas ve güç kaybı ortaya çıkar. Sperm parametreleri üzerine etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında lösinin sperm motilitesini artırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (48).

Randomize kontrollü çalışmaları değerlendiren bir metaanalizde antioksidanların semen parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Buna göre infertil erkekler üzerinde yapılan toplam 17 randomize kontrollü çalışma incelenmiş, 14 çalışmada antioksidan tedavi sonrası semen parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir. Gebelik oranlarının bakıldığı on çalışmanın altısında da anlamlı artış saptanmıştır (5). Yine 48 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği Cochrane derlemesinde antioksidan tedaviyle klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (49). Klinik uygulamalara bakıldığında oral antioksidan takviyesinin, sperm parametrelerini düzelterek erkek infertilitesini iyileştireceği düşünülmektedir. Bu konuda daha çok randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir. Erkek infertilitesinde oral antioksidanların etkisinin özetlendiği çalışmalar Tablo 1’de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalara göre antioksidanların semen parametreleri üzerine etkileri

| <i>Çalışma</i> | <i>Kullanılan Antioksidan</i> | <i>Ölçülen Değerler</i> | <i>Gelişmeler</i> |
|----------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Suleiman et al. (1996) | Vitamin E | Motilite, lipid peroksidasyon seviyesi | Astenozoospermik deneklerde motilite artışı ve lipid peroksidasyonunda azalma |
| Omu et al. (1998) | ZnSO ₄ | Konsantrasyon, motilite, membran bütünlüğü, serum çinko düzeyi, kadmiyum, antişperm antikörler, FSH, LH, prolaktin, TNF α ve IL-4 konsantrasyonları | Sayı, progresif motilite, membran bütünlüğü ve Antişperm antikörlerde azalma |
| Scott et al. (1998) | Vitamin A, C, E, selenyum | Konstantrasyon, motilite, serum selenyum | Motilite |
| Rolf et al. (1999) | Vitamin C ve E | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, 24-sa canlılık | Gelişme yok |
| Wong et al. (2002) | Folik asit ve/ veya ZnSO ₄ | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, seminal plazma, plazma, eritrosit folat ve çinko | Konsantrasyon ve toplam normal morfolojideki sperm sayısı |
| Keskes-Ammar et al. (2003) | Vitamin E ve selenyum | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, canlılık, semen MDA, serum vitamin E ve kolesterol | Motilite |
| Lenzi et al. (2004) | Karnitin | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim | Toplam motil ve progresif motil sperm sayısı |
| Cavallini et al. (2004) | Karnitin | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, testis hacmi | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, grade 4 v 5 varikosel hariç (fark yok) |
| Balercia et al. (2005) | Karnitin | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, toplam semen antioksidan kapasitesi | Düz progresif hız ve toplam antioksidan kapasitesi |

| Çalışma | Kullanılan Antioksidan | Ölçülen Değerler | Gelişmeler |
|------------------------------------|---|---|---|
| Comhaire et al. (2005) | Astaksantin | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, hamilelik oranı, serum FSH, LH, testosteron, inhibin B, ROS üretimi, zona-free hamster oosit testi, seminal γ -glutamilttransferaz, glukonidaz. | Gelişme yok. |
| Greco et al. (2005a) | Vitamin C ve E | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, sperm DNA fragmentasyonu | DNA fragmentasyonu. |
| Sigman et al. (2006) | Karnitin | Hacim, motilite, konsantrasyon, progresif hareket, seminal plazma ve semen karnitini | Gelişme yok. |
| Galatioto et al. (2008) | Vitamin A, C, E, N-asetil sistein ve çinko | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim | Normal sperm sayısına sahip olma ihtimali |
| Omu et al. (2008) | Vitamin C ve E ile $ZnSO_4$, vitamin E ile $ZnSO_4$ veya sadece $ZnSO_4$ | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, sperm kromatin bütünlüğü ve apoptoz, sperm membran bütünlüğü, serum ve seminal plazma antioksidanları, kadmiyum, magnezyum, selenyum, çinko, sitokinler, oksidanlar, antisperm antikörler, antikör düzeyleri ve Bcl2 ve Bax ekspresyonu | Sperm motilitesi, fertilizasyon kapasitesi (in vivo) ve DNA fragmentasyon indeksi (in vitro). |
| Safarinejad and Safarinejad (2009) | N –asetil sistein, N –asetil sistein ve/veya selenyum | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, serum testosteron, inhibin B, FSH, LH | Sayı, motilite, morfoloji |
| Ciftci et al. (2009) | N –asetil sistein | Konstantrasyon, motilite, morfoloji, hacim, vizkozite, likefaksiyon süresi, oksidatif durum | Motilite, hacim, viskozite, likefaksiyon süresi, oksidatif durum (toplam antioksidan kapasite, total peroksit ve oksidatif indeks.) |

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen gıda takviyelerinin sperm fizyolojisinde önemli rolü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. L-arginin, vitamin C, selenyum ve çinkonun sperm sayısını ve motilitesini artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca vitamin C ve folik asit DNA stabilitesini de sağlamaktadır; ancak spesifik olarak antioksidanların fertilizasyonun aşamalarına etkileri üzerine daha fazla randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. Klinik Gelişim Dergisi. 2009; 22: 5-13
- 2- Mostafa T, Anis TH, El-Nashar A, et al: Varicocelelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. Int J Androl. 24: 261-265, 2001.
- 3- Barbieri ER, Hidalgo ME, Venegas A, et al: Varicocele-associated decrease in antioxidant defenses. J Androl. 20: 713-7, 1999.
- 4- Clark NA, Will AM, Moravek M, Xu X, Fisseha S. Physician and patient use of attitudes towards complementary and alternative medicine in the treatment of infertility. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2013;112(3):253-7.
- 5- Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reproductive BioMedicine Online 2010;20(6):711-23.
- 6- Lewis et al. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. Fertil Steril. 1997 Jan;67(1):142-7.
- 7- Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. J ClinBiochemNutr. 2009;45(2): 144- 9.
- 8- Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double-blind placebo controlled clinical trial. Int Braz J Urol. 2015 Mar-Apr;41(2):230-8.
- 9- Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3. Epub 2014 Dec 15.
- 10- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry, 5. Ed-3. Pr, W.H. Freeman and Company, New York; 2008:519.

11- Mohammadi P, Hassani-Bafrani H, Tavalae M, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. One-carbon cycle support rescues sperm damage in experimentally induced varicocele in rats. *BJU Int.* 2018 May 11. doi: 10.1111/bju.14385.

12- Maret W. Zinc and human disease. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:389-414.

13- Brown, K.H., Wuehler, S.E., Peerson, J.M., 2001. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 22: 113- 125.

14- Tarakçı, Z., Küçüköner, E., 2006. Esansiyel bir mineral olan çinkonun fonksiyonel özellikleri. *Türkiye 9. Gıda Kongresi Bildiriler Kitabı* 717-720

15- İnfertil Hastalarda Çinko Sülfat Tedavisi ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi* C.8, S.6, 1990

16- Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008; 14:353-357.

17- Kasperczyk A et al., Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(1):138-43. doi: 10.5604/12321966.1196869.

18- Zhao J et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 Mar 2;6:22386. doi: 10.1038/srep22386.

19- Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004;11(9):1135-1146.

20- Kramer K, Packer L.: R-alpha-lipoic acid. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001. 129-164

21- Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C, et al. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem.* 2002;40:463-470

22- Siti Fatimah Ibrahim, Khairul Osman, Srijit Das, et al. A Study of the Antioxidant Effect of Alpha Lipoic Acids on Sperm Quality. *Clinics.* 2008 Aug; 63(4): 545–550

23- Shaygannia E, Tavalae M, Akhavanfarid GR, et al. Alpha-Lipoic Acid improves the testicular dysfunction in rats induced by varicocele. *Andrologia.* 2018 Nov;50(9):e13085.

24- Yeni D et al. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:74-80. Effect of α -lipoic acid on sperm quality, reproductive tract measures in thinner exposed rats.

25- Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohe R, Aumann K.D, Roveri A, Schomburg D, et al. The diversity of glutathione peroxidases. *Meth Enzymol*. 1995; 252: 38–53

26- Ibrahim HA, Zhu Y, Wu C, Lu C, Ezekwe MO, Liao SF, et al. Selenium-enriched probiotics improves murine male fertility compromised by high fat diet. *Biol Trace Elem Res* 2012;147:251-60.

27- Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia* 1993;25:7–12.

28- Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181(2): 741- 51.

29- Durante N., Johnson F., Johnson R., 2007, Arginase: A critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34: 906-911

30- Wu G: Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids* 2009 May; 37: pp. 1-17

31- Sadowska, A.M., Manuel, Y.K.B., De Backer, W.A. (2007) Antioxidant and antiinflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther*, 20 (1), 9-22.

32- Appleton J. Arginin: Clinical potential of a semi-essential amino acid. *Altern Med Rev*. 2002;7(6):512–22.

33- YH Kim, DH Kim, H Lim, DY Baek et al. The Anti-inflammatory Effects of Methylsulfonylmethane on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in Murine Macrophages) May 2009 *The Biological & Pharmaceutical Bulletin* 32(4):651-6 ·

34- Chungbuk National University, Cheongju, Republic of Korea Hwang, S.Y., Spermatogenic Effect of Sulfur and Methylsulfonyl Methane in Rats [2012] Article in *Natural Product Sciences* 18(3):204-210 · January 2012

35- Yi, Y., Im G., & Park, C. (2002). Lactose-egg yolk diluent supplemented with N-acetyl-d-glucosamine affect acrosome morphology and motility of frozen-thawed boar sperm. *Animal Reproduction Science*, 74(3-4), 187–194.

36- Y Sakaguchi, H Iwata, T Kuwayama, Y Monji Effect of N-Acetyl-D-Glucosamine on Bovine Sperm-Oocyte Interactions *J Reprod Dev* 2009 Dec;55(6):676-84. doi: 10.1262/jrd.09-59h.

37- Wassarman PM. Toward molecular mechanisms for gamete adhesion and fusion during mammalian fertilization. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:658–664

38- P.C.N. Chiu et al. The Contribution of D-Mannose, L-Fucose, N-Acetylglucosamine, and Selectin Residues on the Binding of Glycodelin Isoforms to Human Spermatozoa.

39- Sadowska, A.M., Manuel, Y.K.B., De Backer, W.A. (2007) Antioxidant and antiinflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther*, 20 (1), 9-22.

40- Gillissen, A., Bartling, A., Schoen, S., Schultze-Werninghaus, G. (1997) Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro. *Lung*, 175 (4), 235-242.

41- Iqbal S, Riaz A, Andrabi SM, Shahzad Q, Durrani AZ, Ahmad N. l-Cysteine improves antioxidant enzyme activity, post-thaw quality and fertility of Nili-Ravibuffalo (*Bubalus bubalis*) bull spermatozoa. *Andrologia*. 2016 Nov;48(9):855- 861.13.

42- Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman, Robert M., MD; Stanton, Bonita F., Show all. Published January 1, 2016. © 2016.

43- Heber, U., Tyankova, I., Santarius, K,A., 1971. Stabilization and inactivation of biological 265 membranes during in the presence of amino acids. *Biochem. Biophys. Acta*. 241, 578.

44- Ritagliati C et al. Lysine acetylation modulates mouse sperm capacitation. *Sci Rep*. 2018 Sep 6;8(1):13334. doi: 10.038/s41598-018-31557-5.

45- Erdoğan B, Çiçin İ. Kanser hastasında beslenme. *Klinik Gelişim* 2011; 24: 25-29. 16.

46- Tutanç ÖD. Akciğer Kanserli Hastalarda Radyoterapinin Sebep Olduğu Akut Özefajitin Önlenmesinde Oral Glutaminin Etkinliği. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2010, Diyarbakır.

47- Roth, E., Oehler, R., Manhart, N., Exner, R., Wessner, B., Strasser, E., Spittler, A., 2002. Regulative potential of glutamine--relation to glutathione metabolism. *Nutrition* 18, 217–221.

48- Leucine mediates autophagosome-lysosome fusion and improves sperm motility by activating the PI3K/Akt pathway Jin Zhang,1 Xuemei Zhang,1 Yingjie Liu,1 Zihao Su,1 Farman Ullah Dawar,1 Hong Dan,1 Yan He,1 Jian-Fang Gui,1,2 and Jie Mei1

49- Farquhar CM, Showell MG, Showell EAE, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD007411.

BÖLÜM 15

DİSMENORE

Emrah Dağdeviren, Zeliha Bayram

1. Giriş

Dismenore, üreme çağındaki kadınların yaygın olarak yaşadığı şiddetli olması durumunda günlük hayatını etkileyebilen ağrılı adet görmesi durumudur. Dismenore yaşayan birçok kadın, yaşam kalitesinin bozulduğunu ve bu durumun günlük hayatını etkilediğini ifade etmektedir.

Temelde iki ana kategoriye ayrılmaktadır:

- **Primer Dismenore:** Genellikle altta yatabilecek pelvik patolojiler dışlandığında semptomlara neden olabilecek bir etkenin bulunamamasıyla tanısı koyulur. Tekrarlayan kramplar halinde alt karın ağrıları adet dönemlerinde görülür. Primer dismenore tanısı daha çok adölesan ve genç kadınlarda konur.
- **Sekonder Dismenore:** Genellikle pelvik patoloji gibi altta yatan bir etyolojiye bağlı olarak ortaya çıkar. Primer dismenoreden farklı tarafları tedaviye dirençli olması, genişlemiş bir uterusun bulunması ve cinsel ilişki sırasında ağrı hissedilmesi gibi semptomlarının olmasıdır.

Çalışmalar dünya çapında üreme çağındaki kadınların %50 ila %90'ının ağrılı adet dönemi yaşadıklarını ifade etmektedir (1). Bu hastaların birçoğu primer dismenore yaşayan genç hastalardır. Primer dismenore prevalansı ilerleyen yaşla birlikte azalırken sekonder dismenore yaşamın ilerleyen dönemlerinde artış eğilimindedir (2). Dismenore genç kadınları etkilediğinden iş hayatı, okul hayatı ve sosyal hayat üzerindeki etkileri önemlidir.

2. Risk Faktörleri

Dismenore ile ilişkili risk faktörleri arasında yaygın olarak genç yaş, sigara kullanımı ve stres yer alır. Hormonal kontraseptif kullanımı, ilk doğumun erken yaşta olması ve multiparite dismenore riskini azaltan nedenler arasında gösterilmektedir (3).

3. Patogenez

Menstrüasyon başlangıcında endometriumun dökülmesiyle salınan prostaglandinler uterus kasılmalarının indüklenmesinde önemli rol oynar. Uterus basıncı arteriyel basıncı aştığında uterin iskemi gelişir ve dismenore ile sonuçlanan C tipi ağrı nöronlarını uyaran anaerobik metabolitler birikir. Gerilme reseptörlerinin aktivasyonu muhtemelen ağrı algılanmasında da rol oynar. Menstrüel sıvıda ve endometrial dokudaki endometrial prostaglandin E2 ve prostaglandin F2 alfa konsantrasyonları primer dismenore hastalarında yükselir ve ağrının şiddeti ile ilişkilidir (4, 5). Doppler çalışmaları primer dismenore olan bireylerin adet dönemlerindeki uterin arter doppler indekslerinin (uterin arterdeki kan akışına karşı daha yüksek direnç) dismenore olmayanlara göre yükseldiğini göstermektedir (6, 7). Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla tedavi edilen primer dismenoreli bireylerde intrauterin basınç/kasılma ve adet sıvısındaki prostaglandin düzeylerindeki azalmaya paralel olarak semptomlarda zaman içerisinde bir iyileşme olduğu belirtilmektedir (8, 9).

Sekonder dismenore pelvik patoloji ya da yapısal anomaliler ile ilişkilendirilmektedir. Sekonder dismenorenin nedenleri arasında en sık olarak endometriozis, adenomyozis, yapışıklıklar, pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve leiomyom görülmektedir.

4. Klinik

Menstrüasyon sırasında ortaya çıkan tekrarlayan, kramplı alt karın ağrısı hastanın üreme yıllarının herhangi bir döneminde gelişebilir. Primer dismenore tipik olarak adölesan dönemde ovulatuvar siklusların oluşmasıyla başlar. Sekonder dismenore; endometriozis, adenomyozis, leiomyom gibi faktörlerin ortaya çıkmasına bağlı olduğundan daha ileri yaşlarda görülmektedir.

Dismenore semptomları aşağıdaki özellikler ile karakterizedir:

- **Ağrı Zamanı:** Dismenore tipik olarak adet kanamasından 1 veya 2 gün önce ya da adet kanamasıyla beraber başlar. Sonrasında kademeli olarak 12 ila 72 saat arasında azalır. Adet döngülerinin tümünde olmasa da çoğunda tekrarlayıcıdır. Ağrı genellikle kramp şeklindedir ve aralıklı olarak şiddetlidir ancak sürekli donuk bir ağrı da olabilir.

- **Ağrının Lokalizasyonu:** Dismenorede ağrı sıklıkla orta hatta alt karın ve suprapubik bölgeyle sınırlıdır. Ek olarak sırt ve/veya uyluk ağrısı eşlik edebilir. Orta hat dışı ağrı, özellikle tek taraflı iste uterin bir anomali ya da ek patoloji düşündürmektedir (10).

- Ağrının Şiddeti : Ağrının şiddeti hafif ve şiddetli arasında değişir. Kanadalı araştırmacıların primer dismenoresi olan 18 yaş ve üzeri 934 kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada, araştırmaya katılanların %60'ı ağrılarını orta veya şiddetli olarak tanımlamış, %50'si dismenorenin aktivitelerini sınırladığını, %17'si ise dismenore nedeniyle okul veya iş hayatının etkilendiğini belirtmiştir. (11).

- Ek Semptomlar: Mide bulantısı, baş ağrısı ve ishal gibi semptomlar eşlik edebilir.

5. Tanısal Değerlendirme

Primer dismenore bir dışlama tanısı olduğundan öncelikle bu ağrıya neden olabilecek pelvik patolojiler ekarte edilmelidir. Ekartasyon için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Gerek duyulursa laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve/veya diagnostik laparoskopi kullanılabilir.

5.1. Hastanın Anamnez Bilgileri

Dismenore ve ekarte edilebilecek tanılar için anamnezde aşağıdaki sorular yardımcı olacaktır:

- Menstrual Öykü: Menarş başlangıcı, menarşla ilgili semptomların başlangıcı ve ağrının mevcut adet döngüsü ile ilişkisi sorulur. Primer dismenoresi olan hastalar daha genç olma eğilimindedir ve sıklıkla menarştan sonraki ilk yıl içinde başlayan adet ağrıları vardır. Ayrıca adet kanamasının süresi ve ağrı ile menstrüel kanamanın başlaması arasındaki süre de sorulur.

- Semptomların zamanlaması: Semptomlar genellikle menstrüasyondan 1-2 gün önce başlayıp tipik olarak 12-72 saat içerisinde azalır. Ağrının şiddetinin değişken olması ve menstrüasyon döngüsünden bağımsız olması hekimi dismenore tanısından uzaklaştırır.

- Semptomların özellikleri ve şiddeti: Dismenore tipik olarak tekrarlayan, kramplar şeklinde orta hat alt karın ağrısıdır. Hastalar sırt ve/veya uyluğa yansıyan bir ağrı da tarif edebilirler. Dismenore yaşayan hastaların okul, iş, sosyal hayat gibi durumlardan etkilenmelerini sorgulamak klinisyene dismenore şiddetini anlamada yardımcı olabilir.

- Ek Semptomlar: Ağrıya eşlik eden mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı gibi ek semptomlar hekime dismenore şiddeti hakkında yol gösterir.

- Cinsel Öykü: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve/veya pelvik inflamatuvar hastalık gibi pelvik patolojiler sekonder dismenoreye neden olabileceğinden cinsel öyküyü sorgulamak önemlidir.

- Önceki Tedaviler: Non steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya hormonal kontraseptif ile azalan ağrı dismenoreyi düşündürür. Ancak dismenoreesi olan hastaların yaklaşık %20'si NSAİİ ile düzelmez (12).

Öyküde aşağıdaki bulguların varlığı, sekonder dismenoreye neden olabilecek pelvik patolojileri düşündürebilir:

- 25 yaşından sonra başlaması
- Orta hat alt karında olmayan ağrı
- Menstrüasyon dönemlerinde yoğun kanama ve/veya menstrüasyon düzensizliği
- Disparoni ve/veya diskezi varlığı
- Mide bulantısı, baş ağrısı, kusma, ishal gibi yan semptomların menstrüasyon sırasında eşlik etmemesi
- Semptom şiddetinin kademeli azalması yerine artması

5.2. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene tipik olarak dismenore tarifleyen yetişkin hastalara yapılmalıdır. Öyküsünde primer dismenore düşündüren, cinsel aktif olmayan adolesanlarda ve anormal uterin kanama veya enfeksiyon düşündüren semptomlar bildirmeyen hastalarda semptomlar da tedaviye yanıt verdiği sürece pelvik muayene yapılmasına gerek yoktur.

Primer dismenorede fizik muayenede bir özellik saptanmayabilir. Sekonder dismenorede ise altta yatan pelvik patolojiye bağlı bir bulgu izlenebilir ancak pelvik muayene normal de olabilir. Endometriozise bağlı sekonder dismenoreesi olan kadınların yaklaşık %40'ında pelvik muayenede pelvik hastalığın varlığını düşündüren bulgular saptanabilir (13).

5.3. Laboratuvar Bulguları

Primer dismenorede laboratuvar değerlerinde anormal değer saptanmayabilir ancak sekonder dismenorede altta yatan etyolojiye bağlı olarak anormal değerlerle karşılaşılabilir.

Sekonder dismenorede örneğin cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve/veya idrar yolu enfeksiyonu yaşayan hastalarda laboratuvar bulguları tanıya yardımcı olabilir.

5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Primer dismenorede tanıya yardımcı olabilecek spesifik bir görüntüleme yöntemi olmamasına karşın sekonder dismenorede pelvik patolojileri tespit edebilmek adına sıklıkla kullanılmaktadır. Transvajinal ultrasonografi ucuz olması, obez hastalarda görüntü kalitesinin yüksek olması gibi nedenlerden dolayı tercih edilir. Transabdominal ultrasonografi ise vajinal muayeneyi tolere edemeyecek hastalar için kullanılabilir. Dismenore tanısında manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografinin rolleri sınırlıdır.

5.5. Laparoskopi

Dismenore tanısı öykü, fizik muayene ve diğer görüntüleme yöntemleri ile çoğunlukla konulsa da tanı ve tedavi amaçlı laparoskopi de tercih edilebilir. Laparoskopi kararı hastanın yaşı, doğurganlık istemi ve / veya semptomların ampirik tedaviye yanıt oranına göre verilebilir.

6. Tanı

6.1. Primer Dismenore

Primer dismenore adet kanamasından hemen önce veya başlamasıyla birlikte, tekrarlayan, kramp şeklinde, orta alt pelvik ağrı yaşayan ve ardından 12 ila 72 saat içerisinde kademeli olarak azalan ve başka bir rahatsızlık belirtisi olmayan hastalarda konulan bir klinik tanıdır. Primer dismenore bir dışlama tanısı olduğundan semptomlara neden olabilecek pelvik patolojiler dışlanmalıdır.

6.2. Sekonder Dismenore

Sekonder dismenore tanısı ise dismenore semptomlarının yanında eşlik eden pelvik patolojinin saptanmasıyla konulur.

6.2.1. Acil Değerlendirme ve Tedavi Endikasyonları

- Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve / veya Tubaovaryan abse: Pelvik inflamatuvar hastalık en sık 15-25 yaşları arasında görülür (14). Genellikle iki taraflı alt karın ağrısı olarak izlenir. Pelvik inflamatuvar hastalıkta ağrı

menstrüasyon sırasında veya hemen sonrasında başlar ve koitus sırasında veya sarsıcı hareketlerle ağrının şiddeti artabilmektedir (15). Anormal uterin kanama hastaların en az üçte birinde izlenir (16). Semptomlara kötü kokulu vajinal akıntı, ateş, üretrit eşlik edebilmektedir. Genellikle PIH'ın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan tubaovaryan abse benzer bir prezentasyona sahiptir.

- Üreme sistemi anomalileri: Uterus, vajen veya hymen gibi adet akışını kısmen engelleyen yapısal anomaliler, genelde ilk menstrüasyondan hemen sonra ve tipik olarak 30 yaşına kadar şiddetli dismenore ile ortaya çıkabilir (17). Fizik muayenede uterusta hassas bir kitle tespit edilebilir. Tanı koymada görüntüleme yöntemleri yardımcı olabilir. Bu hastalarda tıkanıklıkların (hematometra) açılmasında cerrahi müdahale gerekir. Cerrahi müdahale tanı konulmasına da yardımcı olur.

6.2.2. Acil Olmayan Nedenler

- Endometriozis : Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriozis izlenmekte olup sekonder dismenorenin en yaygın nedenlerinden biridir (18). Endometriozisli hastalar, menstrüasyon dönemlerindeki ağrının yanı sıra menstrüasyon zamanı dışında da ağrı tarifleyebilmektedir. Premenstrüel lekelenme, disparoni, diskezi gibi semptomlar eşlik edebilmektedir.

- Adenomyozis: Adenomyozisi olanlar tipik olarak 35 yaşından sonra dismenore ile başvururken primer dismenoresi olan kadınlar tipik olarak 25 yaşından önce semptomlar geliştirirler. Adenomyozisle ilişkili ağrı genellikle adet dönemleriyle sınırlıdır ancak sıklık olmayan kronik pelvik ağrı da ortaya çıkar. Yoğun adet kanaması sıklıkla eşlik eder. Tanısı kesin olarak histolojik olarak konulsa da transvajinal ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri de tanıya yardımcı olabilmektedir.

- Leiomyom: Leiomyomlar adolesanlarda çok beklenmese de genellikle 35 yaşında yaygın hale gelir (19). Disparoni, sıklık olmayan pelvik ağrı dismenoreden daha sık leiomyomla ilişkili ağrı belirtileridir ve genellikle hafiftir. Semptomatik uterin leiomyomu olan bireylerde kötüleşen dismenoreye karakteristik olarak şiddetli adet kanaması eşlik eder.

7. Ayırıcı Tanı

Dismenore menstrüasyon sırasında ortaya çıkan, tekrarlayan kramp tarzında alt karın ağrısı olduğundan ayırıcı tanı bu tür ağrıları oluşturabilecek ya da katkıda bulunabilecek herhangi bir durumu içerir.

- **Obstetrik nedenler:** Pelvik ağrı ve anormal uterin kanama dış gebelik veya abortus gibi durumların da belirteci olabilir. Yeni başlayan ağrı ve adet düzensizliği tarifleyen hastalarda gebelik testi ile bu durumların tanısı konulabilir.

- **Kronik pelvik ağrı sendromu:** Hastalarda ağrı kronik olarak izlense de menstrüasyon dönemlerinde ağrının şiddetlenmesiyle dismenore ile karışabilmektedir.

- **Ürolojik Patolojiler:** Üriner sistem enfeksiyonları, interstisyel sistit, üreter/mesane taşları gibi ürolojik patolojiler de kramp tarzında orta hat ağrısı yapabilir. Bununla birlikte hastanın menstrüasyon dönemlerinden bağımsız ağrı tariflemesi, semptomlara dizüri, sık idrar çıkma gibi ürolojik semptomların da eklenmesi hekimi dismenore tanısından uzaklaştırmaktadır.

- **Gastrointestinal Patolojiler:** İritabl bağırsak sendromu, apandisit, inflamatuvar bağırsak sendromu, divertikülit gibi patolojiler alt karın bölgesinde ağrı ile izlenebilir. Kramp şeklindeki ağrı adet dönemlerinde meydana gelebilse de bu hastalarda tipik olarak yaygın karın ağrısı veya diyare gibi daha belirgin gastrointestinal semptomlar görülür. Ateş, mide bulantısı, kusma gastrointestinal ağrı nedenini düşündüren ek semptomlardır. Semptomlar adet dönemi sonrasındaki süreçte de devam eder.

8. Tedavi

Dismenore, hastanın menstrüasyon dönemlerinde okul, iş ve sosyal hayatını etkileyecek düzeyde ağrı yaşamasına neden olabilir. Bu nedenle dismenore tedavisi önemlidir.

8.1. Temel Müdahaleler

Egzersiz ve alt karın bölgesine sıcak uygulanması gibi farmakolojik olmayan tedavilerle semptomların giderilmesi amaçlanır.

8.2. Birinci Basamak Tedavi

Temel müdahale ile semptomların gerilemediği hastalarda tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, parasetamol ve hormonal kontrasepsiyon gibi medikal tedaviler yer alır. Tedavi yönteminin seçimi hastanın kliniğine ve ihtiyacına göre değişebilmektedir. Örneğin hem kontrasepsiyon isteyen hem de dismenore semptomları yaşayan hastalar için hormonal kontrasepsiyon yardımcı olabilir.

8.3. İkinci Basamak Tedavi

Temel müdahale ve birinci basamak tedaviden fayda görmeyen hastalar için transkutan elektriksel sinir stimülasyonu kullanılabilir. Ampirik GnRH (Gonadotropin salgılayıcı hormon) analogu veya GnRH antagonisti de kullanılabilir. Diğer tedavi seçeneklerindedir.

8.4. Laparoskopi

Tedavide laparoskopinin rolü hastanın isteğine ve hekimin tercihinine bağlı olsa da tanışal laparoskopi pelvik patolojileri ayırt etmede yardımcıdır. Hatta çalışmalarda kronik pelvik ağrı tarifleyen hastalara %70-80 aralığında diagnostik laparoskopi sonucunda endometriozis tanısı konulduğunu bildirmiştir (20).

8.5. Endometrial Ablasyon ve Histerektomi

Endometrial ablasyon dismenoresi ağır menstrüel kanama ile ilişkili olan ve gelecekte çocuk doğurmayı istemeyen seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Çocuk doğurma düşüncesi olmayan ve diğer tedavilere yanıt alınamayan hastalara histerektomi seçeneği sunulabilir.

8.6. Destekleyici Tedaviler

Fizyoterapi eğitimi, davranış eğitimi, alternatif tıp yöntemleri, diyet ve vitaminler destekleyici tedavi yöntemleri olarak sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics*. 1981;68(5):661-4.
2. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1990;97(7):588-94.
3. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiologic reviews*. 2014;36:104-13.
4. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979;135(1):102-8.
5. Chan WY. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1983;23:131-49.

6. Altunyurt S, Göl M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *The Journal of reproductive medicine*. 2005;50(4):251-5.
7. Dmitrović R. Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrhea. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(12):1112-6.
8. Smith RP. The dynamics of nonsteroidal anti-inflammatory therapy for primary dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(5):785-8.
9. Milsom I, Hedner N, Mannheimer C. A comparative study of the effect of high-intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(1 Pt 1):123-9.
10. Borah T, Das A, Panda S, Singh S. A case of unilateral dysmenorrhea. *Journal of human reproductive sciences*. 2010;3(3):158-9.
11. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2005;27(8):765-70.
12. Owen PR. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of primary dysmenorrhea. Outcome trials reviewed. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(1):96-103.
13. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertility and sterility*. 1998;70(3):568-70.
14. Forslin L, Falk V, Danielsson D. Changes in the incidence of acute gonococcal and nongonococcal salpingitis. A five-year study from an urban area of central Sweden. *The British journal of venereal diseases*. 1978;54(4):247-50.
15. Korn AP, Hessel NA, Padian NS, Bolan GA, Donegan E, Landers DV, et al. Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical *Neisseria gonorrhoeae*, cervical *Chlamydia trachomatis*, or bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(5):987-90.
16. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1969;105(7):1088-98.
17. Ación P, Bataller A, Fernández F, Ación MI, Rodríguez JM, Mayol MJ. New cases of accessory and cavitated uterine masses (ACUM): a significant cause of severe dysmenorrhea and recurrent pelvic pain in young women. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(3):683-94.

18. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;51:1-15.

19. Wright KN, Laufer MR. Leiomyomas in adolescents. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2434.e15-7.

20. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *The Journal of reproductive medicine*. 1980;24(6):251-6.

BÖLÜM 16

UTERUSUN DÜZ KAS TÜMÖRLERİNİN HİSTOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Nermin Gündüz

1. Genel Bilgiler

Uterus düz kas tümörleri uterusun en sık görülen mezenkimal neoplazmidir (1-4). Farklı nedenlerle histerektomi yapılan hastalarda tesadüfen saptanırlar. Ancak nadir olmayarak ciddi jinekolojik ve obstetrik problemlere yol açabilirler (1) Histomorfolojik olarak benign ve malign olarak kolayca sınıflandırılırlar. Bu tümörlerin küçük bir grubunda benign ve malign ayrımının yapılması son derecede zordur (1,3). Uterin düz kas neoplazilerinin klinik davranışını belirlemede birçok mikroskopik özellik değerlendirilmektedir. Bu özelliklerin başlıcaları hücre diferansiasyon tipi, nekroz varlığı ve tipi, nükleer atipi derecesi, mitoz sayısı, tümörün çevre normal doku ile ilişkisidir (1-4) (Tablo 1).

1.1. Hücre Diferansiasyon Tipi

İğsi hücreli, epitelioid, miksoid hücre tipleri vardır. Normal myometrium hücrelerine göre değerlendirilir. İğsi hücreli tip normal düz kas hücreleri gibi uzun, belirgin hücre membranına sahip, eozinofilik ve bazen fibriller sitoplazmalı hücrelerdir. Demetsel yapıdadırlar.

Epitelioid düz kas hücreleri yuvarlak veya poligonal görünümde, eozinofilik-berrak sitoplazmalıdır.

Sitoplazmik vakuoller icerebilirler. Sitoplazma tamamen renksiz olduğunda berrak hücreli olarak adlandırılır.

Miksoid tipte, zemindeki miksoid matriks nedeniyle birbirlerinden uzaklaşmış, sitoplazması silik stellat hücreler vardır.

Daha nadir olarak lipoid veya iskelet kas diferansiyasyonu da görülebilir (1).

1.2. Nekroz

Uterin düz kas tümörlerinde nekrozun varlığı ve tipi klinik davranışını tahmin etmede önemlidir. Koagülatif tümör hücre nekrozunda canlı doku ile nekrotik alan arasında keskin bir geçiş vardır. Nekroz alanında hücre hayalleri görülebilir. Granülasyon dokusu ve zonasyon göstermez. Koagülatif tümör nekrozunun varlığı tümörün klinik olarak malign seyredeceğini belirlemedeki en önemli göstergedir. Bu neoplazilerde görülen ikinci nekroz tipi hyalinizasyon nekrozudur. Hyalinizasyon nekrozu zonasyon gösterir. Nekroz alanı ile canlı doku arasında granülasyon dokusu ve periferinde hyalinize eozinofilik kollajen izlenir (1,3). Bu patern herhangi bir aşamasındaki infarktüsü düşündürür (1).

1.3. Nükleer Atipi Derecesi

Nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm varlığı, derecesi ve yaygınlığı önemlidir. Orta ve şiddetli nükleer atipi varlığı ve yaygınlığı malign davranışla ilişkilidir. Hafif nükleer atipi varlığında ya da nükleer atipi yokluğunda genellikle iyi klinik gidiş sergilerler (1,3).

1.4. Mitoz Sayısı

Orta veya şiddetli atipi varlığında ve koagülatif tümör hücre nekrozunun yokluğunda klinik seyri belirlemede mitoz sayısına bakarız. Mitoz sayısını değerlendirirken en yoğun mitoz görülen alandan başlanarak ardışık on büyük büyütme alanında (BBA) mitoz sayımı yapılır. Beş adet 10 BBA değerlendirilir. Mitoz ile karışabilecek karyorekrik hücre çekirdeklerine, hematoksilen çökeltisine, lenfositlere ve mast hücrelerine dikkat edilmelidir (1,3,4).

1.5. Tümörün Çevre Doku İle İlişkisi

Çevre myometriyumla ve uterus damarlarıyla ilişki, ekstrauterin büyüme paterni klinik seyri tahmin etmede önem taşır. Ancak, malign uterus tümörlerinde görülebilen infiltratif sınırlar, intravasküler gelişim, ekstrauterin yayılım gibi bulguların herhangi biri tek başına görüldüğünde sarkom tanısı için yeterli değildir. Leiomyosarkomu taklit edebilen benign tümörlerden ayırt etmek gerekir (1).

Tablo 1. İğsi hücreli uterin düz kas tümörlerinin histopatolojik kriterlere göre sınıflaması

| Tümör hücre nekrozu | Atipi | Mitoz sayısı/ 10 BBA | Tanı |
|---------------------|------------------------------------|-------------------------|---|
| Var | Yaygın orta/şiddetli atipi varlığı | Herhangi | Leiomyosarkom |
| Var | Yok ya da hafif | 10 \geq | Leiomyosarkom |
| Var | Yok ya da hafif | 10< | LMP/STUMP düz kas tümörü |
| Yok | Yaygın orta/şiddetli atipi varlığı | 10 \geq | Leiomyosarkom |
| Yok | Yaygın orta/şiddetli atipi varlığı | 10< | “Tekrarlama riski düşük düz kas tümörü” STUMP |
| Yok | Yok ya da hafif | 5< | Leiomyom |
| Yok | Yok ya da hafif | 5-20 | Mitotik aktif leiomyom |
| Yok | Fokal orta/şiddetli | 5 \geq | STUMP (sınırlı deneyim) |
| Yok | Fokal orta/şiddetli | 5< | Bizar leiomyom |

LMP: Düşük malign potansiyel; STUMP: Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü

2. Leiomyom

Leiomyomlar düz kas kökenli en yaygın görülen benign uterin tümörlerdir (1-5). Genellikle üreme çağındaki kadınlarda görülmektedir ve 30 yaşın üzerindeki kadınlarda %20 -30 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Otuz yaşın altında nadir olmakla birlikte, adolesan çağda ortaya çıkmış olgular da bildirilmiştir. Bilinen en genç hasta 13 yaşındadır (1,5,6). Büyük oranda asemptomatiklerdir (5). Siyah kadınlarda, beyaz kadınlara oranla daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (1,3). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir (6). Bu tümörlerin immunhistokimyasal olarak östrojen ve progesteron reseptörleri ile pozitif boyandığı ve hormonal tedavi ile boyutlarının değiştiği gösterilmiştir. Östrojen kullanımı ile büyürken, gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti kullanımı ile küçülürler. Progesteron hormonu, klomifen kullanımı ve gebelik hızlı büyümelerine ve bazen hemorajik dejenerasyona neden olabilir (1).

Uterin leiomyomların çoğu asemptomatik olmakla beraber, lokalizasyonuna ve boyutuna göre farklı klinik semptomlar gösterebilirler (1,3,7). En sık görülen semptomlar ağrı, basınç hissi ve anormal uterin kanamadır. Submüköz

leiomyomlar mukozada atrofi veya erozyona neden olarak intermenstrual kanamaya ve bazen infertiliteye yol açabilirler (1,3). Bazı leiomyomlar sapsıdır. Submüköz sapsı leiomyomlar sevikal ostan sarkabilirken, subseröz sapsı leiomyomlar nadirde olsa torsiyona ve infarktüse uğrayıp uterustan ayrılabilirler (1). Leiomyomların sekonder olarak enfekte olması durumunda ateş, lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği görülebilir. Gebelikte spontan abortus, distoni, uterus inversiyonu ve postpartum kanama gibi bazı komplikasyonlar gelişebilir (1).

Çeşitli alt tipleri bulunan bu tümörlerin makroskopik görünümüleri benzerdir. Çoğunlukla multipl, küresel şekilli, iyi sınırlı elastik lezyonlardır. Kesit yüzü beyaz-bronz renkli, lipomatöz bileşeni olanlarda sarı renklidir. Genelde sert, girdapsı ve trabeküler bir desene sahiptirler. Büyük olanlarda hemoraji ve enfaktüs gözlenebilir. Miksoid olanlar jelatinöz bir görünüm sergileyebilirler. Bazen kistik dejenerasyon ve kalsifikasyon izlenebilir (1,2).

Mikroskopik olarak, düz kas hücrelerinin oluşturduğu birbirini çaprazlayan demet yapıları gözlenir. Çevre myometrium ile keskin bir sınır vardır. Düz kas hücreleri sınırları belirsiz uzun, eozinofilik sitoplazmalıdır. Çekirdekler uniform uzun ince görünümde, kör ve konik uçlu olup, ince bir kromatin yapısına sahiptir. Mitoz yok veya nadirdir. Çevre myometriuma göre daha hüreseldirler (1,2) (Şekil 1). Leiomyomlarda dejeneratif bulgular sıklıkla gözlenir. Hyalini fibrozis özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere olguların %60'ından fazlasında görülür. %50'sinde ödem, %10'unda zonal ve keskin sınırlı kanama, %4'ünde kistik dejenerasyon ve mikrokalsifikasyon olabilir. Gebelikte ve progesteron kullanımında kanama, ödem, miksoid değişiklik, hipersellüler odak izlenebilir. Progestasyonel ajanlar mitozu arttırabilmekle beraber leiomyosarkomlarda görülen düzeyde mitoz yoktur (1).

Leiomyomların çoğu asemptomatik olduğundan çok azı tedavi gerektirir. Bu tümörler semptomatik olduğunda, fertilitiyi engellediklerinde, hızlı büyüdüklerinde ve tanı şüphesi taşıdıklarında tedavi edilirler (1,3). Tedavi seçeneklerini belirlemede hastanın fertilitate beklentisi, tümör büyüklüğü ve lokalizasyonu göz önüne alınır. Bir kısmı eksizyon (myomektomi) ile tedavi edilir. Ancak büyük ya da multiple olduklarında histerektomi ile tedavi edilirler. Medikal tedavide GnRH agonistleri kullanılır (1,3,7).

2.1. Sellüler Leiomyom

Leiomyomların %5'inden azını oluşturan bu subgrup, çevre myometriumdan belirgin şekilde daha hüreseldir (1). Sellüler leiomyomların

leiomyosarkomlardan ve endometrial stromal sarkomdan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Leiomyosarkomlarda görülen tümör hücre nekrozu, mitoz artışı ve orta/şiddetli derecede nükleer atipi bu tümörlerde yoktur (1,3). Hücreden zengin leiomyom dar sitoplazmalı küçük hücrelerden oluşmuşsa endometrial stromal tümörle karışabilir. Hücreden zengin leiomyomda hücreler ve nükleusları iğsi özelliindedir. Retikülin paterni endometrial stromal tümörde hücreleri tek tek çevrelerken, leiomyomda retikülin lifleri paraleldir ve pleksiform vaskülarite yoktur. İmmunohistokimyasal belirteçlerde ayırıcı tanıda yardımcıdır (1).

2.2. Bizar Leiomyom

Farklı şekil ve büyüklükte, orta/şiddetli hücreyel atipi gösteren hücrelerden oluşan leiomyomlardır. Tümör yaygın veya fokal hücreyel atipi içerebilir. Nükleol büyük ve hiperkromatik olup, belirgin kromatin kümeleşmesi vardır. Geniş sitoplazmik psödonükleer inklüzyonların yanı sıra çok sayıda multinükleer tümör dev hücreleri görülebilir. Bu değişiklikler progesteron kullanımına bağlı da olabilir (1,3). Mitotik şekiller 10/10 BBA'nın üzerine çıkmaz ve tümör nekrozu içermez. Orta-ağır atipi ve koagülatif tümör hücre nekrozunun varlığı mitoz sayısından bağımsız leiomyosarkom tanısı koydurur. Leiomyosarkomlar hücreyel ve atipik olmayan, mitoz görülmeyen alanlar da içerebildiğinden çok sayıda örnekleme yapılarak dikkatlice incelemek gerekir. Atipik leiomyomlar postmenapozal kadınlarda nadirdir. İleri yaştaki bir kadında hücreyel atipi içeren düz kas tümörü varlığında, diğer malignite kriterleri açısından detaylı bir şekilde irdelenmelidir (1).

Yapılan son çalışmalarda bizaar çekirdekli leiomyomların fumarat hidrataz eksikliği olan ve TP53 ve/veya retinoblastom geni değişiklikleri gösteren iki genomik alt grubu olduğu gösterilmiştir (8).

2.3. Fumarat Hidrataz Eksikliği Gösteren Leiomyom

Kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu (HLRCC) germline mutasyonlardan kaynaklanan, taşıyıcılarında uterin ve kutanöz düz kas tümörleri, renal hücreli karsinom gelişimi ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur (1,9,10). Bu mutasyona sahip ailelerin kadınlarında genellikle 40 yaşından önce uterin leiomyom görülür (1,10). Uterin leiomyom nedeniyle müracaat eden hastalarda HLRCC mutasyonunun saptanması renal hücreli karsinomun erken tanı ve tedavisini sağlayabilir (9,10). HLRCC ile ilişkili uterin düz kas tümörlerinin çoğu multiple, büyük çaplı ve semptomatik olduğundan

erken yaşta cerrahi endikasyonu doğurur (9). Fumarat eksikliği gösteren renal hücreli karsinomun aksine, uterin leiomyomlarda fumarat eksikliği germline mutasyonların yanı sıra somatik değişikliklerden de kaynaklanabilir (9). Fumarat eksikliği leiomyomların tüm varyantlarında görülebilmekle beraber en çok bizar çekirdekli leiomyomlarda saptanmıştır (9). Bu tümörler histomorfolojik olarak, belirgin geyik boynuzu veya hemanjioperisitamo benzeri kan damarları, stromal ödem ve oval nükleuslu hücrelerin schwannomu anımsatan büyüme paterni dikkat çekicidir. Bazılarında koyu kabalaşmış kromatine sahip, multilobule çekirdekli bizar hücreler görülür. Ayrıca perinükleer halo, eozinofilik inklüzyonlar benzeri nükleoller ve sitoplazmik eozinofilik globüller izlenebilir (1,9,10). İmmunohistokimyasal olarak fumarat hidrataz ve 2-süksinosistein eksikliği tanı koymada faydalı olabilir, ancak bu boyalar germline ile somatik değişiklikleri ayırt edemediğinden HLRCC tanısında tek başına kullanılmazlar (9).

2.4. Mitotik Aktif Leiomyom

Premenopozal kadınlarda görülen, 10 BBA'ında 5 veya daha fazla mitoz varlığıyla karakterize leiomyom çeşididir (1,3). Mitoz genellikle 5-9/10 BBA olmakla beraber bazen daha fazla olabilir. Üst sınır bazı yazarlarca 10 BBA'ında 15 mitoz, diğer yazarlarca 20 mitoz olarak bildirilmiştir (1,3). Bu lezyonlarda nükleer atipi, anormal mitotik şekiller ve tümör hücre nekrozu yoktur (1,3).

2.5. Hidropik Leiomyom

Bu tümör bölgesel sulu ödem, gevşek hyalinize kollajen ve artmış vaskülarite içeren bir leiomyom çeşididir. Hücreler yuvarlak veya oval nükleuslu olup kordonlar ya da kalın duvarlı damarlar etrafında nodüler şekilde düzenlenmiştir (3,11). Lezyon çapı genellikle büyüktür. Yapılan bir çalışmada bu leiomyom grubunun %76'sının aşırı HMGA2 ekspresyonu gösterdiği ve bunun da %32'sinin HMGA2 yeniden düzenlenmesi barındırdığı saptanmıştır (11).

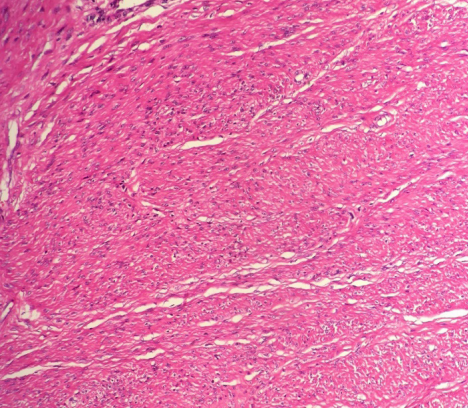
2.6. Apoplektik Leiomyom

Oral kontraseptif kullanan, gebe veya postpartum kadınlarda görülen hücreden zengin leiomyom tipidir (1,3). Makroskobik olarak multifokal kanama alanları, enfarktüs tipi nekroz, kist formasyonu ve kahverengi renk değişikliği görülebilir. Mikroskobik olarak yamasal hemoraji ve ödem alanları içermekte

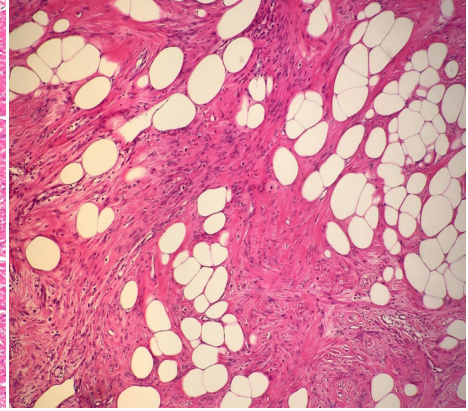
olup, hücreden zengindir. Hemoraji alanları çevresinde granülasyon dokusu ve mitoz görülebilir. Tümör hücre nekrozu, atipik mitotik figürler ve hücresel atipi yoktur (1).

2.7.Lipoleiomyom

Uterin lipomlar ilk olarak 1816'da Lobstein tarafından tanımlanmış, nadir görülen benign neoplazmlardır. Saf lipom şeklinde görülebileceği gibi farklı oranlarda düz kas bileşeni de içerebilir (Şekil 2). Lipoleiomyom düz kas bileşeninin eşlik ettiği formu olup, ilk olarak 1965'te literatürde yerini almıştır (12,13). Lipoleiomyomların görülme sıklığı önceleri %0,03-0,2 arasında bildirilmiş, ancak daha sonra %2,9 gibi daha yüksek bir insidansa sahip oldukları belirtilmiştir. Bu tümörler çoğunlukla postmenopozal kadınlarda ve leiomyomlara kıyasla daha ileri yaşlarda görülür. Leiomyomların aksine menopozdan sonra büyüme gösterebilirler (12,13). Uterusta adipoz doku bulunmasının patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Farklı teoriler ileri sürülmüştür. Yağ hücrelerin uterin arterler boyunca migrasyonu, lipoblastik farklılaşma potansiyeline sahip pluripotent mezenkimal kök hücre artıklarından geliştikleri yönünde farklı görüşler olmakla beraber, en çok kabul gören teori uterus düz kas hücrelerinin lipomatöz metaplazisi sonucu oluştuğudur. Adipoz hücrelerin desmin ve düz kas aktini ile pozitif boyanması bu teoriyi destekler niteliktedir. Ayrıca östrojen eksikliğinin hem lipoleiomyomlarda lipomatöz bileşenin proliferasyonunu uyardığı, hem de lipoleiomyom gelişiminde rol oynayan hiperlipidemi, hipotiroidizm, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi birçok endokrin metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği yönünde görüşler vardır (12-14). Yağ metabolizmasında gözlenen değişiklikler de lipomatöz metaplazide rol oynayabilir (13).



Şekil 1. Tipik leiomyom Atipi içermeyen eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücreler (H&E. X100)



Şekil 2. Lipoleiomyom. Düz kas demetleri ve lipomatöz komponent (H&E, x100)

Hastalarda çoğunlukla tümörün basısı ile ilişkili yakınmalar vardır. Pelvik ağrı, anormal vajinal kanama, kabızlık, sık idrara çıkma ve abdominal kitle başlıca semptomlardır (12-14). Asemptomatik olgular da bildirilmiştir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme lezyonların tespitinde yardımcıdır, ama kesin tanı materyalin histopatolojik incelemesi ile konulur (12,13).

2.8. Epiteloid Leiomyom

Bu grupta leiomyoblastom, berrak hücreli leiomyom ve pleksiform leiomyom bulunur. Uterusun epiteloid düz kas tümörlerinin histolojik görünümü uterus dışındakiler ile benzerdir. Bu tümörler 30-78 yaş arasında, sıklıkla beşinci dekatta görülür. Kesit yüzeyleri sarı-gri renkli olup, bazen kanama alanları içerirler, nispeten biraz yumuşaktırlar (1). Genellikle soliter, 6-7 cm çaplarında olup, uterusun herhangi bir bölgesinden köken alabilirler (1). Mikroskopik olarak yuvarlak veya poligonal hücrelerin oluşturduğu kümeler ve kordonlar gözlenir. Nükleuslar yuvarlak, merkezi yerleşimli ve nispeten büyüktür (1,2). Leiomyoblastom zayıf kohezif geniş eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak hücrelerden, berrak hücreli leiomyom belirgin hücre membranına sahip, berrak sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşmuştur. Hücreler glikojen ve az miktarda lipid içerebilir, ancak müsin yoktur. Nükleus taşlı yüzük hücresini andırırçasına periferik yerleşim gösterebilir. Pleksiform leiomyom kümeler ve

kordonlar şeklinde yapılanma gösteren, dar veya orta genişlikte sitoplazmaya sahip yuvarlak hücrelerden oluşur.

Klinik olarak hücresel atipi, tümör hücre nekrozu, artmış mitoz içermeyen, küçük tümörlerin yanı sıra yuvarlak sınırlı, belirgin hyalinizasyon gösteren ve berrak hücrelerden baskın olan epiteloid leiomyomlar benign davranış sergiler. Ancak çapı 6 cm'den büyük olma, 10 BBA'da 2-4 mitoz, hafif-orta derecede hücresel atipi ve nekroz kriterlerinden iki veya daha fazlasını içeren tümörlerde klinik seyri tahmin etmek güçtür. Orta- belirgin atipili, nekroz içermeyen, 5'in altında mitoz içeren epiteloid tümörlerde bazı malignite göstergeleri saptandığından malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü olarak sınıflandırılırlar. Beş veya daha fazla mitoz/10 BBA içeren tümörler hücresel atipi ve nekroz eşlik etmese bile leiomyosarkom olarak kabul edilmelidir (1).

2.9. Miksoid Leiomyom

Leiomyomların çok nadir görülen bir varyantı olan miksoid leiomyomlar makroskobik olarak yumuşak ve yarı saydamdır (1). Miksoid kelime olarak başta hiyalüronik asit olmak üzere proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan zengin hücre dışı matriksi tanımlar (15). Mikroskobik olarak düz kas hücreleri arasında belirgin amorf miksoid materyal bulunur (1,15). Bu materyal Hemotoksilen-Eozin (H&E) ile soluk mavi görünümündedir (15). Yuvarlak şekilli olup, hücresel atipi ve mitoz içermeyenler. Miksoid stromalı leiomyom tanımı, atipi yokluğunda ya da hafif atipi olabilen küçük üniform hücrelerden oluşan, 10 BBA' da 2'den az mitoz içeren düzgün sınırlı lezyonlar için kullanılır. Sıradan leiomyom alanları fokal olarak izlenebilir. İnfiltratif sınırlı, hücresel atipili, mitoz açısından aktif büyük miksoid düz kas tümörleri şüpheli kabul edilmelidir. Bunların bazıları standart leiomyosarkom kriterlerini doldurmasa da malign seyir gösterir. Miksoid diferansiyasyonlu büyük atipik hücreler kaygı vericidir. Nekroz olmaksızın, herhangi bir mitotik indeks ve orta/ağır atipi varlığında miksoid leiomyosarkom tanısı konur. Tümör sınırları genellikle infiltratiftir (1).

2.10. Disekan Leiomyom

Disekan leiomyom benign düz kas proliferasyonudur (1,2). Lezyonun dil şeklinde çevre myometriuma ve bazen broad ligament ve pelvise doğru uzanım göstermesi tipiktir (1). Ödem ve konjesyon belirgin olduğunda ekstrauterin yayılım bölgeleri plasental dokuya benzer bir görüntü oluşturabilir. Bu formuna "disekan kotiledonoid leiomyom" denir (1,2).

2.11. Difüz Leiomyomatozis

Difüz leiomyomatozis, uterusun simetrik olarak büyümesine neden olan sayısız nodüllerin varlığını tanımlamak için kullanılan terimdir (1-3). Uterus 1000 gramın üzerinde bir ağırlığa erişebilir. Nodüllerin çapları mikroskobik düzeyden 3 cm aralığa kadar değişebilir, ancak genellikle 1 cm'nin altındadır. Benign bir klinik sergiler, ama bazen kanama gelişebilir (1). Myometrial hipertrofi myometriumun kalınlaşmasına bağlı olarak uterusun simetrik olarak büyümesidir. Makroskobik ve mikroskobik spesifik bir anormallik yoktur ve tek bulgu uterus boyutundaki artıştır (1,3). Yaş ve doğum sayısındaki artışla uterus büyümesinin menopoza kadar devam ettiği, menopozdan sonra ise uterus boyutunun küçüldüğü bildirilmiştir (1).

3. Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Düz Kas Tümörleri (STUMP)

Uterin düz kas tümörlerinin benign veya malign ayrımı yapılamadığı durumlarda yaygın olarak "Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Düz Kas Tümörü (STUMP) terimi kullanılır (1,2,16,17). Görülme oranı cerrahi spesmenlerinde %0.01 olarak bildirilmiştir (17). Bu tanı konulmadan önce dikkatli ve yeterli örnekleme yapılarak, malignite kriterlerinden en az birini taşıdığından emin olunmalıdır (1). Benign olarak tanımlanması zor olan düz kas tümörleri, yavaş ve/veya uzun süreli hastaliksız dönemlerden sonra tekrarlayan tümörler ve teşhisi güç leiomyosarkomlar bu kategoride yer alır (1). Klinik olarak çoğunlukla iyi huylu bir davranış sergilerler, ancak lokal ve uzak nükslerle seyreden hatta aşikâr leiomyosarkom şeklinde tekrarlayan vakalar vardır (16). Farklı klinik seyirleri nedeniyle bu tümörlerin standart bir tedavi yönetimi bulunmamaktadır. Hamilelik isteyen genç kadınlarda lezyonun eksizyonu ve yakın izlem yapılırken, diğerlerinde histerektomiye ek olarak izlem, tekrar eden olgularda ise sistemik tedavi yapılabilir (16).

3.1. İğsi Hücreli STUMP

Makroskobik olarak leiomyom ile benzerdir. Mikroskobik olarak aşağıdaki durumları kapsar;

- Tümör hücre nekrozu yokluğunda, fokal/multifokal veya difüz nükleer atipiyeye eşlik eden 10 BBA'da 6-9 mitoz varlığında,
- Nekroz var, ancak hyalini- infarktoid nekroz ile tümör hücre nekrozu ayrımı kesin olarak yapılamayan,

- Nükleer atipi ve nekroz içermeyen ancak 10 BBA'da 15'in üzerinde mitoz içeren düz kas tümörleri bu kategoride değerlendirilir (2).

3.2. Epitelioid STUMP

Tümör hücre nekrozu içermeyen, orta/şiddetli atipi görülen epitelioid morfolojideki düz kas tümörleri 10 BBA'da 5'ten az mitoz varlığında epitelioid STUMP olarak isimlendirilir. Bu lezyonların klinik olarak takibi önerilir (1).

3.3. Miksoid STUMP

Miksoid düz kas tümörlerinde orta/şiddetli nükleer atipinin bulunması ya da nükleer atipi yokluğunda tümör hücre nekrozu görülmesinin yanı sıra, atipi ve nekroz içermeyen tümörlerde 10 BBA'da 2 üzerinde mitozun varlığı miksoid STUMP olarak sınıflandırılır. Ancak bu lezyonlar hakkında deneyimler çok sınırlıdır ve benzer özellikteki tümörleri miksoid leiomyosarkom olarak değerlendirilmesi yönünde görüşler vardır (18).

4. Leiomyosarkom

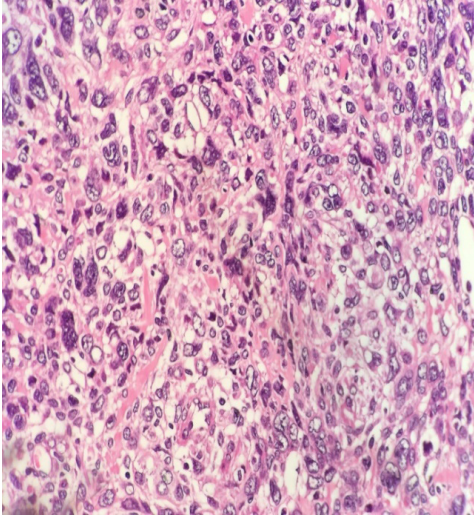
Uterin malignitelerin %1,3'ünü, karsinosarkomlar hariç bırakıldığında tüm uterin sarkomların hemen hemen yarısından fazlasını leiomyosarkomlar oluşturur (1,2). Uterus kaynaklı her 800 düz kas tümöründen biri leiomyosarkomdur (1,15). Leiomyomlara göre daha ileri yaşlarda görülürler ve ortalama görülme yaşı 54 olarak bildirilmiştir (1-3). Ancak daha genç popülasyonda da görüldüğü bilinmektedir (1,2). Parite ve gravide ile ilişkisi gösterilememiştir (1). Başlıca klinik semptomları anormal vajinal kanama, alt batin ağrısı ve pelvik veya abdominal kitledir (1,2). Tanı öncesi ortalama semptom süresi 5 aydır. Klinik olarak hızlı büyüyen bir uterin düz kas tümörünün malign olabileceği düşünülse de yapılan çalışmalarda bu yönde bulgu elde edilememiştir (1). Leiomyosarkomun pelvik radyasyonla ilişkisi düşüktür (1,2).

Makroskobik olarak %50-75'i intramural yerleşimli soliter lezyonlardır. Ortalama çapları 6-9 cm olup, yumuşak veya balık eti kıvamında, sınırları düzensizdir (1). Kesit yüzü gri-sarı veya pembe renklidir ve yer yer kanama ve nekroz alanları içerebilir (1).

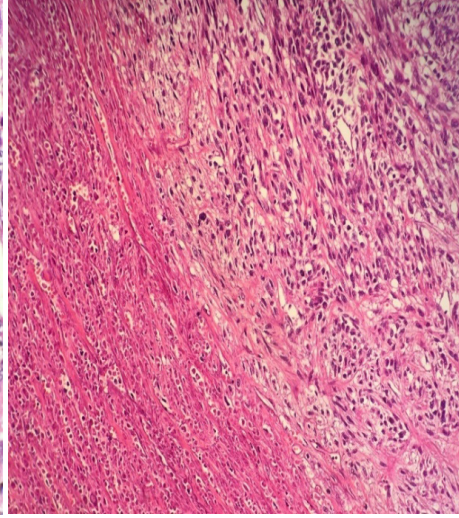
4.1. İğsi Hücreli Leiomyosarkom

Leiomyosarkomlar mikroskobik olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücre demetlerinden ibarettir (1,2). Genellikle Masson trikrom boyasıyla iyi

seçilen uzunlamasına fibriller mevcuttur. Nükleuslar iğsi şekilli, uçları yuvarlak, hiperkromatik, kaba kromatinli ve nükleoluslar belirgindir. Az diferansiye neoplazmlar belirgin hücresel pleomorfizm gösterir (1) (Şekil 3). Olguların %50'sinde çok çekirdekli dev hücreler vardır. Ayrıca osteoklast benzeri dev hücreler ve bazen ksantomatöz hücreler saptanabilir (1,2). Genelde düzensiz sınırlı neoplazmlardır ve çevre myometriuma invazyon oluştururlar. Ancak iyi sınırlı olduklarında da metastaz yapabilirler. Vasküler invazyon oranı %10-22'dir. Leiomyosarkom tanısı için gerekli ana kriterler nükleer atipi, yüksek mitotik indeks ve koagülatif tümör hücre nekrozudur (Şekil 4). Mitoz 10 BBA'da 10'dan fazla olmalıdır, ancak genellikle 10 BBA'da 15'in üzerindedir. Tümör hücre nekrozu baskın olabilir, ama tanı için şart değil (1).



Şekil 3. İğsi hücreli leiomyosarkom. Pleomorfik şiddetli atipi gösteren hücreler (H&E, x400)



Şekil 4. Koagülatif tümör hücre nekrozu (H&E, x100)

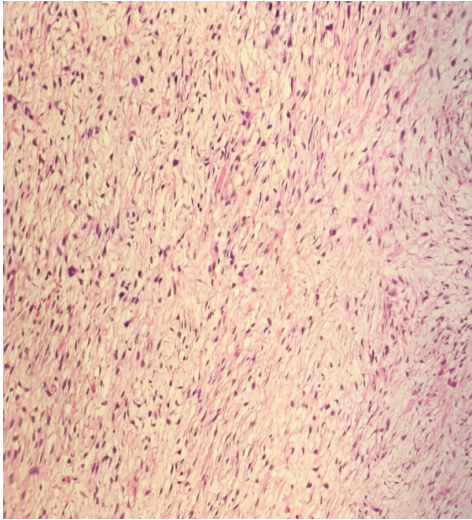
4.2. Epitelioid Leiomyosarkom

Epitelioid leiomyosarkom terimi ile tümörün %50'sinden fazlasını epitelioid görünümdeki yuvarlak ya da poligonal şekilli, geniş eozinofilik veya berrak sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu, kümeler, kordonlar, nodüller, difüz yapılanma gösteren neoplazi kastedilir (1,2). Bu lezyonlarda orta/şiddetli nükleer atipi ve tümör hücre nekrozu veya 10 BBA'da beşin üzerinde mitoz varlığında leiomyosarkom tanısı konulur (1).

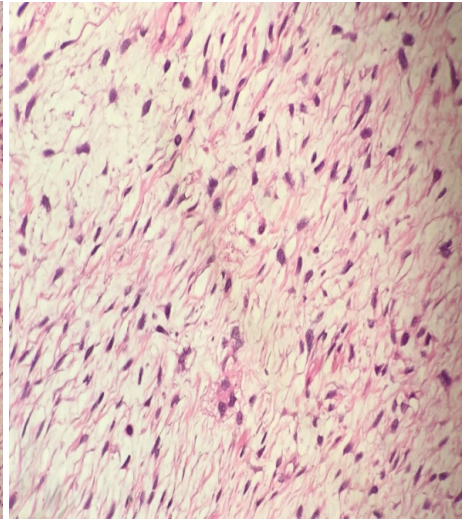
4.3. Miksoid Leiomyosarkom

Leiomyosarkomların nadir görülen bir alt tipi olan miksoid tümörler genelde postmenopozal kadınlarda görülür (15,18). Miksoid leiomyosarkom tanısı lezyonun %30-50'sini miksoid komponent oluşturduğu durumlarda konur (15,18). Makroskopik olarak büyük yuvarlak şekilli yumuşak ve jelatinöz bir görünüme sahiptir (1,15,18). Mikroskopik olarak düz kas hücreleri arasında izlenen miksoid materyal nedeniyle hücrelerin birbirinden uzaklaştığı ve hücreliliğin az olduğu görülür (Şekil 5,6). Düşük hücresellik çoğunlukla düşük mitoz sayısının da sebebidir. Buna rağmen mitoz sayısı ve atipi derecesi yüksek miksoid neoplazmların olduğu bilinmektedir. Çevre myometriuma infiltrasyon ve düzensiz sınır bu neoplaziler için karakteristiktir (1,15,18). Olguların %30'dan fazlasında vasküler invazyon vardır (15). Çevre myometrium infiltrasyonu ve vasküler invazyon varlığı tümörün infiltratif ve yayılma potansiyelinin yüksek olduğunun göstergesidir (1,15). Miksoid düz kas tümörlerinde infiltratif sınır veya 10 BBA'da ikiden fazla mitoz ya da orta/şiddetli hücresel atipi varlığı leiomyosarkom tanısı için yeterlidir (1,18).

Miksoid leiomyosarkomun hidropik değişiklikler gösteren dejenere leiomyom, yumuşak dokunun miksofibrosarkomu, inflamatuvar fibromiksoid tümör, adenosarkomun sarkomatöz bileşeninden ve endometrial stromal sarkomun miksoid/fibromiksoid varyantları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1).



Şekil 5. Miksoid leiomyosarkom.
Miksoid materyal ile birbirinden uzaklaşmış hücreler (H&E, x100)



Şekil 6. Miksoid leiomyosarkom.
Atipik stellat hücreler (H&E,x200)

5. Diğer Düz Kas Tümörleri

5.1. Metastaz Yapan Benign Leiomyom

Metastaz yapan benign leiomyom, uterusun benign leiomyomundan kaynaklanan “metastatik” düz kas tümör yapısının akciğer, lenf nodu, batin içi lokalizasyonlarda görüldüğü şüpheli bir durumdur (1,2,19). Olguların tamamı pelvik cerrahi öyküsü bulunan kadınlarda saptanmıştır (1,19). Metastatik lezyonun teşhisinden yıllar önce çıkarılmış primer tümör genellikle yeterince incelenmemiş ya da primer tümör histolojik olarak incelenmiş, bazı olgularda mitozu da kapsayan hücresel özellikler primer lezyonda ve metastatik olduğu söylenen lezyonda belirtilmemiştir (1,3). Bu lezyonların bazıları leiomyomatozise ait yayılım, bazıları uterus ve ektrauterin kaynaklı multifokal düz kas proliferasyonu olabilir. Bununla birlikte çoğu “metastaz yapan benign leiomyom” olgusu ya uterus leiomyomu hikayesi olan bir kadında akciğer lezyonu ya da morfolojik olarak aydınlatılamamış uterus düz kas tümörüne ait metastaz gibi görünebilir (1). Sitogenetik çalışmalarda uterus ve akciğerdeki tümörün monoklonal olması, akciğerdeki lezyonun metastatik olduğu görüşünü desteklemektedir (1,3,19). Gerek metastatik lezyonların östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, gerekse hamilelik esnasında, menopozdan sonra ve ooferektomi geçiren hastalarda tümörün gerilemesi, bu lezyonların hormon bağımlı olduğunu doğrulamaktadır (1,19).

5.2. İntravenöz Leiomyomatozis

Düz kas tümörlerinin nadir görülen bu formu venöz damarlar içerisine büyüyen nodüler kitleler şeklindedir (1,2). Histolojik olarak benignidir (1,2). Ortalama 45 yaş civarında görülür, ancak daha genç olgularda vardır (1,2). Genellikle uterusu yerleşim göstermekle beraber nadirde olsa broad ligament, pelvik ven ve vena kavadan köken alabilirler (2). Hastalarda pelviste rahatsızlık hissi, anormal vajinal kanama ve pelvik kitle gibi şikayetler olabilir (1). Myometrium içerisinde sarmal ya da nodüler büyüme paterni gösteren bu neoplazmalar, ligamentum latum içi uterin damarlar veya diğer pelvik damarlar içerisine doğru uzanım gösterebilir (1,2). Hastaların %10’dan fazlasında vena kavaya uzanım gösterebilir ve hatta bazen kalbe uzanım göstererek ani ölüne neden olabilirler (1,2). Makroskobik olarak pembe-beyaz ya da gri renkli, kıvamı yumuşak, süngerimsi, elastik veya sert olabilir (1,2).

Mikroskobik olarak endotel ile döşeli venöz damarlar içerisinde düz kas hücrelerinden oluşan benign hücresel özellikle sahip tümör görülür. Histolojik

özellikleri çeşitlilik gösterir. Sıklıkla düz kas hücrelerini gizleyecek biçimde fibrozis ve hyalinizasyon içerirler (1,2). Damardan zengindirler ve vasküler bir tümörle karışabilecek kadar çok farklı boyutlarda damar yapısı içerebilirler (1). Bu tümörlerin morfoloji yapısı klasik leiomyoma benzer olabileceği gibi hücreden zengin, atipik, epiteloid, lipoleiomyom benzeri paternler de bildirilmiştir (1). Prognoz ve davranış açısından tüm alt tiplerinki benzerdir (1)

İntravenöz leiomyomatozis damar düz kasından kaynaklanan formunda; tümör baskın olarak veya tamamen intravasküler yerleşimlidir ve pek çok alanda damar duvarına tutunur (1). İntravasküler uzanım gösteren leiomyomda ise tümörün büyük bölümü ekstrasvaskülerdir ve venöz duvardan kaynaklandığını düşündürebilecek bulgu yoktur (1)

Tedavi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve ekstrauterin komponentin eksizyonudur. Prognoz, lezyonun total olarak çıkarılmadığı durumlarda dahi iyidir. Pelvik rekürrens sık değildir ve olduğunda da genellikle eksizyonu mümkündür. Rezidüel tümör değişmeden kalabileceği gibi büyüme de gösterebilir. İntravenöz leiomyomatozis hormon bağımlı bir tümördür ve bilateral salpingooferektomi yapılmayan hastalarda progresyon daha sıktır. Vena kava, sağ atrium ve akciğerdeki lezyonların eksizyonu ile uzun sağ kalım oranları elde edilebilir (1).

5.3. Dissemine Peritoneal Leiomyomatozis

Dissemine peritoneal leiomyomatozis çoğunlukla reproduktif yaş grubundaki kadınlarda görülen, pelvik ve abdominal peritoneal yüzeylerde multiple düz kas hücreli, myofibroblastik, fibroblastik nodüllerle karakterize lezyon tanımlar (1,20). Nodüller dağınık yerleşimlidir ve çoğu 1 cm'den küçüktür (1). Genellikle asemptomatik olup, ameliyat esnasında tesadüfen tanı alırlar, ancak az sayıda klinik sorgulamayı gerektiren karın ağrısına sahip olgularda bilinmektedir (20). Oldukça nadir görülen bu antitenin gebelik, granüloza hücreli tümör, oral kontraseptifler veya endometriozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,20,21). Mikroskopik olarak nodüller yapıların kollajen, fibroblast ve düz kas hücreleri içerdiği, ayrıca gebelik dönemi veya postpartum dönemde ise desidual hücrelerin varlığının da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bazen iğsi hücrelerin baskınlığı sarkom metastazını düşündürülebilir. Klinik bulgular ve hücre morfolojilerinin yanı sıra mitozun nadirliği, nükleer atipi ve pleomorfizimin olmaması veya hafif olması ayırıcı tanıda önemlidir (1). Çoğu dissemine peritoneal leiomyomatozis olgusunu başlatan veya destekleyen hormonal faktörler varlığı, östrojen ve progesteron reseptör pozitivitesi immunohistokimyasal veya biyokimyasal

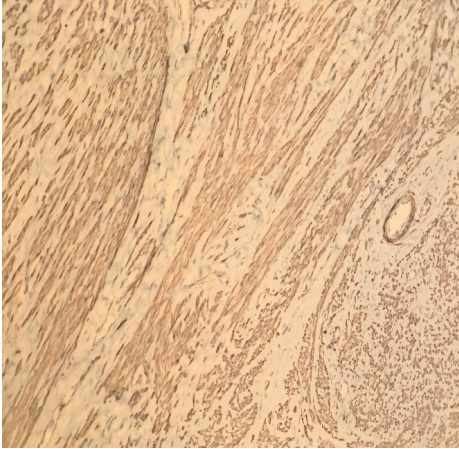
olarak gösterilebilir. Hormonal uyarı ortadan kalktığında lezyonlarda gerileme veya stabil hale geçiş görüldüğü için GnRH agonistleri tedavide etkili olabilir (1,21). Cerrahi tedavi önerilmemektedir (1).

6. İmmunohistokimyasal Özellikleri

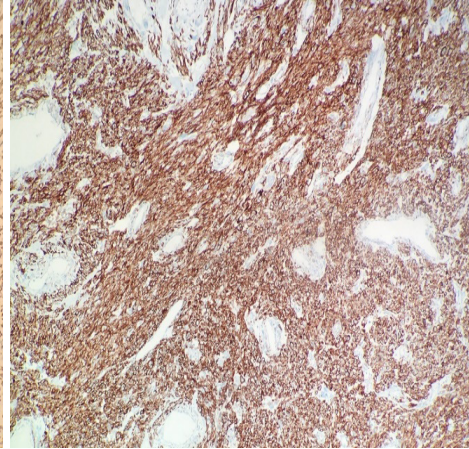
Uterin düz kas tümörleri düz kas aktini, desmin, kaldesmon, kalponin, düz kas miyozini, transgelin ve daha az olarak da vimentin ile pozitif boyanırlar (Şekil 7,8). Östrojen reseptörü pozitifdir ve bu özellikle ekstrasuterin düz kas tümörlerinden ayırımında önemlidir. Leiomyomlar sitokeratinler ile pozitif, epitelyal membran antijeni (EMA) ile sıklıkla negatiftir (1,2).

Leiomyosarkomların leiomyom varyantları ile ayırıcı tanısının yapılmasında p16, Ki-67, p53 gibi immün belirteçler önemlidir. Çalışmalarda bu belirteçlerle leiomyosarkom ve STUMP'ta leiomyom varyantlarına kıyasla anlamlı derecede yüksek pozitivite saptanmıştır. Aynı zamanda leiomyosarkomlar ile semplastik özellikleri olmayan STUMP'ların ayırımında önemlidirler. Ancak bizar leiomyomlarda leiomyosarkom ile örtüşen boyanma paterni olduğu belirtilmiştir (1,22).

Leiomyosarkomların endometrial stromal sarkomdan ayırımında CD10 boyanması önemlidir. Her ne kadar leiomyosarkomlarda CD10 ile pozitif boyanma olabilsede, boyanma profili genellikle zayıf ve fokaldır(1).



Şekil 7. immunohistokimyasal boyama. Düz kas aktini ile pozitif boyanma (x200)



Şekil 8. immunohistokimyasal boyama. Desmin ile leiomyosarkomda pozitif boyanma (x200)

KAYNAKLAR:

1. Oliva E, Zaloudek CJ, Soslow RA. Mesenchymal tumors of the uterus. Blaustein's Pathology of the Genital Tract. 7. Edition. Editor: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM., Springer, New York, Berlin, Heidelberg; 2019:537-573.
2. Bennet JA, Croce S, Grag K, Yang B and Longacre TA, Lim D, Parra-Herran C. Smooth muscle tumours. WHO classification of tumours series, Female Genital tumours. 5. Edition. Editor: WHO Classification of Tumours Editorial Board International Agency for Research on Cancer. Lyon, France; 2019: 272-285.
3. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11. Edition. Elsevier. Philadelphia, 2018. Volume 2: 1323-1331.
4. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol.* 2016;29 Suppl 1: S104-S120. doi:10.1038/modpathol.2015.139
5. Geethamala K, Murthy VS, Vani BR, Rao S. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA. *J Midlife Health.* 2016;7(1):22-27. doi:10.4103/0976-7800.179170
6. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Reis RM, Nogueira AA, Brito LG. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015; 15:4. Published 2015 Jan 22. doi:10.1186/s12905-015-0162-9
7. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012; 12:6. Published 2012 Mar 26. doi:10.1186/1472-6874-12-6
8. Bennett JA, Weigelt B, Chiang S, et al. Leiomyoma with bizarre nuclei: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of 31 cases. *Mod Pathol.* 2017;30(10):1476-1488. doi:10.1038/modpathol.2017.56
9. Garg K, Rabban J. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated uterine smooth muscle tumors: Bridging morphology and clinical screening. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021;60(3):210-216. doi:10.1002/gcc.22905
10. Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, et al. Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(5):599-607. doi:10.1097/PAS.0000000000000573

11. Griffin BB, Ban Y, Lu X, Wei JJ. Hydropic leiomyoma: a distinct variant of leiomyoma closely related to HMGA2 overexpression. *Hum Pathol.* 2019; 84:164-172. doi: 10.1016/j.humpath.2018.09.012
12. Yuan Y, Chen L, Zhao T, Yu M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of uterine lipoleiomyoma: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021; 142:112013. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112013
13. Akbulut M, Gündoğan M, Yörükoğlu A. Clinical and pathological features of lipoleiomyoma of the uterine corpus: a review of 76 cases. *Balkan Med J.* 2014;31(3):224-229. doi:10.5152/balkanmedj.2014.13079
14. Tyagi N, Tyagi R, Griffin Y. Uterine lipoleiomyoma. *BMJ Case Rep.* 2014;2014: bcr2014207763. Published 2014 Dec 4. doi:10.1136/bcr-2014-207763
15. Istrate-Ofițeru AM, Zorilă GL, Ruican D, Petrescu AM, Berbecaru EIA, Roșu GC, Căpitănescu RG, Nagy RD, Cercelaru L, Edu A, Iliescu DG, Drăgușin RC. Uterine myxoid leiomyosarcoma a rare malignant tumor: the role of complex morphopathological assay. Review and case presentation. *Rom J Morphol Embryol.* 2021 Oct-Dec;62(4):883-896. doi: 10.47162/RJME.62.4.01. PMID: 35673808; PMCID: PMC9289713.
16. Travaglini A, Raffone A, Gencarelli A, et al. p53, p16 and ki67 as immunohistochemical prognostic markers in uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP). *Pathol Res Pract.* 2021; 226:153592.
17. Moustaide H, Ziane D, Bzioui I, Benkirane S. Stump tumors: clinical, histological and therapeutic aspects a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2021;10(6):2486-8.
18. Busca A, Parra-Herran C. Myxoid Mesenchymal Tumors of the Uterus: An Update on Classification, Definitions, and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):354-361. doi:10.1097/PAP.000000000000164
19. Raposo MI, Meireles C, Cardoso M, et al. Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus: Rare Manifestation of a Frequent Pathology. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018; 2018:5067276. Published 2018 Oct 30. doi:10.1155/2018/5067276
20. Rezai S, Hughes A, Ligorski J, et al. Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis (DPL); a case report and review of literature. *Obstet Gynecol Int J.* 2017;7(2):220–223. DOI: 10.15406/ogij.2017.07.00240
21. Momtahan M, Nemati M, Safaei A. Disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Iran J Med Sci.* 2011;36(1):57-59.

22. Delgado, Bertha, et al. “P16, Ki67, P53, and WT1 expression in uterine smooth muscle tumors: an adjunct in confirming the diagnosis of malignancy in ambiguous cases.” *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021;40(3): 257-262.

BÖLÜM 17

ANORMAL UTERİN KANAMALARA PATOLOJİK YAKLAŞIM

Ayşe Özbek

Anormal uterin kanamalar, en sık endometrial biyopsi endikasyonunu oluşturmaktadır. Anormal uterin kanamanın en yaygın etyolojilerini sistematik olarak tanımlamak için, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından bir sınıflama geliştirilmiştir. PALM-COEIN [polipler, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi - koagulopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial bozukluklar, iyatrojenik ve sınıflandırılmayan] olarak kısaltılmış bu sınıflama, reproduktif çağda ve gebe olmayan kadınlarda görülen yapısal (PALM) ve yapısal olmayan (COEIN) anormal uterin kanama etyolojilerine sistematik yaklaşım sağlamaktadır.

Anormal uterin kanama nedenleri birçok parametreye göre değişmekte, bunların başında da hasta yaşı ve menstruel/menapoz durumu gelmektedir (Tablo 1, 2 ve 3) (1). Reproduktif dönemde; ovulasyon bozuklukları, gebelik, egzogen hormon terapisi veya koagulabiliteye sekonder olabilir. Polipler, perimenopozal ve postmenopozal hastaların %2-26'sında izlenmektedir ve ortalama yaş 45,8'dir (2,3). Postmenopozal hastaların %25'inde atrofi bulguları izlenmiş, biyopsi olan olguların %16'sında hiperplazi, %10'undan azında endometrial karsinom saptanmıştır (2-4).

Tablo 1. Reprodüktif yaşta anormal uterin kanama nedenleri

| Sık | Seyrek |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Endometrit | Neoplazi [endometrial, endoservikal] |
| Gebelik komplikasyonları | Hiperplazi |
| Ovulasyon bozuklukları | Koagülabilité |
| Anovulatuvar siklus | |
| Luteal faz yetmezliği | |
| İrregüler kanama | |
| Yapısal lezyonlar | |
| Leiomyomlar | |
| Polipler [endometrial, endoservikal] | |
| Adenomyozis | |
| İyatrogenik | |
| Doğum kontrol hapları | |
| Progestin tedavisi | |

Tablo 2. Perimenopozal yaşta anormal uterin kanama nedenleri

| Sık | Seyrek |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Ovulasyon bozuklukları | Koagülapati |
| Yapısal lezyonlar | Endometrit |
| Hiperplazi | Sarkom |
| Polipler [endometrial, endoservikal] | Gebelik komplikasyonları |
| İyatrogenik | |
| Doğum kontrol hapları | |
| Progestin tedavisi | |

Tablo 3. Postmenopozal yaşta anormal uterin kanama nedenleri

| Sık | Seyrek |
|--------------------------------------|-------------|
| Atrofi | Endometrit |
| Yapısal lezyonlar | Sarkom |
| Hiperplazi | Koagülapati |
| Polipler [endometrial, endoservikal] | |
| Neoplazi | |
| Endometrial karsinom | |
| Ekzojen hormonlar | |
| Östojen replasmanı | |
| Progestin tedavisi | |

FIGO tarafından anormal uterin kanamalar yapısal (PALM) ve yapısal olmayan (COEIN) lezyonlar olarak iki başlık altında ele alınmıştır.

1. Yapısal Lezyonlar (PALM)

1.1. Polipler

Endometrial polibi olan premenopozal kadınlarda, %67'ye ulaşan intermenstruel veya anormal uterin kanama bildirilmiştir (5). Polipler, birkaç milimetre çapındaki mikroskopik lezyonlar veya uterin kaviteyi dolduran dev lezyonlara kadar geniş bir boyut aralığına sahip olabilir. Sesil veya pedinküle formda izlenebilen bu lezyonlar, gland-stroma ve vasküler yapıların düzensiz proliferasyonu sonucu meydana gelmektedir.

Polip oluşumunun patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Endometrial proliferasyon ve apoptozis arasındaki uyumsuzluklar, HMGI-C geninde moleküler değişimler ve klonal rearanjmanlar ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Ayrıca postmenopozal kadınlarda, yükselmiş IGF-1 seviyeleri nedeniyle metabolik sendromun polip gelişiminde önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir (8).

Poliplerin prevalansı %7,8 ile %50 arasında dağılım göstermektedir (9,10). Geniş bir yaş aralığı içinde gelişen polipler, daha sık olarak 5. ve 6. dekatta karşımıza çıkmakta, 7. dekattan itibaren görülme sıklığı azalmaktadır (11,12).

Polip gelişimi için risk faktörleri arasında yaş, tamoksifen kullanımı, artmış endojen veya eksojen östrojen seviyeleri, obezite ve Lynch sendromu [kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser] bulunmaktadır (13).

Endometrial polipler genellikle benignidir, ancak geniş hasta popülasyonu ile yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda %1,7, postmenopozal kadınlarda ise %5,4 oranında malignite riski bildirilmiştir (13,14). Atipili hiperplazi ve bazı karsinom olguları polip içinde sınırlı kalabilir (15,16). Atipili hiperplazi içeren polip olgularında, polip dışı endometriumda hiperplazi veya karsinom bulunma olasılığı anlamlı olarak yüksektir (17,18). Yaşlı kadınlarda, polip içerisinde seröz endometrial intraepitelyal karsinom sıklığında artış bildirildiğinden, bu yaş popülasyonunda poliplerin dikkatle incelenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (19). Ancak polipler tek başına premalign olarak kabul edilmez ve genellikle küretaj/eksizyon ile tedavi edilirler.

Polipler genellikle küretaj sırasında parçalandığından, patolojik olarak tanı güçlüğü oluşturabilir. Yapılan bir çalışmada, histeroskopik incelemede görülen polip benzeri yapıların %13 kadarı histolojik olarak doğrulanmamıştır (11). Poliplerin dilatasyon ve küretajla (D&C) bile doğru tanısı genellikle zor olup,

yapılan bir çalışmada poliplerin %58 kadarının D&C ile atıldığı gösterilmiştir (20).

Patoloji pratiğinde endometrial polipler, sıradan benign polipler ve atipik polipoid adenomyom olarak ikiye ayrılır. Atipik polipoid adenomyom, premenopozal ve perimenopozal kadınlarda, ortalama 5. dekatta ve seyrek olarak görülür. Genellikle alt uterin segmentte ortaya çıkar (21). Histerektomi yaşlı kadınlarda uygulanabilir. Konservatif tedavi seçeneği düşünülürse histereskopi ile dikkatli takip ve küretaj tekrarı önerilmektedir. Olgularda %30'a varan nüks rapor edilmiştir (22).

Servikal polipler sıklıkla reproduktif dönemde, özellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Genellikle endoserviks kökenli olup, inflamasyon ve hormonal faktörlerden kaynaklanır. Servikal polipler nadiren 3 cm'den büyüktür ve genellikle malign değildir. Servikal polipler, endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN), endometrial hiperplazi veya endometrial poliplerle bir arada bulunabilir ve prolapsa uğramış leiomyom ile karıştırılabilir.

1.2. Adenomyozis

Adenomyozis; myometrium içinde endometrial bezlerin ve stromanın varlığı ve çevreleyen myometrial düz kas hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile karakterize neoplastik olmayan benign bir lezyondur. Cerrahi olarak çıkarılan uteruslarda %5 ile %70 arasında izlenmektedir (23). Olguların çoğu, 4. ve 5. dekatta görülür (24). Patogenezinde, fizyolojik mekanik fonksiyonlarla kronik uterin ototraummatizasyon, doku yaralanması ve onarımının olabileceği düşünülmektedir (25).

Palpe edilebilir şekilde büyümüş uterus şeklinde ortaya çıkabilir. Olguların üçte birinde adenomyozis asemptomatik iken, yoğun adet kanaması, düzensiz kanama, dismenore, disparoni, adet dönemi ve infertilite ilişkili kronik pelvik ağrı görülebilir (26). Menopozdan sonra gerileme eğilimi gösterir (27). Şiddetli olduğunda, potansiyel bir enfarktüs ve tromboz riski taşır ve adet sırasında pıhtılaşma ve fibrinolizin aktivasyonu yoluyla menorajiyi şiddetlendirir (28).

Çocuk doğurmayı tamamlamış kadınlar için standart yönetim seçeneği histerektomidir (29). Laparoskopik radyofrekans termal ablasyon gibi daha yeni teknikler, etkili bir minimal invaziv alternatiftir (30).

1.3. Leiomyom

Leiomyomlar [myom veya fibroid olarak da adlandırılır], reproduktif dönemde gelişen, myometriumun düz kas hücrelerinden kaynaklanan iyi huylu

monoklonal tümörlerdir (31). Leiomyomlar en yaygın uterin tümörler olup (32), beyaz kadınlarda tahmini yaşam boyu prevalansı % 70 iken, siyah kadınlarda% 80'den fazladır (33).

Leiomyoma gelişimi için risk faktörleri arasında Afro-Amerikan ırk, erken menarş, erken oral kontraseptif kullanımı, düşük parite, obezite, diyet (artan et tüketimi, artan glisemik indeks, alkol tüketimi), hipertansiyon ve aile öyküsü bulunur (34). Semptomlar, ağrılı adet veya yoğun adet kanaması; pelvik basınç, idrar sıklığı, bağırsak semptomları veya reproduktif disfonksiyon [infertilite veya leiomyom lokalizasyonu ile ilgili olumsuz sonuçlar gibi obstetrik komplikasyonlar] gibi kitle ilişkili belirtileri içerir (33).

Leiomyomların çoğu konvansiyonel tiptedir. Varyantlar aşağıdaki leiomyoma alttiplerini içerir: Selüler leiomyom, bizar nükleuslu leiomyom, mitotik aktif leiomyom, hidropik leiomyom, lipoleiomyom, miksoid leiomyom, renal hücreli kanser sendromu ilişkili leiomyomatozis (HLRCC), epiteloïd leiomyom (35-38). Leiomyosarkom, düz kas hücrelerinin malign tümörü iken; malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü (STUMP), kesin olarak leiomyosarkom tanısı konulamayan, ancak leiomyosarkom düşündürecek en az bir özellik barındıran tümörlerdir (1).

Asemptomatik olgular tedavi gerektirmez. Semptomatik leiomyomlarda, cerrahi (histerektomi veya myomektomi) veya histeroskopik rezeksiyon; kontraseptif hormonlar, GnRH analogları veya aromataz inhibitörleri gibi tıbbi tedaviler veya uterin arter embolizasyonu veya radyofrekans myolizi gibi girişimsel tedaviler uygulanabilir (39).

1.4. Malignite ve Premalign Lezyonlar

Vajina veya uterus kaynaklı (serviks dahil) maligniteler anormal kanamaya neden olabilir. Bu nedenle, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Topluluğu kılavuzlarında belirtildiği gibi; vulva, vajina ve serviksin Pap testi taraması veya doku örnekleme ile incelenmesi yoluyla herhangi bir anormal uterin kanamanın etyolojisini ayırt etmek önemlidir (40).

Karşılanmamış östrojenik uyarının endometrial hiperplaziye neden olduğu, hiperplazinin ise endometrial karsinomun klasik tipine ilerleme riskinin bulunduğu uzun zamandır bilinmektedir. Endometrial hiperplazi, nükleer atipinin varlığı veya yokluğuna göre 'atipili hiperplazi/endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN)' veya 'atipisiz hiperplazi' olarak sınıflandırılmaktadır.

EIN ve malignite riskleri arasında karşılanmamış östrojenik uyarı, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, nulliparite ve tamoksifen kullanımı yer

almaktadır (41). Lynch sendromlu kadınların yaşam boyu endometriyal kanser riski % 27 ile % 71 arasındadır (42).

Atipisiz hiperplazi genellikle kendini sınırlayan ve regrese olan bir lezyondur. Atipili hiperplazi/EIN ise karsinom gelişimi açısından anlamlı risk taşımaktadır (43). Yapılan bir çalışmada atipisiz hiperplazilerin %80'i, atipili hiperplazilerin %60'ının regrese olduğu gösterilmiş; ancak karsinoma ilerleme riskleri atipisiz hiperplazide %2 iken, atipili hiperplazide %23 olarak bildirilmiştir (44).

Atipisiz benign hiperplazi, oral progestinler veya levonorgestrel salgılayan intrauterin araçlar ile tedavi edilebilir ve endometrial sürveyans ile takip edebilir. EIN ve endometriyal malignite için en iyi tedavi seçeneği histerektomidir (41).

2. Yapısal Olmayan Lezyonlar (COEIN)

2.1. Koagülopati

Kalıtsal kanama bozuklukları, özellikle von Willebrand hastalığı, şiddetli menstruel kanamalı kadınların %5 ile %24'ünde tanımlanmaktadır (45). Erken üreme çağından itibaren ağır, uzun süreli adet kanaması olan; sık morarma, burun kanaması, diş eti/diş kanaması, doğum sonrası kanama ve ciddi cerrahi kanama öyküsü ve aile öyküsü olan kadınlarda, koagülopati akla gelmelidir (42).

Faktör eksiklikleri (en sık faktör VIII ve IX, daha az oranda faktör VII ve XI) ve trombosit bozukluklarında yoğun adet kanamaları görülebilir (45). Lösemi, aplastik anemi, böbrek veya karaciğer hastalığı /yetmezliği, sepsis ve yaygın intravasküler koagülopati ortamında ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve bitkisel ilaçlar, antikoagülanlar ve kemoterapötik ajanlar gibi pıhtılaşma veya trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar alan kadınlarda edinilmiş bir koagülopati düşünülmelidir (42). Yapılan bir çalışmada oral antikoagulan kullanan kadınların %70'inde kanama süresinde uzama veya kanama miktarında artma gibi menstruel değişiklikler bildirilmiştir (46).

Tedavide, etyoloji belirlendikten sonra faktör replasmanı, hormon tedavisi veya desmopressin asetat kullanılmaktadır (47). Koagülopatiler için tıbbi tedaviler başarısız olduğunda, çocuk doğurma tamamlandıktan sonra endometrial ablasyon veya histerektomi uygulanabilmektedir (42).

2.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili anormal uterin kanama, luteal faz bozuklukları veya follikül gelişimini takip eden ovulasyonun gerçekleşmemesine (anovulasyon) bağlı olarak izlenmektedir (48). Luteal faz bozuklukları

(düzensiz dökülme/ 'irregular shedding'), uzamış korpus luteuma bağlı olarak ortaya çıkar. Kanama atakları, 2 veya daha fazla ay boyunca hafif ve seyrek olmaktan, müdahale gerektiren, öngörülemeyen ve şiddetli menstruel kanama ataklarına kadar değişir (31). Şiddetli menstruel kanama anovülasyon ile ilişkili ise, progesteron kaybı persistan proliferatif endometrium ile sonuçlanır.

Tanımlanabilir bir neden olmamasına rağmen; polikistik over sendromu, obezite, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, anoreksi, aşırı egzersiz ve önemli kilo kaybı ile ovulatuvar disfonksiyon ortaya çıkabilir (49). Obez kadınlarda, anovülasyona bağlı uzun süreli amenore ve karşılanmamış endojen östrojene maruz kalma, EIN ve endometrial kanser riskini artırır. Bu nedenle endometrial örnekleme/değerlendirmenin dikkate alınması önemlidir.

Ovulatuvar disfonksiyona bağlı anormal uterin kanamada sıklıkla biyopsiden önce hormonal tedavi denenir. Ancak kanamanın dirençli olması durumunda kanama kontrolünü sağlamak ve yapısal bir lezyon varlığının dışlanması için küretaj gereklidir (1).

Ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle anormal uterin kanaması olan kadınlarda değerlendirme, tiroid fonksiyon testini de içeren tedavi edilebilir nedenlerin belirlenmesine yönelik olmalıdır. Genç kadınlarda uzun süreli amenore için insan koryonik gonadotropin [HCG], prolaktin ve folikül uyarıcı hormon (FSH) testi düşünülmelidir (41).

2.3. Endometrial Bozukluklar

Endometrial bozukluğa bağlı gelişen anormal uterin kanama, siklik ovulatuvar kanama ortamında tanımlanabilen başka bir neden olmaması durumunda görülen, endometriumun primer bir hastalığıdır (1). Lokal endometrial hemostazın primer disfonksiyonu sonucu gelişir (31). Prostaglandin E2 ve Prostasiklin (I2) üretim artışına bağlı vazodilatasyon, plazminojen aktivatör seviyesinin artışı ve vazokonstrüktör Prostaglandin F2α eksikliği artmış menstruel kanamaya sebep olmaktadır (50). Ayrıca endometrial inflamasyon veya endometrit de etken olabilmektedir. Tedavide antifibrinolitik işlevi nedeniyle traneksamik asit, NSAİİ, kombine kontraseptifler [monofazik, aylık veya uzatılmış döngü], progestinler kullanılmakta ve gerektiğinde endometriyal ablyasyon veya histerektomi gibi cerrahi müdahaleler gündeme gelmektedir (47).

2.4. İyatrojenik

Anormal uterin kanamanın en yaygın iyatrojenik sebebi eksojen hormon kullanımıdır (31). Oral-subdermal-intramuskuler veya intrauterin kontraseptifler,

GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, selektif progesteron reseptör modülatörleri ve antidepresanlar anormal uterin kanamaya neden olabilir (31). Antikoagülanlar (varfarin, heparin ve oral antikoagülanlar) şiddetli adet kanamasına, uzamış adetlere ve menopoz sonrası kanamaya yol açabilir.

2.5. Henüz Sınıflanmamış

Bir çok uterin antite anormal uterin kanama ile ilişkili olabilir veya kendisi anormal uterin kanamaya sebep olabilir. Bu grup, yeterince tanımlanamamış ve/veya yetersiz incelenmiş olup genellikle nadirdir (31). Bunlar arasında kronik endometrit, arteriovenöz malformasyon, myometrial hipertrofi ve sezaryen doğum skar defektine sekonder uterin istmosel bulunur. Ek olarak, henüz tanımlanmamış, yalnızca biyokimyasal veya moleküler biyoloji deneyleriyle tanımlanabilecek başka bozukluklar da olabilir. Topluca ‘henüz sınıflandırılmamış’ olarak adlandırılan kategoriye yerleştirilen bu hastalıklar, daha fazla kanıt mevcut hale geldikçe, ayrı bir kategori altına alınabilir veya sistemdeki mevcut bir kategoriye yerleştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Murdock TA, Veras EF, Kurman RJ, Mazur MT. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach*. Springer; 2018.
2. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, Bourne T, Timmerman D. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(1):17.
3. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;183:121-124.
4. Gambrell RD, Jr. Postmenopausal bleeding. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1974;22(8):337-343.
5. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar electrical energy in physiologic solution--a revolution in operative hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2001;8(2):252-258.
6. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the

Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2018;37(5):431-440.

7. Dal Cin P, Wanschura S, Kazmierczak B, et al. Amplification and expression of the HMGIC gene in a benign endometrial polyp. *Genes, chromosomes & cancer*. 1998;22(2):95-99.

8. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LR, Nahas-Neto J, Nahas EA. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2016;23(7):759-764.

9. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(1):102-108.

10. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;43:7-16.

11. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstetrics and gynecology*. 1988;71(5):771-773.

12. McCluggage WG. Benign diseases of the endometrium. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 2011:305-358.

13. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(3):235.e231-236.

14. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(5):1197-1205.

15. Bakour SH, Gupta JK, Khan KS. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;76(2):165-168.

16. Antunes A, Jr., Vassallo J, Pinheiro A, Leão R, Neto AM, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncology letters*. 2014;7(6):1944-1950.

17. Kelly P, Dobbs SP, McCluggage WG. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an

endometrial biopsy specimen. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(8):944-950.

18. Pettersson B, Adami HO, Lindgren A, Hesselius I. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. A case-control study of curettage specimens. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1985;64(8):653-659.

19. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(4):417-432.

20. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(12):1131-1136.

21. Young RH, Treger T, Scully RE. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A report of 27 cases. *American journal of clinical pathology*. 1986;86(2):139-145.

22. Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology*. 2006;48(5):609-610.

23. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):569-582.

24. Levy G, Dehaene A, Laurent N, et al. An update on adenomyosis. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94(1):3-25.

25. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(4):917-932.

26. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;143(2):103-106.

27. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(12):3432-3439.

28. Yamanaka A, Kimura F, Yoshida T, et al. Dysfunctional coagulation and fibrinolysis systems due to adenomyosis is a possible cause of thrombosis

and menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;204:99-103.

29. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(2):164-185.

30. Scarperi S, Pontrelli G, Campana C, et al. Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Adenomyosis. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2015;19(4).

31. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;40:3-22.

32. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29 Suppl 1:S104-120.

33. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1646-1655.

34. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(10):1501-1512.

35. Silverberg S, Kurman R. Tumor-like lesions. *Tumor of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC*. 1992:191-204.

36. Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal tumors of the uterus. *Blaustein's pathology of the female genital tract* 2011.

37. Ly A, Mills AM, McKenney JK, et al. Atypical leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of 51 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(5):643-649.

38. Boyd C, McCluggage WG. Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with progestogens. *Journal of clinical pathology*. 2011;64(6):485-489.

39. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2015;37(2):157-178.

40. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e111-e130.

41. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(4):1006-1026.
42. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clinic proceedings*. 2019;94(2):326-335.
43. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2002;9(3):145-184.
44. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer*. 1992;69(2):488-495.
45. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;111(7):734-740.
46. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception*. 2011;84(2):128-132.
47. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Reaffirmed 2015. ACOG. org Web site. 2016.
48. Vakiani M, Vavilis D, Agorastos T, Stamatopoulos P, Assimaki A, Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1996;23(4):236-239.
49. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(1):197-206.
50. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1981;88(4):434-442.

BÖLÜM 18

MESANENİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI; SİSTİTLERE PATOLOJİK YAKLAŞIM

Gökben Yıldırım

1. Giriş

Sistitler, farklı etioloji ve patolojik mekanizmalara sahip olmalarına rağmen benzer klinik prezentasyona sahiptir. En sık izlenen semptomlar dizüri, idrar sıklığında artış ve suprapubik ağrıdır. Bununla birlikte, bu semptomlar spesifik değildir ve ayrıca alt genitoüriner sistem (üretra, vajina) enfeksiyonu veya mesane karsinomu, üretral divertikül ve taş gibi enfeksiyöz olmayan durumlarla ilişkili olabilir.

Farklı sistit türlerinin insidansı, etiyojiye ve etkilenen hasta popülasyonuna göre değişiklik gösterir. Cinsel aktif kadınlarda yıllık kişi başına 0,5-0,7 sayısında semptomatik üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir (1), bu akut sistit vakaları en sık bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak gelişir, diğer etkenler oldukça nadirdir (yaklaşık 20 ksantogranümatöz sistit vakası bildirilmiştir) (2).

2. Akut Sistit

Bakteriyel sistit çoğunlukla hastanın kendi enterik mikrobiyotasının neden olduğu üretra yoluyla yukarıya çıkan bir enfeksiyonun sonucudur. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış hastalarda organizmaların hematolojik yayılımı da mümkündür. En yaygın patolojik ajanlar Escherichia coli, Proteus, Klebsiella ve Enterobacter'dir. Bacteroides fragilis gibi anaerobik bakterilerin varlığı, bağırsak ve idrar yolları arasındaki iletişimi düşündürür. Chlamydia trachomatis (immünotipler D-K) ile enfeksiyon sıklıkla diğer alt genitoüriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir (3). Mantarlar (Blastomyces ve Candida türleri) ve virüsler (poliomavirüs, adenovirüs, sitomegalovirüs [CMV]), öncelikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda akut inflamasyondan da sorumlu olabilir.

Bakteriyel sistitin özel bir formu olan amfizematöz sistit, gaz üreten bakterilerden kaynaklanır ve mesane duvarında gazla dolu kistler ile karakterizedir. Bu antite genellikle kötü kontrol edilen diyabet, kronik sistit, nörojenik mesane ve immün yetmezlik ile birlikte görülür (4).

3. Kronik Sistit

Kronik sistit, 30- 50 yaşlar arasındaki kadınlarda daha yaygın görülür. Akut idrar yolu enfeksiyonu semptomları yaşayan kadınlarda %20-30 tekrarlama gözlenebilir.

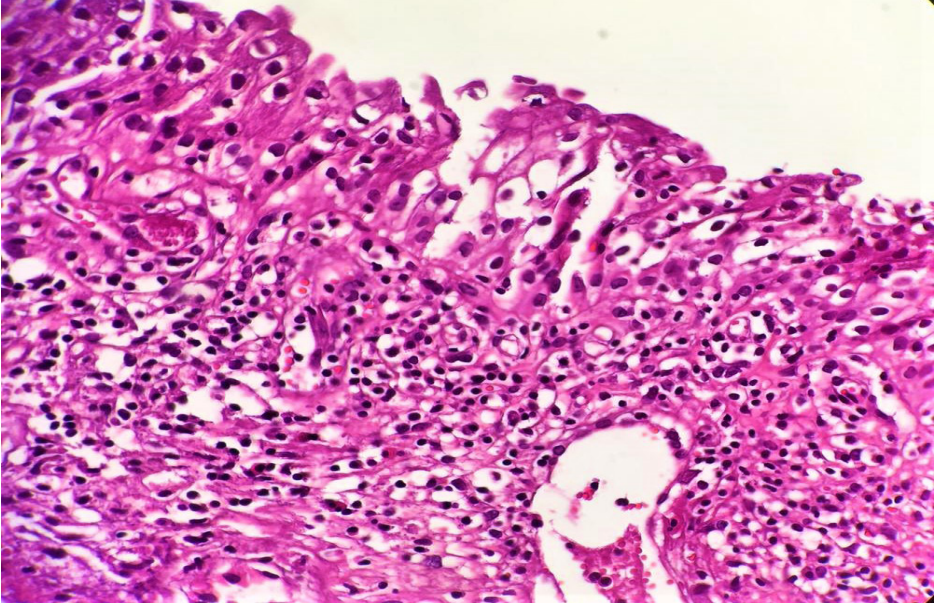
3.1. Makroskobi

Sistoskopide ülseratif formda kırmızı, kırılgan, ve ülser mukoza gözlenir. Fibrin birikintisi veya pıhtı içeren bölgede merkezi bir skara doğru yayılan küçük damarlar izlenebilir. Ülseratif olmayan formda, peteşi ve submukozal kanamalar izlenebilir.

3.2. Mikroskobi

Lamina propriada baskın olarak mononükleer hücrelerden (lenfositler ve makrofajlar) oluşan kronik inflamatuvar hücre infiltratı (Şekil 1), tekrarlayan enfeksiyonlarda özellikle trigon lamina propriasında lenfoid follikül oluşumu, tekrarlayan ve uzun süren enfeksiyonlarda muskularis propria'nın fibröz kalınlaşması izlenebilir. Erozyon, ülserasyon, ödem, hiperemi, kanamalar ve reaktif atipi gözlenebilir.

Kronik sistitte, mukoza ince, hiperplastik veya sıklıkla reaktif atipi değişiklikleri ile ülser olabilir. Granülasyon dokusu tipik olarak erken evrelerde belirgindir ve özellikle geç iyileşme evrelerinde yoğun skar dokusu ile yer değiştirebilir. Ödem de mevcut olabilir. Bu süreç transmural olabilir ve perivesiküler dokuyu da içerebilir. Daha sonraki aşamalarda skuamöz metaplazi gelişebilir.



Şekil 1. Kronik Sistit (H&E. X 400)

3.3. Ayrıcı Tanı

- Mesane taşları veya yabancı cisim: özellikle kronik mesane kateterizasyonu, üreter stentleri veya önceki cerrahi işlem geçirmiş hastalar
- MALT lenfoma ve düşük dereceli lenfomalar (özellikle folliküler lenfoma): soliter veya çoklu kitleler oluşturur
- Ürotelyal karsinom: lenfoid folliküller tarafından maskelenebilir.

4. Eozinofilik Sistit

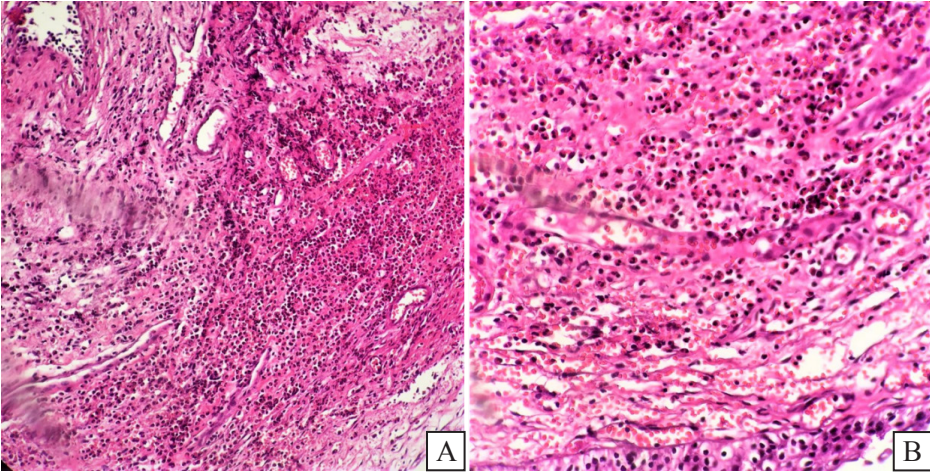
Eozinofilik sistit, etiyolojik olarak, alerjik veya alerjik olmayan olarak sınıflandırılır(5). Diğer etiyolojik faktörler arasında atopik hastalıklar, paraziter enfeksiyon, mitomisin C (6) gibi sistemik ve topikal ajanlar ve gıda alerjisi bulunur. Alerjik eozinofilik sistit her yaşta ortaya çıkar, ancak vakaların %30'dan fazlası çocuklarda görülür. Kadınlarda iki kat daha sıktır. Hastalarda tipik olarak idrar sıklığında artma, dizüri ve hematüri atakları vardır; birçoğunun, sıklıkla periferik eozinofili ile birlikte astım veya diğer alerjik hastalık öyküsü vardır (7).

4.1. Makroskobi

Ödematöz ve eritamatoz mukuzanın eşlik ettiği polipoid büyüme, ülserli veya ülseriz nodüler ve sapsız büyüme gözlenebilir.

4.2. Mikroskobi

Mikroskopik olarak, lamina propria ödemli ve kronik olarak inflamedir, belirgin eozinofilik infiltrasyon varlığı ile mevcuttur. Eozinofilik infiltrasyon sıklıkla transmuraldır (Şekil 2 A-B). Eozinofil sayısı, büyük büyütme alanı başına 50 ila 100'e kadar çıkabilir. Akut fazda ödem ve ara sıra kas nekrozu ile birlikte belirgin eozinofilik infiltrasyon (Yamada ve Taguchi kriterleri; beş 20x alanda 20 veya daha fazla eozinofildir) (8); Charcot-Leyden kristalleri mevcut olabilir. Kronik fazda ise daha az eozinofil, ancak daha belirgin mast hücreleri, plazma hücreleri ve kas fibrozu izlenir. Dev hücrelerin ve granümatöz inflamasyonun izlendiği vakalar da mevcuttur



Şekil 2 A-B. Eozinofilik Sistit (H&E. A:X200,B:X400)

4.3. Ayırıcı Tanı

- Lenfoma: Lenfomalarda izlenen monoton lenfosit popülasyonu, sitolojik atipi varlığı, kappa veya lambda hafif zincir kısıtlaması ayırıcıdır.
- Küçük hücreli karsinom: Yüksek mitotik aktivite, molding ve nükleer atipi.
- İmmunohistokimyasal keratin ve nöroendokrin marker (kromogranin, sinaptofizin, NSE) pozitifliği

Keratinler için immün boyama pozitifliği ve kromogranin, sinaptofizin veya nörona özgü enolaz gibi nöroendokrin belirteçler yardımcı olabilir.

5. Foliküler Sistit

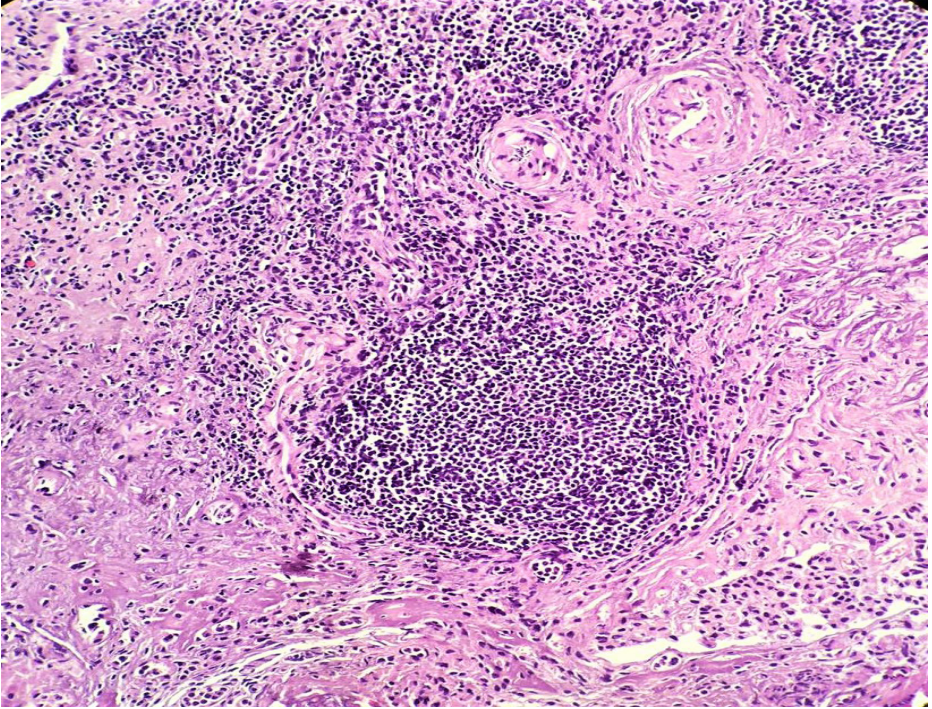
Etiyolojik olarak, mesane çıkışı obstrüksiyonuna bağlı uzamış idrar yolu enfeksiyonu, mesanenin nörojenik veya kas disfonksiyonu (genellikle Salmonella veya diğer gram enfeksiyonu), intravezikal kemoterapi veya bcg ile ilişkilidir. Mesane kanserli hastaların %40'ında ve idrar yolu enfeksiyonu olanların %35'inde en az fokal folliküler sistit odakları mevcuttur (9).

5.1. Makroskopi

Eritemli, pembe, beyaz veya gri dokudan oluşan bir veya daha fazla küçük nodülden oluşur ve ürotelyal karsinom ile karıştırılabilir.

5.2. Mikroskopi

Mesane mukozası ve submukoza içinde dağılmış, germinal merkezler (Şekil 3) de oluşturabilen lenfoid folliküller ve çok sayıda plazmasitoid hücre ve lenfositler izlenir. Yüzeydeki ürotheliumda hafif atipi olabilir.



Şekil 3. Folliküler Sistit (H&E. X200)

5.3. Ayırıcı Tanı

Foliküler lenfoma: özellikle küçük biyopsi örneklerinde foliküler sistit için en önemli ayırıcı tanıdır. Foliküler lenfoma, mesanede çok nadirdir, hastaların genellikle başka bir bölgelerinde lenfoma öyküsü vardır ve lenfomadaki infiltrat genellikle yaygın ve monomorfiktir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, lenfomayı benign lenfoid infiltratlardan ayırt etmede özellikle yararlıdır.

6. İnterstisyel Sistit

Hunner ülseri, ağrılı mesane sendromu, mesane ağrısı sendromu olarak da adlandırılır. Nedeni ve patogenezi bilinmeyen kronik idiyopatik enflamatuvar mesane hastalığıdır (10-16). Tanı, semptomlar, sistoskopik bulgular ve diğer mesane hastalıklarını dışlanması, klinik bulguların bir kombinasyonuna dayanır; biyopsi yararlıdır, ancak çoğu zaman gerekli değildir. Bu hastalarda mesane biyopsisinin ana endikasyonu, genellikle örtüşen semptomlarla ortaya çıkan ürotelyal karsinoma in situ dışlanmasıdır.

İnterstisyel sistitli hastalar urgency, idrar sıklığında artış ve mesane ile ilişkili ağrıdan şikayetçidir. Hastaların en az %90'ı kadındır. İki tipe ayrılır; klasik ülseratif interstisyel sistit(Hunner tipi) lezyonlar ve ülseratif olmayan interstisyel sistit. Ülseratif interstisyel sistitli hastalarda (17) büyük düzensiz ülserler gelişirken, ülseratif olmayan interstisyel sistit hastalarında glomerülasyonlar olarak adlandırılan çilek benzeri çok sayıda peteşiyal kanama vardır(18).

İnterstisyel sistitli hastalarda mesane biyopsisinin faydası tartışmalıdır. Mesanenin in situ ve invaziv karsinomu klinik olarak interstisyel sistit ile karıştırılabilir (19-21). Bazı yazarlar histopatolojik bulguların spesifik olmadığını ve karsinomu in situ ekarte etmek dışında sınırlı değere sahip olduğunu iddia etmektedir (22). Diğerleri ise histopatolojik bulguların tanıyı doğrulamada faydalı olduğunu savunmaktadır(23).

6.1. Makroskopi

Klasik (Hunner) tip: ülser veya skar dokusu ve bunlardan dallanan küçük damarlar içerir. Eritemli alanlar veya ödemli mukoza görülebilir.

Ülser olmayan tip: normal görünen ve eritemli alanlar

6.2. Mikroskopi

Mikroskobik özellikler spesifik değildir. Temel olarak bir dışlama tanısıdır. Enfeksiyöz veya neoplastik etiyooloji, negatif idrar kültürü, negatif idrar sitolojisi

ve biyopsi tanısı ile dışlanmalıdır. Normal histolojiye sahip biyopsiler izlenebilir. Genellikle hiçbir bakteri tanımlanmaz.

Histolojik olarak, interstisyel sistit iki patolojik tipe ayrılabilir, ancak böyle bir sınıflandırmanın klinik önemi bilinmemektedir, Hunner tipinde, mast hücrelerinde artış izlenen nonspesifik kronik inflamasyon ve ülserasyon izlenir. Ülser olmayan tipinde, mesane mukozası intakttır ve mast hücrelerinde artış izlenen nonspesifik kronik inflamasyon izlenir. İmmunohistokimyasal C-kit boyanması ile lamina propriada mast hücre artışı gösterilebilir. Lamina propriada mast hücre sayısı, tanı veya hastalık progresyonunu ve/veya tedavi etkisini izlemek için kullanılmaktadır. Klinik pratikte, mast hücre sayımına dayalı immunohistokimya tanısı artık kabul edilmese de, patoloğlardan teşhis veya hastalık progresyonunu ve/veya tedavi etkisini izlemek için mast hücrelerinin sayısını saymaları istenmektedir.

6.3. Ayırıcı Tanı

Eozinofilik sistit gibi diğer sistit tipleri ve mesane neoplazmaları klinik ayırıcı tanıya girer.

7. Hemorajik Sistit

Kemoterapide sistemik olarak kullanılan siklofosfamidin hemorajik sistite neden olduğu 1950'lerin sonlarında bulunmuştur. Kontrol edilemeyen masif hematüri nedeniyle sistektomi ihtiyacı gelişen vakalar gözlenmiştir. Hemorajik sistite yol açan doku hasarının, böbrek yoluyla atılan siklofosfamidin metabolik yan ürünlerinin topikal etkisinden kaynaklandığını gösterilmiştir (24). Hemorajik sistit oluşumu dozdan bağımsızdır ve ilacı alan hastaların kabaca %8'inde bildirilmiştir (25-26). Kemoterapide kullanılan farklı ajanlarla, radyoterapi ve kemik iliği nakil hastalarında da hemorajik sistit gelişimi raporlanmıştır (27). Adenovirüs, herpes simplex virus, CMV, BK virus enfeksiyonları da hemorajik sistite neden olabilir (28-31).

7.1. Makroskopi

Mesane yüzeyinde hemoraji ve ülserasyon izlenir

7.2. Mikroskopi

Geniş ülserasyon ve fibrinopürülan eksüda, granülosit infiltrasyonu ile lamina propria boyunca belirgin ödem ve kanama ile karakterizedir. Ülsere olmadığında, epitel incelmış ve atipik görünümde olabilir. Rejeneratif aşamada,

lamina propriyada makrofaj ve fibroblast popülasyonu artarken, üstteki epitelde kalınlık artışı, mitotik figürler ve belirgin atipi izlenebilir (32-34). Bazı vakalarda sitomegali, pleomorfizm ve hiperkromazi içeren CIS ile karıştırılabilen sitolojik atipi gelişebilir (35). Ancak bu vakalarda mitoz belirgin değildir ve değişiklikler umbrella hücrelerinde izlenir.

7.3. Ayırıcı Tanı

- Mesane neoplazmları.

8. Granülomatöz Sistit

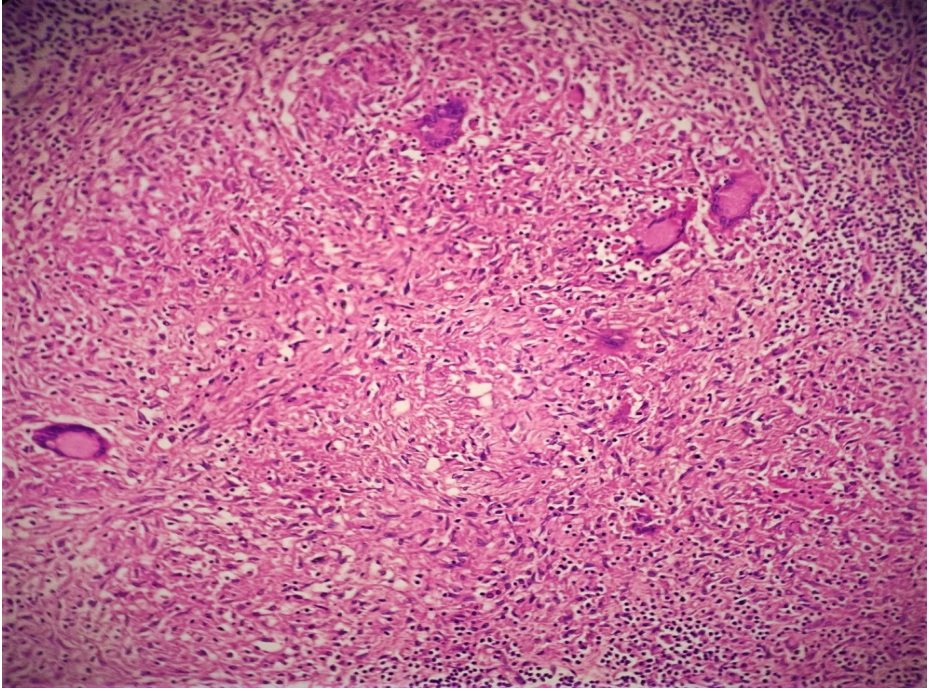
Ürotelyal karsinomda intravezikal olarak kullanılan BCG tedavisine sekonder, tüberküloz, schistosoma haematobium enfeksiyonu, aktinomikoz ve post biyopsi sonrası gelişebilirler (36-38).

8.1. Makroskobi

Kitle ya da polipoid lezyon olarak kendini gösterebilir.

8.2. Mikroskobi

BCG tedavisine sekonder gelişen vakalarda yüzeyde ülserasyon, akut ve kronik inflamasyon, epiteloid histiyositler, multinükleer dev hücreler, nonkazeifiye granülomlar (39) tüberküloza sekonder gelişen olgularda ise mukozal ülserasyon, lamina propriada kazeifiye granülomlar, Langhans tipi dev hücreler izlenir (Şekil 4). BCG tedavisine sekonder olgularda granülomlar genellikle lamina proprianın yüzeyel üçte birinde yerleşir. Post biyopsi gelişen lezyonlarda ise nekrotizan ve/veya yabancı cisim tipi nodüller izlenir. (40) Tüberküloza sekonder gelişen olgularda mesane ve prostat dışındaki organlara (karaciğer, akciğer, kemikler) yayılım ile birlikte sistemik enfeksiyon bulguları gelişebilir.



Şekil 4. Granümatöz sistit (H&E. X)

8.3. Ayırıcı Tanı

Klinik ayırıcı tanısında ürotelial karsinom bulunur.

KAYNAKLAR

1. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, ve diğ. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996 Aug 15. 335(7):468-74.
2. Fornari A, Dambros M, Telöken C, Hartmann AA, Kolling J, Seben R. A case of xanthogranulomatous cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Oct. 18(10):1233-5.
3. Peters KM, Carrico DJ, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2008 Apr. 71(4):634-40.
4. Reese AC, Stoller ML. Emphysematous cystitis. *Urology.* 2010 Jun. 75(6):1315-6.

5. Rubin L, Pincus MB. Eosinophilic cystitis: the relationship of allergy in the urinary tract to eosinophilic cystitis and the pathophysiology of eosinophilia. *J Urol* 1974;112:457–60.

6. Ulker V, Apaydin E, Gursan A, Ozyurt C, Kandiloglu G. Eosinophilic cystitis induced by mitomycin-C. *Int Urol Nephrol* 1996;28:755–9.

7. Gregg JA, Utz DC. Eosinophilic cystitis associated with eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1974;49:185–7.

8. Popescu OE, Landas SK, Haas GP. The spectrum of eosinophilic cystitis in males: case series and literature review. *Arch Pathol Lab Med* . 2009 Feb;133(2):289-94.

9. Sarma KP. On the nature of cystitis follicularis. *J Urol*1970;104: 709–14.

10. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, ve diğ Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60–7.

11. Erickson DR, Simon LJ, Belchis DA. Relationships between bladder inflammation and other clinical features in interstitial cystitis. *Urology* 1994;44:655–9.

12. Hukkanen V, Haarala M, Nurmi M, Klemi P, Kiilholma P. Viruses and interstitial cystitis: adenovirus genomes cannot be demonstrated in urinary bladder biopsies. *Urol Res* 1996;24:235–8.

13. Koziol DE, Saah AJ, Odaka N, Munoz A. A comparison of risk factors for human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infections in homosexual men. *Ann Epidemiol* 1993;3:434–41.

14. MacDermott JP, Charpied GC, Tesluk H, Stone AR. Can histological assessment predict the outcome in interstitial cystitis? *Br J Urol* 1991;67:44–7.

15. Ratliff TL, Klutke CG, Hofmeister M, He F, Russell JH, Becich MJ. Role of the immune response in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:209–16.

16. Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM. The etiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:21–30.

17. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Southern Med J*. 1915;8:410.

18. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978;12:381–92.

19. Lamm DL, Gittes RF. Inflammatory carcinoma of the bladder and interstitial cystitis. *J Urol* 1977;117:49–51.

20. Utz DC, Zincke H. The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol*1974;111:160–1.

21. Moloney PJ, Elliott GB, McLaughlin M, Sinclair AB. In situ transitional carcinoma and the non-specifically inflamed contracting bladder. *J Urol* 1974;111:162–4.
22. Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H. Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol* 1993;20:962–6.
23. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ 2nd, Stamey TA. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987;138:746–52.
24. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, ve diğ Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res* 1961;21:1577–1589.
25. Lawrence HJ, Simone J, Aur RJ. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer* 1975;36:1572–1576.
26. Beyer-Boon ME, de Voogt HJ, Schaberg A. The effects of cyclophosphamide treatment on the epithelium and stroma of the urinary bladder. *Eur J Cancer* 1978;14:1029–1035.
27. Cardinal J, Slade A, McFarland M, Keihani S, Hotaling JN, Myers JB. Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Curr Urol Rep.* 2018 Apr 13. 19 (6):38.
28. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G ve diğ. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov. 42(11):5394-6.
29. Azzi A, Ciappi S, De Santis R ve diğ. Hemorrhagic cystitis associated with BKV in patients with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 1996 Jun. 52(2):121-2.
30. Focosi D, Kast RE. Hyaluronate and risperidone for hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jan. 39(1):57.
31. McClanahan C, Grimes MM, Callaghan E, Stewart J. Hemorrhagic cystitis associated with herpes simplex virus. *J Urol.* 1994 Jan. 151(1):152-3.
32. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, ve diğ Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res* 1961;21:1577–1589.
33. Lawrence HJ, Simone J, Aur RJ. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer* 1975;36:1572–1576.
34. Beyer-Boon ME, de Voogt HJ, Schaberg A. The effects of cyclophosphamide treatment on the epithelium and stroma of the urinary bladder. *Eur J Cancer* 1978;14:1029–1035.

35. Murphy WM, Soloway MS, Lin CJ. Morphologic effects of thio-TEPA on mammalian urothelium. Changes in abnormal cells. *Acta Cytol* 1978;22:550–554

36. Pagano F, Bassi P, Milani C, ve diğ Pathologic and structural changes in the bladder after BCG intravesical therapy in men. *Prog Clin Biol Res* 1989;310:81–91.

37. Lage JM, Bauer WC, Kelley DR, ve diğ Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1986;135:916–919.

38. Betz SA, See WA, Cohen MB. Granulomatous inflammation in bladder wash specimens after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol* 1993;99:244–248.

39. Betz SA, See WA, Cohen MB. Granulomatous inflammation in bladder wash specimens after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for transitional cell carcinoma of the bladder *Am J Clin Pathol* . 1993 Mar;99(3):244-8.

40. DV Spagnolo DV, Waring PM, Bladder granulomata after bladder surgery *Am J Clin Pathol*. 1986 Oct;86(4):430-7.

BÖLÜM 19

TİFO

Çetin Kılınç

1. Giriş

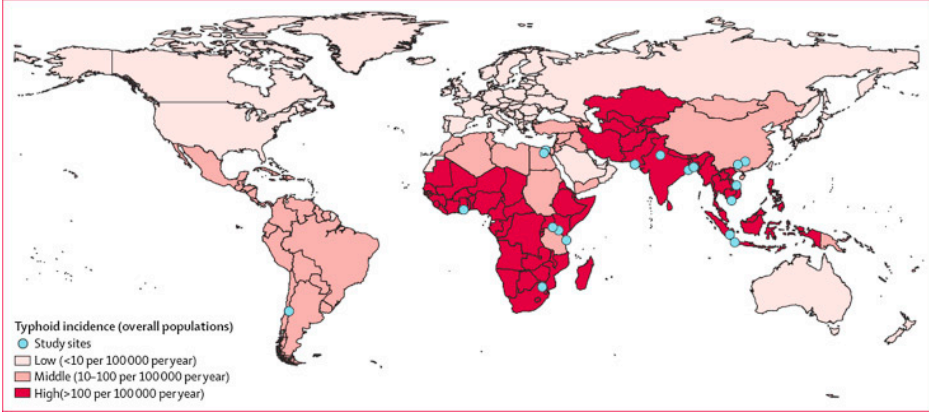
İlk kez 1884 yılında domuzlardan izole edilerek tanımlanan *Salmonella*, doğada yaygın olarak bulunan insan ve hayvanlarda kommensal olarak yaşayabilmekle beraber ciddi enfeksiyonlara da sebep olabilen bir bakteridir. Binlerce serotipi olan bu Gram negatif bakteri, *Enterobaktrales* ailesinden olup, kapsülsüz, sporsuz ve hareketlidir (Şekil 1).



Şekil 1: *Salmonella typhi* basili mikroskopi görüntüsü (1) .

S. typhi ve *S. paratyphi* serotipleri sadece insanda enfektif olmaları ile diğerlerinden ayrılır. *S. typhi*'nin sebep olduğu tifo gastrointestinal ve sistematik bulgular ile seyreden bir hastalık olup, hijyenin olarak sağlanmadığı insanların iç içe yaşadığı, tıbbi tedaviye ulaşmanın zor olduğu eski çağlarda çok büyük yıkımlara yol açmıştır, günümüze kadar birçok büyük endemiye sebep olup on binlerce insanın ölmesine yol açmıştır. Varlığının saptanıp uygun tedavilerin verildiği günümüzde bile yer yer endemilere neden olmaktadır. Hijyenik olmayan kontamine gıda ve sular aracılığı ile fekal oral yolla kolaylıkla bulaşıp ciddi

endemilere sebep oldukları için, altyapısı tam olarak oturmamış (kanalizasyon sistemi düzgün olmayan), yeterli beslenemeyen, tanı ve tedavinin sağlanacağı sağlık kurumlarına ulaşımın zor olduğu gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (2-4) (Şekil 2).



Şekil 2: Dünyada Tifo İnsidansı

Her yıl dünyada 200 bini ölümlle sonuçlanan 20 milyona yakın tifo vakası raporlanmaktadır. Baş ağrısı, düşmeyen ateş, karın ağrısı, lökopeni bakteriyemi gibi bir çok bulgu ile kendini gösteren ve tedavi edilmediği takdirde bir çok ölümcül komplikasyona sebep olabilen tifo ülkemizde de yaygın olarak görülmekte olup yaz aylarında bazı bölgelerde küçük çaplı salgınlara da neden olabilmektedir (5) .

Bazı insanlarda uzun yıllar konakçı olarak yaşayıp bu bireyleri potansiyel enfeksiyon kaynağı haline getirmesi ve immun suprese kişilerde mortalite ve morbiditede önemli artışlara sebep olması da bu hastalığın ciddiyetini gözler önüne sermektedir (6,7) .

2. Klinik

Hastalık genellikle dört haftalık periyottan oluşur, ilk haftada yüksek ateş, çember tarzında baş ağrısı kabızlık, döküntü, toksemi, ikinci haftada peyer plaklarının tutulumuna bağlı olarak gelişen diyare, kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar, üçüncü haftasında splenomegali, nötropeni, lökopeni, ensefalopati, intestinal hemoraji ve intestinal perforasyon gibi bulgu ve komplikasyonlar, dördüncü haftada ise ateşin düşmesi ve iyileşme sürecinin başlaması görülmektedir (3,8) .

Bakteriyemi sırasında çoklu organ tutulumu ve abse gelişimi gözlenebilir. Bu duruma sekonder olarak da ateş tekrardan yükselir ve klinik uzar. Yapılan kısa süreli antibiyotik tedavileri ve alta yatan şistomiyaz, kolelitiaz, ve nefrolitiaz gibi durumlar da taşıyıcılığa sebep olabilir (3) .

3. Bulaş

İnsanlara bulaş, taşıyıcı insanların gaitası ile kontamine olmuş sulardan, tavuk etinden, yumurtadan, salamdan, jambondan, sostan, kremadan, çiğ sebzelerden ve midye gibi kabuklu deniz ürünlerinden olur. Oral yol ile tüketilen bu gıdalarda olan basiller ince bağırsaktaki makrofajlar aracılığı ile alınarak sitemik dolaşıma geçer ve hastalığa sebep olurlar. Mide asidinin düşük olması ve bakteriyel yükün fazlalığı hastalığın oluşma olasılığını artırır (3,5) .

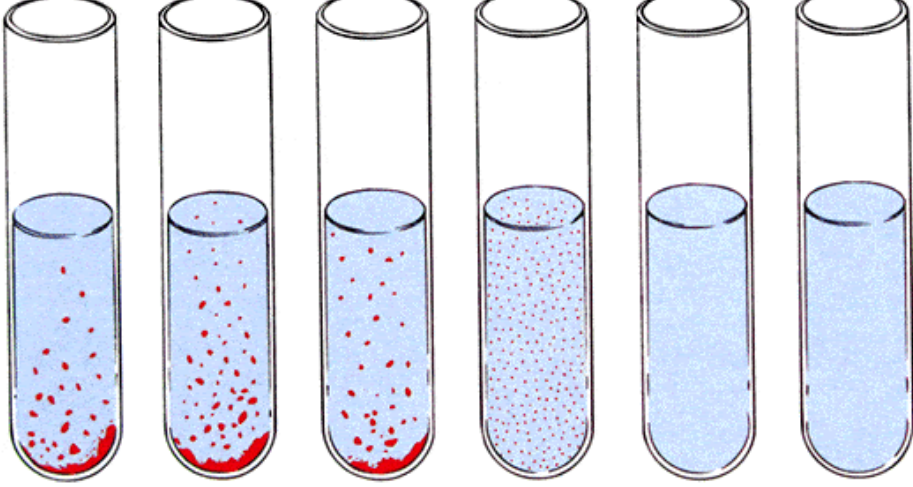
4. Laboratuvar Tanısı

Hastaların çoğunda laboratuvar bulgusu olarak karaciğer enzimlerinde artış, lökopeni, eritrosit sedimentasyon hızında artış, gaitada lökosit saptanırken, fizik muayene bulgularında yüksek ateş, rölatif bradikardi, splenomegali ve hepatomegali bulunabilir (3,5,9) .

Tifonun tanısı için fizik muayene bulguları, kişinin semptomları, hasta kanında saptanan biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler çok önemli olsa da kesin tanı için bunlar yetersizdir. *Campylobacter*, *Cryptosporodia*, *Cyclospora*, *Listeria*, *Shigella* , *Yersinia* ve *Vibrio* türleri gibi bir çok etkenin sebep olduğu enfeksiyonlar da benzer tablolara yol açabilmektedir. Tanı da kültür altın standarttır. Hastalığın kesin tanısı kan, kemik iliği, idrar ve dışkıdan *Salmonella typhi*'nin üretilmesi ile konmaktadır. Numunelerin besiyerlerine ekilmesinden sonra besiyerlerinde oluşan laktöz negatif koloniler mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirilerek tiplendirilir (3). Antibiyotik tedavisi başlamadan önce alınan kan kültürlerinden etkenin izole edilme oranı %73-97'e kadar çıkabilmekte iken tedavi alan hastalarda bu oranın %40'lara kadar düşebildiği gözlenmiştir. Hastalığın ileriki dönemlerinde etkenin kültürde saptanma oranının daha da düştüğü, kronik veya tekrarlayan vakalarda ise kemik iliği kültürlerinde etkenin izolasyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (10-12) .

Bir diğer tanı metodu ise bakterinin üzerinde bulunan lipoprotein yapısındaki O somatik antijeni ve protein yapısındaki kirpik antijeni olan H antijenlerine karşı oluşan antikorların serolojik olarak serumdaki titrelerinin saptanması ve hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesidir. Gruber Widal

testi olarak isimlendirilen bu testin spesivite ve sensitivitesi düşük olduğu için tanısal olarak yetersizdir. Bunlara rağmen basit pratik ve ucuz bir test olmasından dolayı gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla kullanılmaktadır (3,13,14) (Şekil 3).



Şekil 3: Gruber Widal Aglütinasyon Testi

5. Komplikasyonlar

Tifoda komplikasyonlar ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Hastalığın seyri boyunca %25-30 oranında komplikasyon ile karşılaşmaktadır. Ülkemizde ise bu oran %20 olarak saptanmıştır. Zamanında tedavinin başlanmadığı vakalarda komplikasyon görülme sıklığı çok daha fazla olmaktadır. Komplikasyonlar iyileşme sürecini uzatmakta olup mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Sıklıkla görülen komplikasyonlar bağırsak perforasyonu, menenjit, septik artrit, şok, intestinal hemoraji, toksik ensefalopati, toksik miyokardit, pnömoni, akut kolesistit, alt ekstremitte venlerinde tromboflebit, dalak absesi, interstisyel nefrit, osteomyelit, hepatik absedir. Bu komplikasyonlardan en sık görülenleri bağırsak komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlardan masif bağırsak kanamaları ölümcül seyredebilmektedir (5,11,15-18) .

Tedavide antibiyotiğin kullanılmadığı dönemlerde venöz tromboza rastlanırken, tedavide antibiyotiğin kullanılmaya başlanmasının ardından nadiren rastlanmıştır (19) . Siroz kolanjit, safra taşı gibi altta yatan bozukluğu olanlarda akut kolesistit tablosu ile çok daha sıklıkla karşılaşıldığı saptanmıştır (5) .

6. Risk Grupları ve Korunma Yolları

Tifonun en önemli bulaş kaynağı aktif hastalar ya da kronik taşıyıcılar tarafından kontamine edilmiş gıda ve sulardır. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle yaz mevsimlerinde sıklıkla görülen tifo, gelişmiş ülkelerde nadir vakalar olarak görülmektedir (11). Hastalık sonrasında semptomların kaybolmasından sonra beş haftaya kadar bakteri dışkı ve idrarda bulunabilir. İyileşme sonrası gaita ve idrarda bakteri bir yıldan daha uzun süre boyunca tespit edilirse bu durum kronik taşıyıcılık olarak adlandırılır (7).

Bunlardan dolayı tifonun kontrol altına alınabilmesi için hastanın gözetim altına alınarak uygun bir antibiyotik tedavisinin başlanması, suların ve besinlerin hijyenlerine dikkat edilmesi, hayvansal gıdaların uygun pişirilmesi, pastörize süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi, şehirlerde kanalizasyon sistemlerine önem verilmesi, halk sağlığı kurumlarının portör taramalarına önem vermesi, sağlıklı beslenme ve endemik ülkelere seyahat öncesi aşılama gibi hususlara dikkat edilmelidir (3,20,21).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre geçmişte sıklıkla karşılaşılan tifo vakalarında alınan önlemlerin neticesinde önemli düşüşler olduğu gözlenmiştir (22).

7. Tedavi

Tedavide ana unsuru antibiyotik kullanımı oluşturmaktadır. İlk başlarda ampisilin, kloramfenikol ve trimetropim sülfametaksazol tedavide ana unsurken, zamanla artan antibiyotik direnci ve tespit edilen yan etkilerden dolayı günümüzde ofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolon gurubu antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır. Hamileler ve çocuklarda ise azitromisin ve seftriakson kullanımı tavsiye edilmektedir. Taşıyıcılığın ortadan kaldırılması için yüksek doz ampisilin kullanılmasını tavsiye eden çalışmalar da mevcuttur (13,23-25).

KAYNAKLAR

1. Typhoid-fever-salmonella-typhi <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/> (Son erişim tarihi: 1 Aralık 2022)
2. Laura Saporito Claudia Colomba Lucina Titone Typhoid Fever International Encyclopedia of Public Health (Second Edition); 2017: 277-283
3. K Kurt H, Gündes S, Geyik MF, Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul; 2013: 313-16

4. Kanj SS, Kanafani ZA, Shehab M, Sidani N, Baban T, Baltajian K, ve ark. Epidemiology, clinical manifestations, and molecular typing of salmonella typhi isolated from patients with typhoid fever in Lebanon. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2015;5:159-65.

5. Topçu AW, Özbakkaloğlu B. Tifo. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyo-lojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2008: 909-21.

6. Levine WC, Buehler JW, Bean NH, Tauxe RV. Epidemiology of nontyphoidal salmonella bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. *J Infect Dis*. 1991;164:81-87.

7. Erdem B. *Salmonella* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008;2152-2163.

8. Buzgan T, Evirgen Ö. Tifoda Komplikasyonlar. *Flora*. 2004;9(4):274-81.

9. Cabello A, Bayona JF, Fernandez-Roblas R, Fernandez-Guerrero M, Ramos JM, de Gorgolas M. Enteric fever in Mad-rid. A review of the last 30 years. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 313-5.

10. Bilici A, Çabalak M, Denk A, Demirdağ K. Kan Kültürlerinde *Salmonella typhi* Üremesi Olan Tifo Olgularının İrdelenmesi. *Fırat Tıp Derg/ Fırat Med J*. 2014;19(1):22-4.

11. Hornick RB. Typhoid fever. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. *Infectious Diseases: A Modern Treatise of Infectious Processes*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1994; 747-53.

12. Miller SI, Hohman EL, Pegues DA. *Salmonella* (including *Salmonella typhi*). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2013-33.

13. Ajibola O, Mshelia MB, Gulumbe BH, Eze AA. Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: A Clog in the Wheel of Progress. *Medicina*. 2018;54(2):23.

14. Widal-test-introduction-principle-procedure-result-interpretation-applications-and-limitations <https://www.onlinebiologynotes.com/> // (Son erişim tarihi: 2 Aralık 2022)

15. Mermin JH, Townnes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994. *Arch Int Med*. 1998;58: 633-8.

16. Khan M, Coovadia Y, Sturm A. Typhoid Fever Complicated by Acute Renal Failure and Hepatitis: Case Reports and Review. *American Journal of Gastroenterology* 1998;93: 1001-3.
17. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Eng J Med*. 2002; 347: 1770-82.
18. Baran Aİ, Binici İ, Demir C ve ark. Tifo: 21 olgunun değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2011; 18: 36-40.
19. Ghosh JB, Samanta S. Venous Thrombosis in Enteric Fever. *Indian Pediatrics* 1994;31(2):230.
20. İmmunization/diseases/typhoid/en/ <https://www.who.int/> (Son erişim tarihi: 28 Mayıs 2020).
21. Tifo <https://www.hssgm.gov.tr/> (Son erişim tarihi: 30 Mayıs 2020).
22. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) Salmonella Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik Tanısı. TC Sağlık Bakanlığı, Ankara; 2015.
23. Trujillo IZ, Quiroz C, Gutierrez MA, Arias J, Renteria M. Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 334-41.
24. Göktaş P, Coşkun D, Karaağaçhoğlu F ve ark. Tifo tedavisinde kloramfenikol ve siprofloksasin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Klimik Derg* 1999; 12: 27-31.
25. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD004530

BÖLÜM 20

LERİCHE SENDROMU SEMPTOM TANI VE TEDAVİ

Engin Hatem

1. Giriş

Leriche sendromu, sıklıkla distal abdominal aorta, iliak arterler ve femoropopliteal damarları etkileyen aterosklerotik okluziv bir hastalıktır. Bilateral ana iliak arterlerde bifurkasyon seviyesinde ya da infrarenal aortada stenozla tanımlanmaktadır. İlk kez 1923 yılında Fransız cerrah Rene Leriche tarafından tanımlanmıştır (1).

Ateroskleroz zemininde oluşan periferik arter obstrüksiyonunun yerleşim ve genişliğine bağlı olarak klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Klinik triadında tipik olarak intermitan kladikasyon, femoral nabızların palpe edilememesi ve erkeklerde impotans görülmektedir (1). Alt ekstremitelere giden arteriyel kan akımının azalmasına bağlı, kas yapıları ve sinirler etkilenmektedir. İskeminin derecesine bağlı ağrı, ekstremitelerde ülserasyon, solukluk, renk değişikliği meydana gelebilmektedir. Periferik arter hastalıklarının uygun tanı yöntemleri ile erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi morbidite ve mortaliteyi önlemesi açısından önem arz etmektedir.

2. Etiyoloji-Patofizyoloji

Etiyolojide yer alan risk faktörleri koroner aterosklerozla benzerdir. Sigara, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, homosistein yüksekliği rol oynamaktadır. Hastalık gelişiminde cinsiyet, yaş, aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörlerindedir.

Ateroskleroz yaygın olarak görünen bu sendromda koroner arter hastalığı sık görülen bir komorbidedir (2). Patofizyolojide endotelial hasar sonrası tromboz meydana gelmektedir. Endotelial hasar, endotel düz kas hücresi ve makrofajlar içerisinde oluşmuş olan lipid birikimine karşı inflamatuvar yanıtın gelişmesine neden olarak arteriyel lümeni tıkayan plak yapısının oluşmasıyla sonuçlanır (3).

3. Tipleri

Aortailiak oklüzyon; anatomik yerleşime ya da darlığın şekli ve yayılımına göre sınıflandırılabilir (4).

Anatomik yerleşime göre sınıflandırmada 3 tip mevcuttur.

Tip I: İnfrarenal abdominal aorta ve common iliak arterler

Tip II: İnfrarenal abdominal aorta, common iliak arterler ve femoral bifurkasyon

Tip III: İnfrarenal abdominal aorta, common iliak arterler, femoral bifurkasyon, popliteal ya da tibial arterler

TransAtlantic Inter-Society Consensus II (TASC II) sınıflamasına göre 4 tip lezyon tanımlanmıştır (5). Bu sınıflama ise hastalığı; lezyonun şekli, dağılımı ve şiddetine göre tanımlanmıştır.

Tip A: Common iliak arterin unilateral ya da bilateral stenozu

Eksternal iliak arterin unilateral ya da bilateral kısa stenozu (<3 cm)

Tip B: İnfrarenal aortanın kısa stenozu (< 3cm)

Unilateral common iliak arter oklüzyonu

Eksternal iliak arter içerisinde, femoral artere uzanmayan 3-10 cm uzunluğunda tek ya da multiple stenoz

Femoral arter ya da internal iliak arter başlangıcında olmayan tek taraflı eksternal iliak arter oklüzyonu

Tip C: Bilateral common iliak arter oklüzyonu

Femoral artere uzanmayan 3-10 cm bilateral eksternal iliak arter stenozu

Femoral artere uzanan unilateral eksternal iliak arter stenozu

İnternal iliak ve/ veya femoral arter başlangıcı içeren unilateral eksternal iliak arter stenozu

İnternal iliak ve/ veya femoral arter başlangıcı içeren ya da içermeyen yoğun kalsifiye unilateral eksternal iliak arter oklüzyonu

Tip D: İnfrarenal aortoiliak oklüzyon

Tedavi gerektiren aorta ve her iki iliak arteri etkileyen yaygın lezyon

Unilateral common iliak arter, eksternal iliak arter ve femoral arteri içeren yaygın, multiple stenoz

Common iliak arter ve eksternal iliak arterin her ikisinin de unilateral oklüzyonu

Eksternal iliak arterin bilateral oklüzyonu

Tedavi gerektiren beraberinde abdominal aorta anevrizması ve endogreft yerleştirilmesi yapılamayan açık aort ya da iliak cerrahi gerektiren iliak stenoz

4. Semptom ve Tanı

Periferik arter hastalığı asemptomatik olabilmekle beraber atipik semptomlarla da görülebilmektedir. Bu açıdan tanının atlanması veya gecikmesi olasıdır ki bu nedenle gerçekte olduğundan daha düşük bir prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir (6).

Fizik muayenede ekstremitte inspeksiyonu ayrıntılı yapılmalıdır. Cilt ısısı, rengi, ülserasyon ya da gangren oluşumuna bakılmalıdır. Periferik nabız kontrolüyle beraber, yatakbaşı Ankle-brachial indeks (ABI) değerlendirilmelidir. Nörolojik değerlendirme, motor ve duyu muayenesini içermelidir.

Periferik arter hastalığına yönelik özel laboratuvar testleri bulunmamakla beraber, eşlik eden durumlara ve risk faktörlerine yönelik tam kan sayımı, lipid paneli, C Reaktif Protein (CRP), hemogram, lipoprotein A, koagülasyon parametre değerlerine bakılmalıdır.

Tanıda Ankle- brachial index (ABI); noninvaziv, ucuz, güvenilir ve aynı zamanda alt ekstremitte perfüzyonunu gösteren bir metottur. Doppler probu ile ölçülen bilek sistolik basıncının kol sistolik basıncına oranlanmasıyla elde edilir (7). Atım hacim kaydı, devamlı dalga doppler ultrasonografisi, treadmill egzersiz testi; 6 dakikalık yürüme testi ve ABI değerlendirmesi olmadan, duplex ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi anjiografi, manyetik rezonans anjiografi, kontrast anjiografi kullanılmaktadır (8).

Ayrırcı tanıda detaylı bir anamnez ve fizik muayeneden sonra diğer vasküler patolojiler, ağrı, nörojenik kladikasyon, arteriyel kaynaklı olmayan ekstremitte ağrısı ve ülserasyon yapabilecek durumlar akla gelmelidir. Morbidite ve mortalite açısından tedavi kararı, ayrırcı tanı yapıldıktan sonra hızlıca verilmelidir.

Amerikan Kardiyoloji derneğinin 2005 kılavuzunda periferik arter hastalığına sahip, 50 yaş üzeri hastaların %20-50'si asemptomatik, %40-50'si atipik bacak ağrısı, %10-35'inde klasik kladikasyon, %1-2 kadarında ekstremitte kaybı görülmektedir. Asemptomatik hastalarda nabız alınamayan, 70 yaş üzeri ya da 50-69 yaş aralığında diyabet veya sigara öyküsü varlığında bilek-kol indeksi (ABI) ölçümü yapılmalıdır. ABI 0.9'un altında olması periferik arter hastalığı açısından tanı koydurucudur. 0.9-1.3 arasında egzersiz testi yapılmalı, egzersiz sonrası ABI %20 ve üzeri düşüş olması ileri tetkik gerektirmektedir. Egzersiz sonrası ABI' de değişim olmaması ya da indeksin yükselmesi normal kabul edilmektedir. İndeksin 1.3 üzerinde olması durumunda vasküler patolojiler gözden geçirilerek periferik arter hastalığı açısından ileri görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır (6).

Periferik arter hastalığının yerleşimi ve ciddiyetini belirlemek açısından ABI indeksi ve egzersiz testinden sonra vasküler görüntüleme yapılabilir. Duplex ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi, gereklilik halinde altın standart kabul edilen kontrastlı arteriyografiye başvurulabilir(6). Ayırıcı tanıda arteriyel obstrüksiyon yapan diğer nedenlerden aort anevrizması, arteriyel yaralanma, arteritler, ateroembolizm, tromboembolizm, Buerger hastalığı gibi majör nedenler olarak gözden geçirilmelidir. Aortoiliak nedenler arasında retroperitoneal fibrozis, radyasyon fibrozisi, tümörler, fibromuskuler displazi, iliak endofibrozis, psödoksantom elasticum, poplietal tuzak ve arteriyel mukoid dejeneratif hastalık olan adventisyal kistik hastalık akla gelmelidir. Ekstemite ağrısı yapan arteriyel kökenli olmayan nörojenik ve müsküler durumlar ağrının karakteri, yerleşimi, egzersiz ve dinlenmeyle olan ilişkisine bağlı değerlendirilmez. Lomber disk hernisi, spinal stenoz, tümörler, nöropati yapabilecek durumlar (diyabet, alkol tüketimi), osteoartrit, baker kisti, kronik venöz yetmezlik periferik arter hastalığı ile sık karışabilen durumlardır.

6. Tedavi

Periferik arter hastalığı asemptomatik olabileceği gibi intermitan kladikasyon ile başlayan ve kritik bacak iskemine kadar gidebilen bir durumdur. Bu sebeple hastanın durumuna göre tedavi seçimiindeki asıl amaç fonksiyonel kapasiteyi artırmak ve aterosklerotik hastalığı kontrol altında tutmaktır. Kardiyovasküler riski azaltmak, yürüme kapasitesini arttırmak adına farmakolojik tedavi ya da egzersiz önerileri ile konservatif yaklaşımın yanı sıra açık veya kapalı endovasküler girişimler de tedavi modalitesine dahil edilebilmektedir. Endovasküler girişim ile balon veya stent uygulaması yapılabilmektedir (9-11). Cerrahi revaskülarizasyonda ise obstrüksiyona neden olan aterosklerotik plak alınabilir ya da obstrüksiyonun cerrahi olarak bypass edilmesi tercih edilebilir. Açık cerrahi operasyon beraberinde endovasküler girişimin yapıldığı hibrid yaklaşımda kompleks lezyonlara, geniş oklüzyonlara müdahale edilebilmektedir. Revaskülarizasyon işleminde infrarenal aorta, aorta-iliak segment veya ana iliak arter ile eksternal iliak arterlere, infrainguinal revaskülarizasyonda ise ana femoral arter ya da femoropopliteal artere girişim yapılmaktadır. Tedavi sonrası başarısızlık neticesinde restenoz, reoklüzyon meydana gelebileceği gibi uzuv kaybına yol açabilecek iskeminin progresyonu görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leriche R, Morel A. The Syndrome of Thrombotic Obliteration of the Aortic Bifurcation. *Ann Surg* 1948; 127(2): 193– 206.
2. Diehm, C., Schuster, A., Allenberg, J. R., Darius, H., Haberl, R., Lange, S., ... & Trampisch, H. J. (2004). High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 172(1), 95-105.
3. Norgren, L. (2007). Fowkes FGR on behalf of the TASC II working group. *J Vasc Surg, S*, 45(1), S5A-67A.
4. Wooten, C., Hayat, M., du Plessis, M., Cesmebasi, A., Koesterer, M., Daly, K. P., ... & Loukas, M. (2014). Anatomical significance in aortoiliac occlusive disease. *Clinical Anatomy*, 27(8), 1264-1274.
5. Tsetis D, Uberoi R. Quality Improvement Guidelines for Endovascular Treatment of Iliac Artery Occlusive Disease. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2007; 31(2): 238-245
6. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:109-21.
7. de Groote, P., Millaire, A., Racadot, A., Decoulx, E., & Ducloux, G. (1995). Plasma levels of endothelin-1 at rest and after exercise in patients with moderate congestive heart failure. *International journal of cardiology*, 51(3), 267-272
8. Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Curtis, L. H., ... & Shen, W. K. (2013). Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 accf/aha guideline recommendations) a report of the american college of cardiology foundation/ american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 127(13), 1425-1443.
9. Conte, M. S., Pomposelli, F. B., Clair, D. G., Geraghty, P. J., McKinsey, J. F., Mills, J. L., ... & Sidawy, A. N. (2015). Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of vascular surgery*, 61(3), 2S-41S.
10. Setacci, C., De Donato, G., Teraa, M., Moll, F. L., Ricco, J. B., Becker, F., ... & Apelqvist, J. (2011). Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42, S43-S59.

11. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohner, T., ... & Desormais, I. (2017). 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 75(11), 1065-1160