

CERRAHI TIP BİLİMLERİNDE

Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri

CERRAHI TIP BİLİMLERİNDE Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri



Editörler

Dr. Ercan Kurt

Dr. Öğr. Üyesi. Hüseyin Kafadar





ISBN: 978-2-38236-058-3



9 782382 360583



LIVRE DE LYON

-  livredelyon.com
-  [livredelyon](https://twitter.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.instagram.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.linkedin.com/company/livredelyon)

Sağlık Bilimleri



LIVRE DE LYON

Lyon 2020

CERRAHİ TIP BİLİMLERİNDE

Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Editörler

Dr. Ercan Kurt

Dr. Öğr. Üyesi. Hüseyin Kafadar



LIVRE DE LYON

Lyon 2020

Editör/Editor • Dr. Ercan Kurt



0000-0003-2595-0873

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kafadar



0000-0002-6844-7517


Kapak Tasarımı/Cover Design • Aruull Raja

Birinci Baskı/First Published • Aralık/December 2020, Lyon

ISBN: 978-2-38236-058-3

© **copyright**

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 the publisher's permission.

The chapters in this book have been checked for plagiarism by  intihal.net

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖN SÖZ

Değerli Bilim İnsanları,

Canlılar için en değerli hazine “sağlık”tır.

2019 yılının başından itibaren tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemi süreci, insan sağlığını olumsuz etkilemeye devam etmektedir. Sağlık çalışanları bu süreçte kendi sağlığını tehlikeye atarak toplum sağlığını korumaya çalışmaktadır. Hayatımızın her alanında, spordan ticarete, ekonomiden eğitime kadar kısıtlamanın olduğu bu dönemde, bilime katkı sunarak bu değerli çalışmaların insanlığın yararına sunulması, kitabın önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Bu süreçte “**Sağlık Çalışanları**” özveriyle yürüttüğü görev alkışlamaya değer, hayranlık uyandıran bir hizmettir. Her dönemde olduğu gibi sağlık hizmeti sunumu, bu dönemde de önemini katlayarak artırmıştır ve bunu tüm dünyaya göstermiştir.

Sağlık alanında sunulan hizmetlerin tamamı çok kıymetlidir. Ancak cerrahi bilimlerle ilgili bu güzel çalışmaların bir araya getirilerek kitap halinde yayınlanması bilgiye ulaşımında bilim camiasına ve okurlara kolaylık sağlayacaktır şüphesiz.

“Cerrahi Tıp Bilimleri’nde Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri” başlıklı kitabımızı siz değerli bilim insanları ve okurlarımıza sunmanın gururunu yaşıyoruz.

Başta tüm yazarlar olmak üzere, görevini özveri ile yerine getiren sayın hakemlerimize ve yayın koordinatörlerine teşekkürü bir borç biliriz.

Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Kafadar ve Dr. Ercan Kurt

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
HAKEM KURULU.....	V
Bölüm I	C. Güven
KRONİK VENÖZ YETMEZLİK VE VARİS TEDAVİSİNDE GELENEKSEL VE GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	1
Bölüm II	E. Kurt & F.Çelenk
ÇOCUKLARDA KRONİK OTİTİS MEDIA İÇİN SOSYODEMOGRAFİK, SOSYOEKONOMİK VE KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	17
Bölüm III	H. Bölükbaşı
PRİMER HİPERPARATROİDİZM.....	27
Bölüm IV	M. A.Akay
MECKEL DİVERTİKÜLÜ.....	39
Bölüm V	M. A.Akay
NADİR BİR VAKA; APANDİSİT VE TORSİYONE MECKEL DİVERTİKÜLÜ BİRLİKTELİĞİ.....	49
Bölüm VI	N. Bilici
FARMAKOLOJİK İNHALER HEDEFLEME İNHALER FARMASÖTİK İNOVASYONLARIN FARMAKOTERAPİYE KATKISI AZİTROMİSİN, KLARİTROMİSİN VE DİĞERLERİ.....	53

HAKEM KURULU

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Demir, Karabük Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Doğukan, Adıyaman Üniversitesi

Dr. Ufuk Şenel, Sağlık Bakanlığı


BÖLÜM I

KRONİK VENÖZ YETMEZLİK VE VARİS TEDAVİSİNDE GELENEKSEL VE GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

*Traditional and Current Methods Inchronic Venous Insufficiency and
Varicose Treatment*

Cengiz Güven

(Dr. Öğr. Üyesi)Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

 ORCID 0000-0001-9693-434X

1. GİRİŞ

Tanım

Varis özellikle alt extremiteler için kullanılan bir terimdir ve venlerdeki geri dönüşümsüz genişlemeleri tanımlar. Genellikle venlerdeki valvüler yetmezlik ve ven duvarındaki elastikiyet kaybı sonucu oluşur. Valvüler yetmezlik kanın venlerde retrograt akımına, göllenmesine ve basınç artışına neden olur. Bu da zaman içinde venlerde genişleme ve pake oluşumu ile karakterize gözle görünür bir klinik duruma sebep olur (1).

Etyoloji

İleri yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı, ikiden fazla gebelik, aile öyküsü, sigara, travma, arteriyo-venöz malformasyonlar, geçirilmiş venöz tromboemboli risk faktörleri arasında sayılır (2).

Prevalans

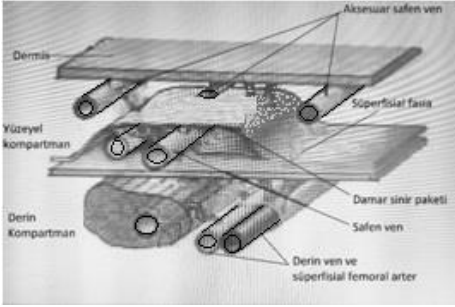
Prevalansı çalışılan popülasyona bağlı değişmekle birlikte toplumun yaklaşık %50'sini etkiler. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerde %2-56, kadınlar arasında %1-72 arasında değişmektedir. Etkisinin zayıf olması ve klinik prezentasyonunun eksik tanınması sebebiyle sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından çoğu kez göz ardı edilir (3-5). Varisin ileri evrelerinde oluşan venöz ülserler dünya nüfusunun yaklaşık %1-2'sini etkiler ve uzun süreli klinik ve ekonomik etkileri vardır (6).

Fizyopatoloji

Temel fizyopatoloji, venöz valvuler yetmezlik ve kas pompası disfonksiyonu sonucu gelişen reflü ve/veya venöz akış yolundaki tıkanıklık nedeniyle oluşan venöz hipertansiyondur (7). Arteriyel sistemde kalbin pompa görevi ile hareket eden kan venöz sistemde bu görevi kas pompası almıştır. Özellikle soleal sinüslerde olan venöz kan deposu kas pompasının en önemli kısmını oluşturur. Ayakta hareketsiz duran bir insanda ayak bileğindeki venöz basınç yaklaşık 80-120 mm/Hg değerindedir. Hareketle, valv yetmezliği olmayan ve yeterli kas pompası

sağlayan şahıslarda bu değer yaklaşık 30 mm/Hg'a düşer. Ancak venöz yetmezlik var ise bu basınç düşmesi sağlanamaz. Özellikle derin ve yüzeysel sistem arasındaki perforan venlerde de yetmezlik var ise, bu basınç yüzeysel venöz sisteme ve derideki mikrosirkülasyona iletilir (8). Sonuç olarak bu durum; venöz hipertansiyon, telenjektazi ve venöz ülser kadar giden geniş bir klinik prezentasyon şeklinde karşımıza çıkar.

Alt Ekstremité Venöz Anatomisi



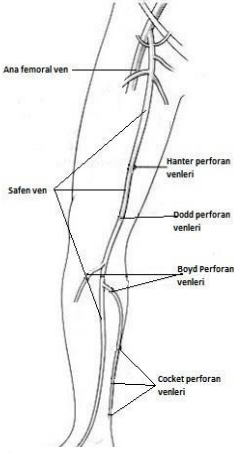
Resim 1: Yüzeysel ve derin kompartman ve vasküler ilişkileri

Yüzeysel venler derin fascia üzerinde subkutan dokunun içinde yer alır. Derin venler arterlere eşlik eder ve onlarla aynı ismi alır. Perforan venler ise derin fasyayı delerek yüzeysel ve derin sistemi birbirine bağlar (9, 10). Yüzeysel venöz sistemin, aynı zamanda vücudun en uzun veni büyük safen ven (vena saphena magna)'dır. Ayak sırtındaki venöz arkın medialinden başlar, medial malleolün anteriorundan bacağa ulaşır (Resim 2). Tibia medialinden yukarı yükselerek inguinal bölgede inguinal ligamentin 2-4 m distalinde ana femoral vene dökülür.

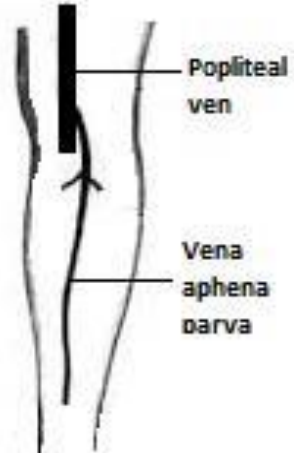
Venöz yetmezlik ve varis tedavisini anlamak için anatomi ve varyasyonlarını bilmek gerekir. 2001-2005 yılları arasında Uluslararası Disiplinlerarası Komiteye göre alt ekstremité venöz sistemi derin venöz sistem, yüzeysel venöz sistem ve bu iki sistemi birbirine bağlayan perforan venöz sistemden oluşur (Resim 1).

Yüzeysel venler derin fascia

Küçük safen ven (vena saphena parva) ayak sırtında lateralden



Resim 2: Vena saphena magna ve perforan venler

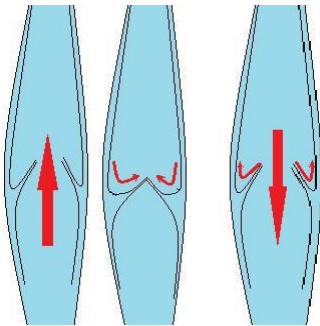


Resim 3: Vena saphena parva

başlar. lateral malleolün posterolateralinden yukarı çıkarak çoğunlukla popliteal vene dökülür (%60). Küçük safen ven bazen büyük safen vene (%20), bazen de ana femoral vene dökülür (%20) (Resim 3). Derin venler arterlere eşlik ederler ve onlarla aynı ismi alırlar. Derin venöz sistem; iliak ven, ana femoral ven, femoral ven, derin femoral ven, popliteal ven, peroneal ven ve tibial ven olarak 7 ana başlıkta incelenir (11).

Venöz Kapaklar

Venöz istemdeki en önemli unsurlardan biridir. Görevleri kanın tek yönde akışını sağlamak ve retrograd akımı önlemektir. Biküspit yapıdadırlar (Resim 4). Venöz kan akışı yüzeysel venlerden derin venlere doğrudur. Ancak ayak sırtındaki venlerde durum tam tersidir. yani venöz akım yönü derin venlerden yüzeysel venlere doğrudur. Variköz venler genellikle yüzeysel ve derin venöz sistemdeki kapak yetmezliğinden oluşur. İnfior vena cava, common iliyak ven ve internal iliyak vendede kapak bulunmaz.



Resim 4: Venöz kapakçıklar ve çalışma mekanizmaları

Eksternal iliyak ven, ana femoral ven, süperfisiyal femoral ven ve popliteal vendede genellikle 1 tane kapak bulunur. Büyük safen vendede 9-24 adet, küçük safen vendede ise 4-13 adet kapak bulunur (12).

Kronik venöz yetmezliğinde sınıflama: En son revize edilen ve en sık kullanılan sınıflama CEAP (Klinik, Etyolojik, Anatomik ve Patofizyolojik) sınıflamasıdır (13).

CEAP klinik sınıflama

C₀: görülür veya palpe edilebilir bir venöz patoloji yoktur

C₁: retiküler veya telenjektazik venlerle karakterizedir (Resim 5-6)

C₂: varüköz venler vardır (Resim 7)

C₃: ödem mevcuttur

C₄: atrofik ekstremiteler veya lipodermatosklerozis vardır.

C₅: iyileşmiş venöz ülser vardır

C₆: aktif venöz ülser vardır

S: semptomatik varisler; huzursuz bacaklar, ağrı, ağırlık hissi, gerginlik

A: asemptomatik



Resim 5: Telenjektazik varis

CEAP etyolojik sınıflama

Ec: konjenital varis

Ep: primer varis

Es: sekonder (posttromboflebitik)

En: nedeni bilinmeyen

CEAP anatomik sınıflama

As: yüzeysel venler

Ap: perforan venler

Ad: derin venler

An: venöz konum tanımlanamayan



Resim 6: Retiküler varis

CEAP patofizyolojik sınıflama

Pr: reflü mevcut

Po: obstrüksiyon vardır

Pr-o: reflü ve obstrüksiyon vardır

Pn: tanımlanabilir venöz patoloji yoktur

Pratik uygulamada daha çok CEAP Klinik sınıflama kullanılır



Resim 7: Trunkal varis

2. Klinik Bulgular

Varis hastalarının çoğu asemptomatiktir. Genellikle başka bir hastalığa ait bulgu olabilme kaygısı veya özellikle bayanlar olmak üzere

kozmetik kaygı nedeniyle hekime başvurur. En sık semptom ağrıdır. Sabah olmayan, akşama doğru giderek artan ağrı tipiktir. Ağırılık, gerginlik, ödem, kaşıntı yanma hissi diğer semptomlardır. Ayakta durmakla semptomlar artar. Ağrı ayakta durmakla arter, ilgili ekstremitte elevasyonu ile azalır. İleri evrelerde özellikle ayak bileği çevresinde artan renk değişikliği (hiperpigmentasyon) ve venöz ülserler gelişir.

3. Tanı

Genellikle fizik muayene yeterlidir. Abbulatuar venöz basınç ölçümleri, duplex ultrasonografi (USG), renkli doppler USG, assendan-dessendan venografi, özellikle perforan ven yetmezliği ve obstrüksiyonun tanısı için MR (magnetik rezonans) venografi ve abdominal kitle tanısı amacıyla batin USG ve BT (bilgisayarlı tomografi) tanı amacıyla kullanılan testlerdir.

4. Tedavi

KVY te tedavide amaç; semptomların giderilmesi, kapak fonksiyonlarının yeniden kazandırılması, trombozun ve kan akış patolojilerinin önlenmesi ve ülserlerin iyileştirilmesidir. Tedavi üç başlık altında toplanır;

*Konservatif tedavi

*Medikal tedavi

*Cerrahi (geleneksel veya minimal invaziv) tedavi

4.1. Konservatif Tedavi

Hastalığın seyrini yavaşlatma ve semptomları azaltmaya dayanır. Yaşam tarzı değişikliği, uygun spor tercihi, uygun kıyafet seçimi ve kompresyon desteği hastalığın seyrini yavaşlatarak semptomları azaltır. Uygun egzersizler, özellikle düzenli yürüyüş, kas pompasını çalıştırarak intermittant kompresyon ile kanın yukarı doğru hareketlenmesini sağlar. Gün içerisinde 3-4 kez 30'ar dakikalık elevasyon venöz dönüşü artırarak semptomları hafifletebilir. Yine vazokonstrüksiyon ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı soğuk uygulama veya soğuk duş alma ve parmak topuk hareketi gibi anti-staz egzersizler şikâyetlerde azalma sağlar. Tavsiye edilen sporlar, ritmik yürüyüş ve yüzme gibi sporlardır. Tenis, top oyunları ve ağırılık kaldırma gibi sporlar karın içi basıncını artırmak, bacak venlerindeki kanda ani dalgalanmalara sebep olduğundan tavsiye edilmez (13). Elastik bandaj veya kompresyon çorapları ven üzerine baskı ile çapını küçültür. Valv yaprakçıklarını birbirine yaklaştırır. Kan akımını yüzeyden derine akmasını sağlar, venöz basıncını düşürür. Venöz pompa etkisini artırarak venöz göllenmeyi azaltır, yaşam kalitesini artırır (14, 15). Hastanın klinik durumuna göre çeşitli basınçlarda kompresyon çorapları

kullanılabilir. Ancak 10-20 mmHg basıçtaki çorap venöz yetmezlik tedavisi için yeterlidir (16).

4.2. Medikal tedavi

Antioksidan etki ile venöz yetmezliğin ödem ve semptomlarını azaltır. Venöz tonus ve lenfatik drenajı artırır ve antiinflamatuvar etki ile cilt oksijen parsiyel basıncını artırır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar şunlardır.

1-Doğal ürünler

- * Kumarin türevi (α -benzopirones)
- *Flavonoidler(γ -benzopyrones)
- *Saponinler(at kestanesi ve ruscus ekstreleri)

2-Sentetik ürünler

- *Kalsiyum dobesilat,
- *Naftazon
- *Benzaron
- *Pentoksifilin
- *Prostoglandin-E ve prostasiklin analogları

Konservatif ve medikal tedavi ödemi azaltarak mikrosirkülasyonu artırır ve semptomlarda rahatlama sağlarlar. Unutulmamalıdır ki varisleri ortadan kaldırmazlar. Kozmetik düzeltme ve progresyonu önlemezler. Bu ilaçlar beraber kullanıldıklarında kompresyon tedavisinin etkisini artırır (17, 18).

4.3. Cerrahi tedavi

Geleneksel cerrahi tedavi ve seçilmiş uygun hastalarda minimal invaziv tedavi seçenekleri mevcuttur.

Minimal invaziv yöntemler

Kronik venöz yetmezlik tedavisinde kullanılan iki ana ablasyon yöntemi bulunmaktadır

1-Endovenöz termal ablasyon yöntemleri (EVTA)

Teknik olarak uygulama yöntemleri birbirine benzer. En önemli avantajları minimal invaziv yöntemle herhangi bir cerrahi kesiye intiyaç duyulmaması, genel veya spinal anesteziye ihtiyaç duyulmadan tümesan anestezi ile uygulanabilmesidir. Yapılan meta analizlerde EVTA nin nüks oranları, klasik cerrahi tedaviye göre daha düşüktür (19). Günümüzde kullanılan 3 EVTA yöntemi bulunmaktadır.

- a) Endovenöz lazer ablasyon(EVLA)
- b) Radyofrekans ablasyon(RF)
- c) Endovenöz buhar ablasyon (EVSA)

2-Kimyasal endovenöz ablasyon yöntemleri

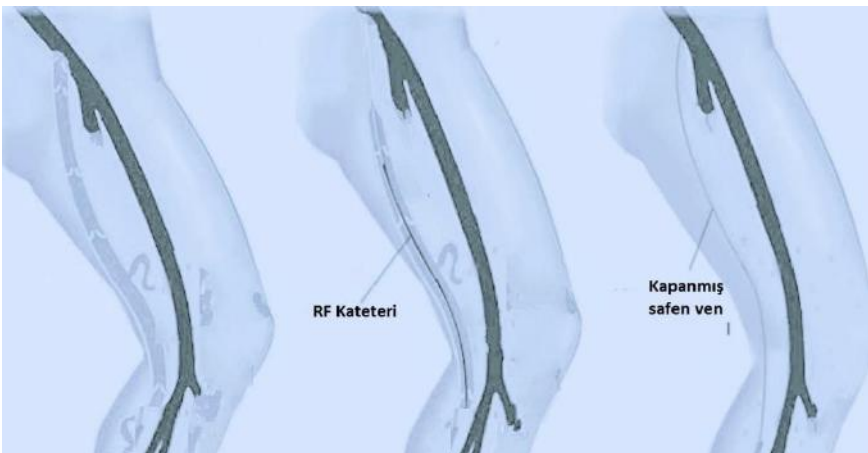
Isı ve tümesan anesteziye ihtiyaç duymayan non-termal ve non-tümesan yöntemlerdir.

- a) Köpük skleroterapi
- b) Mekano-kimyasal endovenöz ablasyon(MOCA)
- c) Glue ile endovenöz ablasyon

Endovenöz İşazer ablasyon (EVLA)

En sık kullanılan minimal invaziv yöntemlerden biridir. Birçok ülkede Standart cerrahi tedavi yöntemi olan yüksek ligasyon ve stripping tedavisinin yerini almıştır (20). Hızla gelişen bu tedavi yönteminde daha önceleri 810, 940, 980 nm dalga boylarında lazer kullanılırken hali hazırda 1064, 1320, 1470, 1500 ve 1940 nm dalga boyunda lazer kullanılabilir. Teorik olarak lazerin su absorpsiyonu ne kadar yüksek, gücü (W) ne kadar düşük ise, damar kapama özelliği o kadar güçlü, yan etkileri ise o kadar azdır (20, 21).

İşlem ameliyathane steril şartlarında uygulanır. Uygun boyama ve steril örtünmeyi takiben işlem yapılacak damarın etrafına tümesan anestezi uygulanır ve küçük doz sedasyon gerektirir. Tümesan anestezi de amaç çevre dokuları ısı etkisinden korumak, özellikle sinir hasarını önlemektir. Tümesan anestezi yapıldıktan sonra çoğunlukla diz altı safen venden 16-18 no anjiyo iğnesi ile girilir. Bu iğne içerisinden guide gönderilir. Lazer kateteri guide üzerinden femorosafenal bileşkenin 2 cm altına kadar gönderilir. Damar çapına göre kateter belli bir hızda çekilerek ve safen hattına kompresyon uygulanarak safen ven ablasyonu sağlanır (Resim 8) (21).



Resim 8: Endovenöz lazer /Radyofrekans ablasyon

Bazen bu işlem skleroterapi ile kombine edilir. Tüm prosedür yaklaşık 20-30'dk sürer ve hasta aynı gün taburcu edilir. Hastaların 2-4 hafta elastik kompresyon çoraplarını giymeleri tavsiye edilir. EVLA işlemi genellikle düşük komplikasyonlara sahiptir. Postoperatif ağrı, safen hattında ekimoz, parestezi, yüzeysel tromboflebit, sinir hasarı ve nadiren derin ven trombozu görülebileceği literatür taramasında kaydedilmiştir (22).

4.4. Radyofrekans ablasyon (RF)

Uygulama tekniği olarak EVLA ya benzer. Steril ameliyathane ortamında hasta hazırlandıktan sonra işlem yapılacak damarın etrafına tümesan anestezi uygulanır. İhtiyaç halinde düşük doz sedasyon uygulanabilir. USG rehberliğinde damar kanüle edilir. Sheath (kılıf) yerleştirilir. Kılıf içerisinden gönderilen yaklaşık 2,33 mm lik kateter femorosafenal bileşkenin 2 cm distaline kadar ilerletilir. Sistemin çalıştırılmasıyla radyofrekans akımı dairesel homojen matrix denaturasyonuna neden olur. Sonuç kullanılan markaya göre 85-120 °C lik ısılarla endotel harabiyeti ile safen venin ablasyonudur (Resim 8). Kullanılan kateterin ucundaki elektrotlar şemsiye tarzında damar duvarına temas halindedir. Ablasyon yapılırken USG rehberliğinde dışarıdan kompresyon uygulanması işlemin etkinliğini artırır. Kullanılan markaya göre değişmekle birlikte belirli zaman aralıklarında belirli cm uzunluktaki dafen ven ablasyonu sağlanır. İşlem sonrası aynı gün taburcu olan hastaların en az 2 hafta 20-30 mmHg'lık kompresyon çorabı giymeleri önerilir (23). 20 yılı aşkın bir zamandır yayınlanmış birçok vaka serisinde RF in varisli damarların tedavisinde başarı ile kullanılabileceği gösterilmiştir. Vaka serilerinde %83 ile %99,6'lık başarı oranları rapor edilmiştir. safen hattında kızarıklık, ağrı, geçici tromboflebit ve derin ven trombozu gibi yan etkileri vardır (24-29).

4.5. Buhar ablasyon (EVSA)

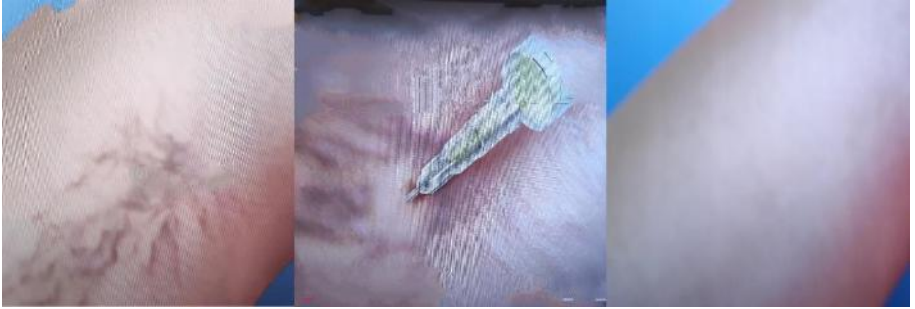
Mekanizması; maksimum 120°C ile venöz yapıda endotel hasarı oluşturarak damar ablasyonu sağlamaktır. Uygulama yöntemi EVLA ve RF e benzerlik gösterir. Perivenöz tümesan anestezi ile diz seviyesi veya üzerinden safen ven delinir. 1,2 mm çapındaki buhar kateteri vene yerleştirilen iğne içerisinden (kılıfa ihtiyaç duyulmadan) safenofemoral bileşkenin 2-3 cm distaline kadar ilerletilir. Sistem çalıştırıldıktan sonra kateter ucu küçük buhar kabarcıkları salgılar. Bu arada kateter geri çekilerek safen boylu boyunca ablate edilir. İşlemin ilk 4 cm sinde sistem buhar kabarcıkları birkaç cm ileriye atılabileceğinden USG eşliğinde kompresyon uygulanır.

En büyük avantajı tedavi edilecek damar için 2ml'lik steril suyun yeterli olması ve sabit 120 °C ile çalışabilmesidir. EVLA ve RF e göre nispeten ince olan kateter (1,2 mm), kılıf veya klavuz tele ihtiyaç

duyulmadan kolaylıkla uygulanabilir. Yapılan bir araştırmada bu yöntemin etkinlik ve güvenlik açısından varis tedavisinde uygulanabilir, etkili ve basit bir yöntem olduğunu göstermiştir (30).

4.6. Foam (köpük) skleroterapi

Son yıllarda yaygın kullanılan bir yöntemdir. Sklerozan madde özel bir enjektör ile veya üçlü musluk ile uygun oranda hava ile karıştırılarak bir köpük elde edilir. Bu köpük daha çok 1-4 mm çapındaki venlere uygulanır. Daha çok kozmetik amaçla kullanılan bir yöntemdir. Bu işlemde amaç ven içerisine sklerozan bir madde enjekte edilerek endotel hasarı oluşturmak ve venin fibrotik bir doku haline dönüştürmektir. Genellikle orta ve küçük çaptaki venler için kullanılsa da 4-8 mm arası çaptaki venlere de kullanılmıştır (31). Skleroterapiden sonra 48 saat kompresyon bandajı uygulanması ve 2-4 hafta kompresyon çorabı kullanılması tedavi etkinliğini artırır. Kaşıntı, migren atakları, mide bulantısı nadiren derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (31, 32). Herhangi bir cerrahi kesi gerektirmemesi, anesteziye ihtiyaç duyulmaması, cerrahi tedaviye göre daha az kozmetik problemler oluşması ve hospitalizasyon gerektirmemesi gibi avantajları vardır. Kozmetik sonuçları memnuniyet vericidir (Resim 9). Geçici skotom ve migren atakları, bazı hastalarda mikroemboli tespit edilmesi nedeniyle trunkal varislerde önermeyen yayınlar olmuştur (33).

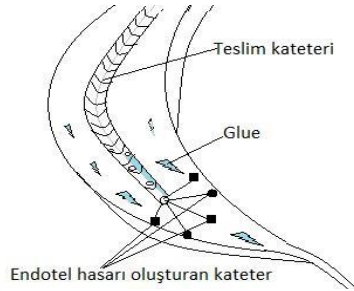


Resim 9: Skleroterapi ve kozmetik sonuç

4.7. Mekanokimyasal ablyasyon (MOCA)

Yüzeyel venöz yetmezlikte kullanılan non-termal non-tümesan ablyasyon yöntemidir. Bu yöntemde endovenöz ablyasyon ve USG eşliğinde köpük skleroterapinin dezavantajlarının giderilmesi amaçlanmıştır. Dönen bir tel ile endotel hasarı oluşturup aynı anda kateter yardımıyla sklerozan madde enjeksiyonu yapılması esasına dayanır (Resim 10).

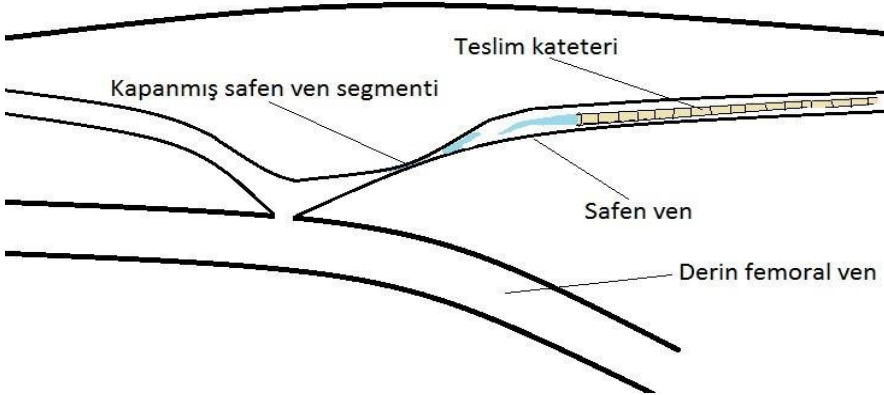
Ekimoz, kanama, tromboflebit, hiperpigmen-tasyon ve nadiren derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bir yıllık başarı oranları EVTA ile benzerlik gösterir. Ancak EVTA da görülen sinir hasarı MOCA da görülmez. Aynı zamanda işe dönüş ve günlük aktivitelere başlama zamanı daha kısadır (34).



Resim 10: Mekanokimyasal ablasyon

4.8. Glue ile endovenöz ablasyon

Yüzeysel venöz yetmezlikte kullanılan diğer bir non-termal non-tümesan ablasyon yöntemidir. Teknik olarak doku yapıştırıcısı siyanoakrilatin venöz yapının içine verilerek fibrozis oluşumu ile damar ablasyonu sağlanır (Resim 11). Damar diz üstü veya diz altı uygun seviyede ponksiyon edilir. Guide üzerinden kılavuz tel yerleştirilir. Teslim kateteri kılavuz tel üzerinden USG eşliğinde safeno-femoral bileşkenin 2-3 cm distaline kadar ilerletilir. Daha sonra safeno-femoral bileşkeden itibaren kompresyon uygulanarak kademeli olarak siyanoakrilat glu safen vene özel bir tabanca ile verilir. İşlem sonrası genellikle masada yapılan kontrolde safen venin kapandığı görülür. Komplikasyonları MOCA ile benzerlikler gösterir.



Resim 11: Glue ile safen ven ablasyonu

4.9. Geleneksel cerrahi tedavi

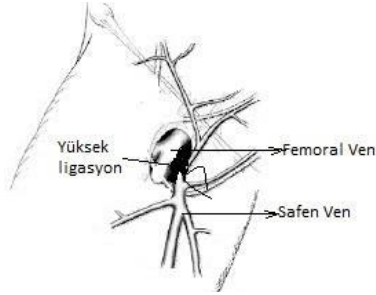
Geleneksel cerrahi tedavide amaç venöz hipertansiyona neden olan tüm variköz venlerin çıkartılması, ideal kozmetik sonuç elde edilmesi ve minimum komplikasyondur. Cerrahi seçenek hastadan hastaya değişir.

a) Yüksek ligasyon: Safenofemoral kaçağa bağlı venöz hipertansiyonda endikedir. Bu hastalarda genellikle venöz hipertansiyon vardır. Ancak variköz pakeler yoktur. Hasta da huzursuz bacak, ödem ve ağrıdan şikâyetçidir. Teknik safenofemoral bileşkeden safen venin dallarıyla ligasyonuna dayanır (şekil koy).Lokal anestezi ile yapılabilir. Buradaki en önemli püf noktası mümkün olduğu kadar safen venin derin femoral vene döküldüğü yerden ligasyonu ve güdük bırakılmamasıdır. Aksi taktirde güdük bölgesinde bırakılan safende meydana gelen staz derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilir (Resim 12).

Yüksek ligasyondaki en büyük avantaj intakt olan ve uygun çaptaki safen venin ileride baypass cerrahisi için greft olarak korunmasıdır.

b) Yüksek ligasyon +pake exisyonu: Yüksek ligasyona küçük kesilerle mini flebektominin eklenmesidir. Venöz hipertansiyon ve yaygın variköz pake durumlarında kullanılır. 11 no keskin uç bistüri ile pakelerin üzerinden açılan yaklaşık 2 mm lik kesilerden hook yardımıyla pakelere neden olan venler çıkartılarak ligatüre edilir. Spinal anestezi altında uygulanır.

c) Büyük safen venin yüksek ligasyonu ve komple strippingi: Spinal anestezi gerektirir. Safenofemoral bileşkeden safen ven güdük bırakılmadan dallarıyla birlikte ligatüre edilir ve trasekte edilir.



Resim 12: Safen yüksek ligasyon

Medial malleolün yaklaşık 10 cm proksimalinden veya diz altı yaklaşık 4 parmak distalinden safen ven bulunur. Ligatüre edilerek transekte edilir. Distal safen ven içerisinde ucunda safen ven çapına göre seçilen ve mermi veya zeytin denilen bir tel geçirilir ve proksimal safen venden çıkartılır. Distal kısmı safen vene bağlanır. İnguinal bölgeden stripper çekilerek safen ven dallarıyla çıkartılır. Perforan venlerdeki kanama için yaklaşık 10 dk safen ven hattına kompresyon uygulanır.

d) Segmental stripping+pake eksizyonu: Safenofemoral yetmezlik yok ise uygulanır. Patolojik safen ven strippingi yapılır. pakeler de miniflebektomi yöntemi ile ligatüre edilir.

e) Kısa safen ven stripping veya ligasyonu: vena saphena parva popliteal vene döküldüğü yerden ligatüre edilir. Gerekirse stripping uygulanabilir.

f) Perforan ven cerrahisi: Minimal invaziv yöntemlerin buluşu ile neredeyse tarihi değer kazanan ve önceleri perforan yetmezlikte kullanılan Linton ve endoskopik subfasiyal cerrahi teknikler mevcut idi. Ancak günümüzde USG rehberliğinde minimal invaziv yöntemler tercih edilmektedir.

g) Spesifik cerrahi teknikler: Venöz yetmezliğe neden olan kapaklara yönelik cerrahilerdir.

* **Kapak rekonstrüksiyonu:** İnternal veya eksternal valvuloplasti şeklinde yapılabilir

İnternal valvuloplastide koapte olmayan kapaklar uygun süturlarla askıya alınarak kapakların tekrar koapte olması sağlanır. Eksternal valvuloplastide ise kapak etrafına sarılan bir dakron felt ile kapağın tekrar koapte olması sağlanır (35).

***Ven kapak interpozisyonu:** Ven kapak yapısının onarımına izin vermeyecek şekilde bozulması nedeniyle ven kapağı veya kompetan kapak içeren aksiller ven, profundafemoris venlerden ven segment traspozisyonları literatür taramasında yapılmış yöntemlerdir (36-38).

***Otojen ven kapak oluşturulması:** Monokasp oluşturulması esasına dayanır. Yaklaşık 4 cmlik safen ven femoral ven içine çevrilir. Fizyolojik kan akımı ile açılan kapak geriye olan kan akımı ile kapanır.

Bunların dışında yapay venöz kapak replasmanları denenmiştir. Dakron veya politetrafloroetilen greftlerden yapılmış bu kapakçıklar ömür boyu antikoagulasyona rağmen tromboz riski taşırlar (39).

5.Sonuç

Sonuç olarak kronik venöz yetmezlik ve varis tedavisinde detaylı bir inceleme ve tetkik sonrası en uygun yöntem kullanılmalıdır. Hastalık yoktur hasta vardır prensibiyle kişiye en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2319-2327. doi:10.1056/NEJMc0802444
2. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269-283. doi:10.3904/kjim.2018.230
3. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175-184. doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015
4. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014;130(4):333-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898
5. Rabe E, Berboth G, Pannier F. Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten [Epidemiology of chronic venous diseases]. *Wien Med Wochenschr.* 2016 June;166(9-10):260-3. Germany. doi:10.1007/s10354-016-0465-y. Epub 2016 June 8. PMID: 27277219.
6. Oliveira RÁ, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(4):324-332. doi:10.1590/1516-3180.2018.0003240418
7. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269-283. doi:10.3904/kjim.2018.230
8. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):212-221.
9. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg.* 2002;36(2):416-422. doi:10.1067/mva.2002.125847
10. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg.* 2005;41(4):719-724. doi:10.1016/j.jvs.2005.01.018
11. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):212-221.

12. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898
13. Quilici BC, Gildo C Jr, de Godoy JM, Quilici BS, Augusto CR. Comparison of reduction of edema after rest and after muscle exercises in treatment of chronic venous insufficiency. *Int Arch Med*. 2009;2(1):18. Published 2009 July 14. doi:10.1186/1755-7682-2-18
14. Hirai M, Nukumizu Y, Kidokoro H, et al. Effect of elastic compression stockings on oedema prevention in healthy controls evaluated by a three-dimensional measurement system. *Skin Res Technol*. 2006;12(1):32-35. doi:10.1111/j.0909-725X.2006.00129.x
15. Andreozzi GM, Cordova R, Scomparin MA, et al. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency. An Italian pilot study on Triveneto Region. *Int Angiol*. 2005;24(4):325-329.
16. Amsler F, Blättler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders - a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(3):366-372. doi:10.1016/j.ejvs.2007.09.021
17. Siebert U, Brach M, Sroczynski G, Berla K. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Int Angiol*. 2002;21(4):305-315.
18. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol*. 2005;24(2):107-168.
19. van den Bremer J, Joosten PP, Hamming JF, Moll FL. Implementation of endovenous laser ablation for varicose veins in a large community hospital: the first 400 procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4):486-491. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.029
20. Park I. Initial outcomes of endovenous laser ablation with 1940 nm diode laser in the treatment of incompetent saphenous veins. *Vascular*. 2019;27(1):27-32. doi:10.1177/1708538118797860
21. Yamamoto T, Sakata M. Influence of fibers and wavelengths on the mechanism of action of endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(1):61-69. doi:10.1016/j.jvsv.2013.05.009

22. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(2):254-259. doi:10.1016/j.ejvs.2010.04.006
23. Kayssi A, Pope M, Vucemilo I, Werneck C. Endovenous radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. *Can J Surg.* 2015;58(2):85-86. doi:10.1503/cjs.014914
24. Goldman MP. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month follow-up. *Dermatol Surg.* 2000;26(5):452-456. doi:10.1046/j.1524-4725.2000.99300.x
25. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard C, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg.* 2008;47(1):151-156. doi:10.1016/j.jvs.2007.08.056
26. Sybrandy JE, Wittens CH. Initial experiences in endovenous treatment of saphenous vein reflux. *J Vasc Surg.* 2002;36(6):1207-1212. doi:10.1067/mva.2002.128936
27. Goldman MP, Amiry S. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: 50 patients with more than 6-month follow-up. *Dermatol Surg.* 2002;28(1):29-31. doi:10.1046/j.1524-4725.2002.01187.x
28. Manfrini S, Gasbarro V, Danielsson G, et al. Endovenous management of saphenous vein reflux. Endovenous Reflux Management Study Group. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):330-342. doi:10.1067/mva.2000.107573
29. Chandler JG, Pichot O, Sessa C, Schuller-Petrović S, Osse FJ, Bergan JJ. Defining the role of extended saphenofemoral junction ligation: a prospective comparative study. *J Vasc Surg.* 2000;32(5):941-953. doi:10.1067/mva.2000.110348
30. Woźniak W, Mlosek RK, Ciostek P. Assessment of the efficacy and safety of steam vein sclerosis as compared to classic surgery in lower extremity varicose vein management. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2015;10(1):15-24. doi:10.5114/wiitm.2015.48573
31. Stücker M, Dörler M. Praxis der Sklerosierungstherapie [Practical Aspects of Sclerotherapy]. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(9-10):302-304. doi:10.1007/s10354-016-0483-9

32. Künzlberger B, Pieck C, Altmeyer P, Stücker M. Migraine ophthalmique with reversible scotomas after sclerotherapy with liquid 1% polidocanol. *Dermatol Surg.* 2006;32(11):1410-1413. doi:10.1111/j.1524-4725.2006.32314.x
33. Ceulen RP, Sommer A, Vernooy K. Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1525-1526. doi:10.1056/NEJMc0707265
34. Sun JJ, Chowdhury MM, Sadat U, Hayes PD, Tang TY. Mechanochemical Ablation for Treatment of Truncal Venous Insufficiency: A Review of the Current Literature. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1422-1431. doi:10.1016/j.jvir.2017.07.002
35. Rosales A. Valve reconstructions. *Phlebology.* 2015 Mar;30(1 Suppl):50-8. doi: 10.1177/0268355515569435.
36. Kaul N, Huang HS. Constitutive modeling of jugular vein-derived venous valve leaflet tissues. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;75:50-57. doi:10.1016/j.jmbbm.2017.06.037
37. Rai DB, Lerner R. Chronic venous insufficiency disease. Its etiology. A new technique for vein valve transplantation. *Int Surg.* 1991;76(3):174-178.
38. Kabbani L, Escobar GA, Mansour F, Wakefield TW, Henke PK. Longevity and outcomes of axillary valve transplantation for severe lower extremity chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(4):496-501. doi:10.1016/j.avsg.2011.02.002
39. Alimi YS, DiMauro P, Fabre D, Juhan C. Iliac vein reconstructions to treat acute and chronic venous occlusive disease. *J Vasc Surg.* 1997;25(4):673-681. doi:10.1016/s0741-5214(97)70294-5


BÖLÜM II

ÇOCUKLARDA KRONİK OTİTİS MEDIA İÇİN SOSYODEMOGRAFİK, SOSYOEKONOMİK VE KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ


Sociodemographic, Socioeconomic and Clinical Risk Factors for Chronic Otitis Media in Children

Ercan Kurt¹ & Fatih Çelenk²

¹(Uzm.Dr.), Adıyaman E.A.H. ,email: drercankurt@hotmail.com

 ORCID 0000-0003-2595-0873

²(Doc. Dr.), Mersin İMC Hastanesi, e-mail: facelenk@yahoo.com

 ORCID 0000-0003-4092-3689

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik otitis media (KOM) orta kulak mukozasının ve mastoid boşlukların kronik enfeksiyonu ve enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı %14-62, prevalans ise %2-52 arasında değişmektedir (1).

Östaki tüpü disfonksiyonu altta yatan esas mekanizma olarak öne sürülmüş olmasına rağmen KOM'un etyopatogenezi henüz tam olarak netleşmiş değildir. KOM gelişmesine katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında erkek cinsiyet, konjenital orta yüz deformiteleri, Downsendromu, beslenme tipi, çevresel faktörler, tekrarlayan otitis media, düşük sosyoekonomik durum, sigara maruziyeti, alerji, nazofarengeal hastalıklar (adenoid hipertrofi), üst solunum yolu enfeksiyonları (rinosinüzit), immün sistem hastalıkları ve gastroözofageal reflü yer alır.; S. Aureus, P. aeruginosa, Difteroidler, Hemofilus İnfluenza, Streptokoklar sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır. Enterik gram negatif ve anaerobik bakteriler ise daha az olarak KOM'a neden olmaktadır (2).

KOM tipik olarak persistan bir hastalıktır. Enfeksiyon aktif, intermitan ve inaktif dönemler göstererek sürebilir. En sık başvuru şikayetleri işitme kaybı ve kulak akıntısıdır. KOM, bazı olgular sessiz olabileceği gibi çocuklarda agresif seyredebilir. Geri dönüşümsüz sekellere ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenlerle çocuklarda KOM'un erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Çocuklarda KOM için klinik, sosyodemografik ve sosyoekonomik risk faktörlerinin bilinmesi bu

hastalığın erken tanısında ve önleyici stratejiler geliştirilmesi açısından yarar sağlayabilir. Çocuklarda KOM ile ilişkili risk faktörleri ile ilgili bilimsel veri literatürde sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı çocuklarda KOM ile ilişkili klinik, sosyodemografik ve sosyoekonomik risk faktörlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Otitis Media

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

medikal tedavi ile tamamen düzelmeyen ve üç aydan daha uzun süreli KOM olarak tanımlanmaktadır ve sık görülen çocukluk çağı enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Hastaların çoğunda otore ve işitme kaybı yakınması mevcut iken, nadiren yakınma ve belirti olmayabilir. Çoğu kez hastalar timpan zarı perforasyonu olduğunu genel muayene esnasında öğrenirler. KOM basit-benign ve ilerleyici-destruktif şeklinde kendini gösterebilir (5). KOM, orta kulağın uzun süreli enfeksiyonuna bağlı timpanik membran perforasyonu sonucu dış kulak yolundan süpüratif akıntı ile karakterizedir. Sıklıkla timpanik membran perforasyonu, kulak akıntısı ve işitme kaybı ile karakterize özelliğe sahiptir (2, 3).

Otitismedia farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

Sınıflandırma:

- 1-Süreye göre; akut veya kronik otitismedia,
- 2-Salgının özelliğine göre; süpüratif ve non-süpüratifotitismedia,
- 3-Efüzyonlu otitismedia,
- 4-Neden olan organizmaya göre; bakterial ve spesifik otitismedia (tüberküler ve sifilitik otitismedia) gibi farklı sınıflandırma mevcuttur (4).

KOM attikoantral ve tubotimpanik özelliklerine göre değerlendirilir (5).

I. Tubotimpanik hastalık: ÜSYE ile östaki tüpü veya dış kulak kanalıyla enfekte olması sonucu akıntılı dönem içerir. Bu tipte Orta kulak mukozası hiperemik ve ödemlidir, seröz veya serö-müköz akıntı izlenebilir. Sık tekrarlayan enfeksiyonun kontrol altına alınamaması durumlarında kronikleşir. Dış kulak yolunda granülasyon dokusu ve polip oluşumu görülebilir.. Perforasyonun yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak işitme kaybı olur

a. Geçici perforasyon sendromu: Timpanik zarda perforasyondan dolayı orta kulak mukozası genellikle enfekte, nemli ve hiperemiktir. Rekürren enfeksiyon nedeniyle mukozada ödemin yanı sıra pürülan veya mukoid akıntı gözlenir.

b. Kalıcı mukozal hastalık: Karakteristiği tubotimpanik olup agresif özellikleri ön plandadır. Mukoza hipertrofik ve daha ödemli olup, timpan zardaki perforasyon geniştir. Kemikçikleri örten mukoza ödemli ve hiperemiktir ve bazen de nekroz gelişebilir.

i. Tubal Tip: sıklıkla burunda ve nazofarenkste enfeksiyon olan hastalarda görülür. Timpan zarı ön alt kadranda perforasyon ve bol mukopürülan akıntı ile karakterizedir.

ii. Timpanik tip: Bu hasta grubunda orta dereceli işitme kaybı ve mukopürülan özellikte tekrarlayan akıntı görülür. Orta kulak mukozası hipertrofik ve ödemli olup, Pars tensada büyük bir defekt olması ile karakterizedir.

iii. Timpanomastoid tip: Perforasyon sıklıkla timpan zarının arka üst kısmında olup kötü kokulu pürülan akıntı eşlik eder ve mukoza ödemlidir. Kötü kokulu akıntı kolesteatoma düşündürmelidir (6).

II. Attikoantral hastalık: Timpan zarında pars flaksida tutulumu ön plandadır. Oluşan geriçekilme kesesi veya perforasyonlar kolesteatoma sebep olduğu için prognoz daha kötüdür.

KOM ayrıca klinikopatolojik olarak

- 1) Aktif Skuamöz,
- 2) Aktif Mukozal,
- 3) İnaktif Skuamöz,
- 4) İnaktif mukozal olarak da sınıflandırılabilir.

Tablo 1. Kronik otitismedianın klinikopatolojik sınıflaması (7)

KOM Sınıflaması	Eşdeğeri	Otoskopik Bulgular
Aktif (skvamöz)	Kolesteatom	Pars tensa/flaksidanın retraksiyonu, debris ve irin
Aktif (mukozal)	-----	Orta kulak mukozasının enflamasyonu, timpanik membranın pars tensa perforasyonu
İnaktif (skvamöz)	Retraksiyon	Genellikle pars tensa veya flaksidanın postero-süperiorunda da retraksiyon
İnaktif (mukozal)	Perforasyon	Pars tensanın kalıcı perforasyonu, temiz orta kulak mukozası
İyileşmiş	İyileşmiş perforasyon	Timpanoskleroz, perforasyon veya retraksiyon olmadan kulak zarının incilmesi veya opasifikasyonu

2.1.2. KOM Epidemiyolojisi

KOM sıklığı ile ilgili güvenilir veriler yoktur. Fliss ve ark. (7) İsrail'de 15 yaş altı çocuklarda KOM sıklığını 39/100.000 bulmuştur. Kaya ve ark. (8) kırsal bölgelerdeki ilköğretim çocuklarında KOM prevalansı yüksek bulunmuştur. Akut ve seröz otitis medianın erken tanı ve tedavisi KOM insidansında ciddi azalmaya sebep olur (7).

2.1.3. KOM'da Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KOM'un etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Östaki tüpü disfonksiyonu tüm otitis media tiplerinde olduğu gibi KOM'da da en çok neden olarak gösterilmektedir. Kötü çevre koşulları, beslenme, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), sigara içimi, kalabalık ortamda yaşam sık olmasa da KOM insidansını arttırdığı bilinmektedir. KOM mikrobiyolojisine bakıldığında P. aeruginosa %27, S. aureus %24, S. epidermidis %9, proteus suları %7, beta hemolitik streptokoklar %7, H. influenza %6, Enterokoklar %4 oranında tespit edilmiştir. Ancak bunlar sıklıkla mikst olarak bulunmaktadır (5). KOM'da risk faktörleri: 1. İrk ve genetik faktörler, 2. Kraniofasial anomaliler, 3. Sosyoekonomik durum kötülüğü, 4. Yetersiz sağlık hizmetleri, 5. Tekrarlayan otitis media, 6. Rekürren üst solunum yolu enfeksiyonu, 7. Bağışıklık sistemi bozuklukları, 8. Lenf nodü hiperplazi (9).

KOM gelişmesinde öne sürülen risk faktörleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Kronik otitismediapatogenezinde yer alan faktörler

1. Irk ve genetik faktörler
2. Kraniofasialanomaliler
3. Kötü sosyoekonomik durum
4. Kötü ve yetersiz sağlık hizmetleri
5. Rekürrenotitismedia
6. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu
7. Bağışıklık sistemi bozuklukları
8. Lenfoidhiperplazi

Tablo 2. Otitismediaya sebep olan mikroorganizmalar

İzole edilen bakteri	Vaka sayısı (n=118)
Pseudomonasaeruginosa	56
S.aureus	18
Difteroidler	8
S.pneumonia	7
H.influenza	6
Bacteroides	3
Candidaalbicans	2
Candidaparapsilosis	2
Enterococcus	2
Actinobacter	2
S.epidermidis	1
Morganelamorgagnii	1
Providenciastuartilii	1
Klebsiella türleri	1
Proteus türleri	1
Serratiamarcescences	1
Moraxella	1
P.cepacia	1

Providenciarettgeri	1
P.maltophlia	1

2.1.4. KOM'un Klinik Devreleri

KOM da, klinik bulgu ve belirtilerine göre 4 ayrı devre bulunur

1. Aktif Devre: Otore ile karakterize olan devredir. Orta kulak mukozası şiş tir. KOM' un tipine göre orta kulakta granülasyon dokusu, epitel döküntüler ve polipoidgörüntü ile karşılaşılabilir (8,11).

2. İntermittant Devre: Tekrarlayan kınıt ve ÜSYE, allerji atakları sonucunda oluşur. ÜSYE geçince akıntı durur. Akıntı olduğunda orta kulak mukozası şiştir (8,11).

3. İnaktif Devre: Bu devrede kulak akıntısı yoktur. Hasta önce kulağının aktığını ama yıllardır akıntı olmadığını söyler. Genellikle delik santraldir ve orta kulak kurudur. Kulak zarına bakıldığında, perforasyon kenarları incelmış, epitelle kaplanmıştır. Bu devrede östaki tüpü açıktır ve hafif derecede iletim tipi işitme kaybı olur (8,11).

4. Sikatrisyel Devre: Kronik otitin şifa bulduğu dönemdir. Enfeksiyon iyileşmiş ve fibrotik dokular bırakmıştır. Kemikçiklerde erime, orta kulaktaki yapışıklıklar ve timpanoskleroz sebebiyle bu hastalarda ileri dereceli iletim tipi işitme kaybı vardır. Kolesteatomlu kronik otitis medialılarda hastalık inaktif ya da sikatrisyel evreye geçmez. Kısa sürede aktif devreye girer ve cerrahi yapılmazsa komplikasyonlara sebep olur (8).

2.1.5. KOM'da Histopatoloji

KOM'da etiolojide birçok neden vardır. Öyküde genelde çocuklukta geçirilen kulak iltihabı atakları var. Bundan dolayı mukosilier aktivite bozulur, mukozal metaplazi gelişir ve sonunda geri dönüşümsüz mukozal değişiklikler olur. Mukoza, yuvarlak hücre infiltrasyonu sonucu ödemlenir. Bazal membrandaki şişliğe bağlı olarak polipler gelişebilir. Silyalıkolumnar hücrelerin artışıyla mukozalmetaplazi gelişebilir (9). KOM'da metaplazi mukoperiosteumda sınırlıdır. Bunun dışına taşması, osteit ve kemik erimesi komplikasyon olarak kabul edilir.

2.1.6. KOM'da Semptomatoloji

KOM'un en yaygın 2 semptomu vardır. Bunlar; aralıklı veya sürekli kulak akıntısı ve işitme kaybıdır. Genel kural olarak hafif vakalarda otore fazladır ama pürülan değildir. Ciddi vakalarda ise otore genellikle azdır, fakat pürülandır. Bazen otoskopide polipler gözlenebilir ve polip ciddi patolojileri gizleyebilir (örneğin: kolesteatom gibi). Hastalarda aynı zamanda timpanikmembran (TM) perforasyonu sonucu işitme kaybı da gözlenebilir. İşitme kaybı genellikle orta derecedir. Fakat ossikülerdejenerasyonun olduğu

vakalarda işitme kaybı ciddi boyutlara ulaşabilir ve yaklaşık 50-70 d B kayıp olabilir .

KOM da ağrı olmaz. Ağrı olsa bile genellikle komplikasyonların belirtisidir. Akıntı hastayı doktora getiren en önemli semptomdur. Akıntı genellikle kötü kokuludur. İşitme kaybı önemli bir belirtidir. İşitme kaybı genellikle iletim tipi olup bazen mix tip kayıp da görülebilir. Akıntı ve az işitme kaybı olması hastanın doktora gelmesini geciktirebilir. KOM da görülen başka önemli semptom kanamadır. Granülasyon ve polip varlığında görülebilir. KOM da enfeksiyon materyali veya toksinler iç kullak yapılarına geçerse baş dönmesi ve sensörinöral kayıp da yapılabilir (10).

2.1.7. KOM'da Tanı

KOM da tanı hastanın öyküsü, klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile konulur. Önceki kulak hastalığı ve geçirmiş olduğu cerrahiler sorgulanmalıdır. KOM bazı hastalarda tesadüfen saptanabilir ancak ana belirti akıntı ve işitme azlığıdır. Buna ek olarak hastalar kulak akıntısı, nazal konjesyon ve ÜSYE dan şikayetçi olabilir. Kolesteatom varlığında otore kötü kokulu ve kanlı olabilir. Bazı bulgular komplikasyonların habercisi olabilir. Bunlar; başağrısı, nistagmus, baş dönmesi, fasiyal paralizi, sensörinöral işitme kaybı, meninksiritasyon bulguları ve santral sinir sistemi bulgularıdır. Yüksek çözünürlüklü temporal CT bazen orta kulak ve çevredeki yapılar, kemikçik zincir, kolesteatom veya granülasyon dokusu intratemporal veya intrakranialkomplikasyonlarhakkında önemli ipuçları verebilir (10).

2.1.8. KOM'da Tedavi

KOM'da tedavinin ana hedefi; enfeksiyonu temizlemek, kuru ve havalanabilen bir kulak sağlamak ve işitmeyi rekonstrükte etmektir. Konservatif tedavi topikal damlaları ve sudan korunma şeklinde yapılabilir. Bu damlalar steroidli kinolonlar olmamalı ve ototoksik olmamalıdır. Kinolon içeren damlalar veya oral antibiyotiklerin KOM'da diğer antibiyotiklerden daha etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Alcoholbrique gibi antiseptik damlalar ve aminoglikozit gibi antibiyotikli damlalar ototoksik yapabilirler.

KOM da cerrahi tedavi seçenekleri olarak; Radikal mastoidektomi, modifiye radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon teknikleri, mringoplasti, mastoidektomisiztimpanoplasti, mastoidektomilitimpanoplasti yapılabilir. Cerrahinin tipi kronik otitin yaygınlık derecesi ve komplikasyonların olup-olmadığına bakılarak karar verilir.

2.2. Süpuratif Otitis Mediannın Komplikasyonları

Supuratifotitismiadiakomplikasyonlarıintrakranial (İK) ve intratemporal olarak ikiye ayrılabilir (3). KOM'un komplikasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4

KOMPLİKASYONLAR	
İNTRAKRANİAL	EKSTRAKRANİAL
<ul style="list-style-type: none"> . Beyin Apsesi . Menenjit . Epidural Apse . Subdural ampiyem .Lateral Sinus Trombozu .Otitik Hidrosefalus 	<ul style="list-style-type: none"> A) İntratemporal <ul style="list-style-type: none"> . Labirentit .Fasiyal Paralizi . Mastoidit . Labirent Fistülü . Petrozit B) Ekstratemporal <ul style="list-style-type: none"> . Subperiostal Apse . Zigomatik Apse . Bezold Apsesi . Postaurikular Apse

KAYNAKLAR

1. Çelik O. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. baskı 1. cilt.İstanbul :Asya Tıp Yayınevi 2007;140-145
2. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998;337-451.
3. Klein CL, Wagner M, Kirkpatrick CJ, Van Kooten TG. A new quantitative test method for cell proliferation based on detection of the Ki-67 protein. J Mater Sci Mater Med (2000);11:125-132.
4. Ibekwe TS, Nwaorgu OG. Classification and management challenges of otitis media in a resource-poor country. Niger J Clin Pract.2011;14(3):262-9. doi: 10.4103/1119-3077.86764.
5. PappZ, Rezes S, Jokay I, Sziklai I. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. Otol Neurotol 2003;24: 141-144.
6. Gersdorff MC, Nouwen J, Decat M, Degols JC, Bosch P. Labyrinthine fistula after cholesteatomatous chronic otitis media. Am J Otol 2000;21: 32-35.
7. Kangsanarak J, Fooanant S, Ruckphaopunt K, Navacharoen N, Teotrakul S. Extracranial and intracranial complications of suppurative otitis media. Report of 102 cases. J Laryngol Otol; 1993;107: 999-1004.
8. Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1978;87: 749-760.
9. Austin DF. Complications of acute and chronic otitis media. Ballenger JJ, Snow JB, 15th ed. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Williams and Wilkins, 1996;1043-1052.
10. Eliçora SŞ, Öztürk M, Sevinç R, Derin S, Dinç AE, Erdem D. Risk factors for otiti smedia effusion in children who have adenoid hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.2015;79:374-7.
11. Shambaugh GE. Aural complications of otitis media. Shambaugh GE, 4th ed. Surgery of the ear. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1990;277-284.


BÖLÜM III

PRİMER HİPERPARATROİDİZM

Primary Hyperparatroidism

Hakan Bölükbaşı

(Uzm. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, e-mail: hbbolukbasi@gmail.com

 ORCID 0000-0002-4904-9302

1. GİRİŞ

1.1. Tarihçe

İnsanda paratroid bezlerini ilk olarak 1880 yılında bir tıp öğrencisi olan Ivor Sandstrom (İsveç, Upsala), tanımlamış, “glandulae parathyroidea” olarak adlandırmış ancak fonksiyonlarını ortaya koyamamıştır (1). İlk başarılı paratiroidektomi (konvansiyonel bilateral eksplorasyon) 1925 yılında, Felix Mandl tarafından (Avusturya, Viyana) yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ilk paratiroidektomiyi 1926 yılında, EJ Lewis (Chicago Cook Country Hastanesi’nde) yapmıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri’nde hiperparatroidizm nedeni ile ilk başarılı paratiroidektomi, 1928 yılında, Dr. Isaac Olch tarafından (St Louis’ de Barnes Hastanesi’nde) yapılmıştır. (3, 4). 1960’ların ortasında çok kanallı oto analizörün gelişimi, serum kalsiyum seviyelerinin hızlı ve ucuz bir şekilde ölçülmesini kolaylaştırmıştır. 1970 yılında, pratikte serum Ca ölçümü yaygın hale geldikten sonra, hastaların birçoğu insidental olarak saptanan hiperkalsemi ile tanı almıştır (5).

1.2. Embriyoloji

İnsan baş / boyun gelişiminin çoğu, gelişimin dördüncü ile beşinci haftalarında ortaya çıkan faringeal keselerin çerçevesinden kaynaklanır. Toplam altı faringeal kese vardır. Paratiroidlerin, timusun ve tiroid bezinin bir kısmı üçüncü ve dördüncü keselerden gelişirler. Faringeal keseler endodermden köken alırlar (6).

1.2.1. Üçüncü Faringeal Kese- Üçüncü faringeal kese, dorsal ve ventral kanatlara ayrılır. Dorsal kanadından alt paratiroid bezi köken alırken, ventral kanattan timus köken alır.

1.2.2. Dördüncü Faringeal Kese- Dördüncü faringeal kese, dorsal ve ventral kanatlara ayrılır. Dorsal kanattan üst paratiroid bezi

köken alır. Nispeten daha uzun olan seyri nedeniyle, alt paratiroidin son konumu daha değişkendir dolayısıyla ektopik paratiroid dokusu, iniş yolu boyunca karotis kılıfı, troid bezinin içinde veya üst mediastende olabilir (7).

1.3. Histoloji

Paratiroid bezleri, ana hücreler ve oksifil hücreler olmak üzere iki hücre tipinden oluşur (8).

Ana Hücreler – Ana hücreler, PTH sentezi ve salgılanmasından sorumludur ve paratiroidlerin fonksiyonel hücreleridir.

Oksifil Hücreler- Oksifil hücrelerin işlevleri ne olduğu tam olarak anlaşılammıştır. Ancak bazı araştırmalar ikincil hiperparatiroidizm vakalarında PTH ürettiklerini ileri sürmüştür (9). Mikroskobik olarak ana hücrelerden daha büyüktür ve yaşla birlikte miktarları artar.

1.4. Anatomi

Paratiroid bezlerinin ortalama boyutu 5 x 3 x 1 mm'dir. Her bir bezin ağırlığı ortalama 35-40 mg'dır. Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur. Paratiroidler mediasten gibi ektopik yerleşimde de görülebilir. Ayrıca boyun orta hattı, trakea arkası, farens veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri olmakla birlikte; çok nadirdir (%1). Paratiroid bezlerinin arteriyel kanlanmaları inferior tiroid arterinden olur. Üst paratiroidler %15 oranında süperior tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından beslenirler. Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenaj ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olmaktadır (10, 11).

1.5. Fizyoloji

Paratiroid bezleri, kalsiyum homeostazında hayati bir rol oynar. Serum kalsiyum seviyesini algılayan kalsiyuma duyarlı reseptörler (CaSR'ler) içerirler. Hipokalsemi durumlarında bezler, serum kalsiyumunu artırmak için PTH salgılanmasını artırır. Artan serum fosfat, azalmış aktif D vitamini seviyeleri ve hipomagnezemi durumları da PTH salgılanmasını uyarır. Yüksek serum kalsiyumu, düşük serum fosfat seviyeleri ve şiddetli hipomagnezemi, PTH sekresyonunun azalmasına neden olur (12, 13).

Paratiroid Hormonu (PTH) Fizyolojisi

Paratiroid hormonunun ilk sentezi, paratiroid bezi içinde pre-pro-PTH (115 amino asitli bir polipeptid) olarak gerçekleşir. Daha sonra pro-PTH'ye (90-amino asitler) bölünür. İkinci bir bölünme, yaklaşık 3

dakikalık bir yarı ömre sahip 84 amino asitli olgun bir PTH'ye yol açar ve serum kalsiyumunun hızlı bir şekilde düzenlenmesini sağlar. PTH etkisi böbrekler, kemikler ve GI üzerinde gösterir. (12,14)

- *Böbrekte PTH Etkisi-* Çoklu etkiler

- Distal kıvrımlı tübülde artmış kalsiyum Emilimi

- Proksimal kıvrımlı tübülde artan fosfat atılımı

- D vitamini aktif formu olan kalsitriol' ün artan aktivasyonu

- *Kemiklerde PTH Etkisi-* Osteoklast farklılaşmasına yol açan RANKL'in uyarılması

- Artmış kemik rezorpsiyonu- artan serum kalsiyum ve fosfatı

- *Bağırsaklarda PTH Etkisi-* Artmış kalsitriole ikincil dolaylı etki

- İnce bağırsakta artan kalsiyum Emilimi

1.6. Primer Hiperparatiroidizm

1.6.1. İnsidans

PHPT üçüncü en sık endokrin hastalıktır. Primer hiperparatiroidizmin en yaygın klinik görünümü, çeşitli nedenlerle yapılan (osteoporoz gibi) rutin biyokimyasal tarama ile saptanan asemptomatik hiperkalsemidir. Amerika Birleşik Devletlerinde, 1998 ile 2010 yılları arasında tahmini primer hiperparatiroidizm insidansı, yılda 100.000'de 50 kişidir. Primer hiperparatiroidizm her yaşta ortaya çıkabilse de, vakaların büyük çoğunluğu 50-65 yaş arasındaki kişilerde ortaya çıkar. İnsidansı kadınlarda iki kat fazladır (15).

1.6.2. Etiyoloji

Adenom

Tek adenomlar, primer hiperparatiroidizm vakalarının yüzde 80 ila 85'ini oluştururken çift adenomlar %2-5 ni oluşturur (16). Çoğu adenom, ana hücrelerden köken alırken bazı adenomlar oksifil hücrelerden köken alır. Oksifil hücrelerden kaynaklanan adenomlar genellikle ana hücre adenomlarından daha büyüktür. PTH salgılayan adenomlar bazen timus bezinde de bulunur, bu tümörlerin, embriyogenez sırasında göç eden paratiroid hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir (17).

Glandüler hiperplazi

Çoklu bez hiperplazisi, primer hiperparatiroidizm vakalarının yaklaşık yüzde 6'sından sorumludur. Bezler genellikle ana hücrelerden oluşur. Berrak hücre hiperplazisi çok nadirdir ve üst bezlerin alt bezlerden daha büyük olduğu tek formdur (16).

Karsinom

Paratiroid karsinomları, hiperparatiroidizm vakalarının yüzde 1 ila 2'sini oluşturur (16).

1.6.3. Diğerleri

1.6.4. Ailevi hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizmin kalıtsal formları nadirdir. Ailesel hiperparatiroidizmin en yaygın nedeni, çoklu endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ve MEN2A sendromunun bir parçasıdır. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ve neonatal şiddetli hiperparatiroidizm de ailesel hiperparatiroidizmin diğer nedenleridir. (18 ,19).

1.6.5. Klinik

Primer hiperparatiroidizmin (PHPT) en yaygın klinik görünümü, rutin biyokimyasal tarama ile saptanan asemptomatik hiperkalsemidir.

1.6.6. Asemptomatik primer hiperparatiroidizm

Batı ülkelerinde PHPT'li hastaların %80'in serum kalsiyumunun rutin ölçülmesi sırasında saptanan yüksek kalsiyum değerli hastalar oluşturmaktadır (20). Bu hastalar genellikle asemptomatiktir. Asemptomatik hastaların çoğunda ortalama serum kalsiyum konsantrasyonu, normal aralığın 1.0 mg/dL'sinden (0.25 mmol /L) yüksek değildir. Çoğu hastada, serum kalsiyum ve PTH seviyeleri sabit kalır.

1.6.7. Normokalsemik primer hiperparatiroidizm

Kemik yoğunluğu veya diğer durumlar için tarama yapılan kişilerde (PTH) seviyeleri yüksek ancak kalsiyum değerleri normaldir. Bu tanı 2009 yılında, PHPT' in bir fenotipi olarak kabul edilmiştir (21). Hiperparatiroidizmin tüm ikincil nedenleri dışlanmalı ve iyonize kalsiyum seviyeleri normal olmalıdır (22).

1.6.8. Paratiroid krizi

Paratiroid krizi nadirdir; hafif PHPT'si olan tedavi edilmemiş hastaların riski yüzde 1 ila 2 olarak tahmin edilmiştir. Paratiroid krizi, genellikle 15 mg/dL'nin (3,8 mmol/L) üzerindeki serum kalsiyum konsantrasyonlarında ortaya çıkar ve özellikle merkezi sinir sisteminde disfonksiyona yol açar (23).

1.6.9. Klasik primer hiperparatiroidizm

PHPT'nin klasik semptomları ve bulguları, PTH ve hiperkalseminin etkilerine bağlıdır. Hiperparatiroidizmin en önemli bulguları nefrolitiazis ve kemik hastalığıdır; her ikisi de uzun süreli PTH fazlalığından kaynaklanmaktadır (20).

Hiperkalsemi anoreksi, mide bulantısı, kabızlık, polidipsi ve poliüri olabilir. Kemik hastalığı ve taş hastalığı, PHPT'nin klasik belirtileri olmasına rağmen, klinik paratiroid kemik hastalığı (osteitis fibrosa cystica) nadiren görülmektedir (hastaların yüzde 5'inden azı) ve nefrolitiazis insidansı da son yıllarda azalmıştır (20). Bununla birlikte PHPT'li hastalarda D vitamini eksikliği yaygındır (22). D vitamini düşüklüğünün yaygın olduğu ülkelerde, PHPT şiddetli kemik ve taş hastalığı ile ortaya çıkabilir.

Osteitis fibrosa sistika; PHPT 'de kemik hastalığı osteitis fibrosa cystica'dır Şiddetli hastalıkta, özellikle paratiroid karsinomu olanlarda ortaya çıkar.

Nefrolitiazis; Nefrolitiazis, PHPT'nin klasik böbrek bulgusudur (24). Nefrolitiazis, PHPT'li hastaların yaklaşık yüzde 15 ila 20'sinde görülür [1]; tersine, nefrolitiazisi olan hastaların yaklaşık yüzde 5'inde hiperparatiroidizm vardır (20).

Nöromusküler; PHPT'li hastalar arasında güçsüzlük ve yorgunluk şikayetleri yaygındır. PHPT'de tip II kas liflerinin atrofisi ile karakterize bir nöromusküler sendrom görülmüştür (25).

Nöropsikiyatrik rahatsızlıklar; Uyuşukluk, depresif ruh hali, psikoz, azalmış sosyal etkileşim ve bilişsel işlev bozukluğunu gibi nörodavranışsal semptomlar genel popülasyona göre PHPT'li hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (26).

Kardiyovasküler sistem; PHPT, hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler ve kapak kalsifikasyonu dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabilir (27).

Vücut ağırlığı ve glikoz metabolizmasında anormallikler; PHPT çalışmalarının bazılarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet bildirilmiştir (28).

Romatolojik belirtiler; Klasik semptomatik PHPT'li hastalarda hiperürisemi ve gut, eklem içinde pirofosfat kristalleri ile psödogout ve eklem kıkırdağının kireçlenmesi (kondrokalsinoz) gibi birçok romatolojik anormallik nadirde olsa ortaya çıkabilir (29).

1.6.10. Tanı

Hiperparatiroidizmden genellikle yüksek serum kalsiyumu nedeniyle şüphelenilir. Serum paratiroid hormonu (PTH) konsantrasyonu ölçülerek tanı konur.

1.6.11. Laboratuvar

Serum kalsiyum düzeyi; Hiperkalsemi saptanırsa varlığını doğrulamak için serum kalsiyumu tekrar çalışılmalıdır (30).

Serum pth düzeyi; Hiperparatiroidizmi teşhis etmek için, intakt paratiroid hormonu (PTH) (ikinci nesil PTH testi) veya PTH 1-84 testleri (üçüncü nesil) serum kalsiyum seviyesi ile birlikte ölçülmelidir (31).

Yüksek pth; PHPT'li hastaların yaklaşık %80-90'ında serum PTH konsantrasyonları yüksektir. Paratiroid kanseri ve böbrek yetmezliği ile ilişkili ikincil hiperparatiroidizmin aksine, PHPT'deki yükselme derecesi, genellikle normalin üst sınırının iki katıdır.

Normal aralık içinde pth; Hastaların %10-20'si, yalnızca minimum düzeyde yüksek veya normal olan serum PTH değerlerine sahiptir (15).

Normal aralığın alt sınırında pth; PTH normal aralığın altında veya alt ucunda olduğunda, hiperkalsemi için başka nedenler araştırılmalıdır (32).

24 saatlik idrarda kalsiyum; 24 saatlik üriner kalsiyum atılımının ölçülmesi, PHPT tanısı için her zaman gerekli değildir, ancak asemptomatik PHPT'li hastalarda renal komplikasyon riskini değerlendirmek için bakılır. PHPT'li hastaların yaklaşık yüzde 40'ı hiperkalsüriktir.

Serum 25-hidroksivitamin D düzeyi; PHPT'li hastalar normal bireylere göre daha yüksek oranda 25 (OH) D'yi (kalsidiol) 1-25 dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüştürür. 1-25 dihidroksivitamin D serum konsantrasyonları bu nedenle normalin üst sınırlarında veya yüksek olabilir.

Diğer laboratuvar bulguları; PHPT olan hastalarda, serum fosfat konsantrasyonları düşüktür çünkü PTH, fosfatın proksimal tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederek fosfat atılımının artmasına neden olur. Magnezyumun renal tübüler reabsorpsiyonu PTH tarafından uyarılır, ancak hiperkalsemi tarafından inhibe edilir.

1.6.12. Görüntüleme yöntemleri

PHPT 'de görüntüleme çalışmaları primer hiperparatiroidizmin biyokimyasal olarak doğrulanmasından sonra ve operatif yaklaşımı planlamaya yardımcı olmak için kullanılır.

Ultrasonografi; Boyun ultrasonografisi (US) hiperparatiroidizm saptanan olgular da ilk başvurulacak görüntüleme yöntemidir. US ile lokalizasyon tesbiti yapılabilir. Paratiroid adenomlarının sonografik özellikleri arasında homojen hipoekojenite bulunur. US'nin büyümüş paratiroid bezlerini tespit etme hassasiyeti yüzde 72 ile 89 arasında değişmektedir (33).

Sestamibi sintigrafisi; Teknesyum-99 m-metoksiizobutilizonitril (99mTc-sestamibi veya MIBI ilk kardiyak patolojilerin için kullanılırken

paratiroid adenomlarında yoğunlaştığı tespit edilmiş ve daha sonra paratiroid adenomlarının teşhisinde kullanılmaya başlanmıştır. ^{99m}Tc-sestamibi, tiroid ve paratiroid dokusundaki hücrelerin mitokondrileri tarafından alınır, radyoaktif madde paratiroid bezlerindeki mitokondriden zengin berrak hücreler tarafından tiroid dokusuna göre daha uzun süre tutulur. Sestamibi sintigrafisi %12-25 olguda yalancı negatif sonuç verebilir (34).

Spect; Sestamibi tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT veya MIBI-SPECT), yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlayan ve sestamibi taramasının performansını artıran üç boyutlu bir sestamibi taramasıdır. SPECT ile anormal paratiroid bezlerini tanımlama hassasiyeti (sestamibi sintigrafisi için yüzde 71 ila 79 iken) %92- 98'dir (35).

Mrg; Özellikle reoperatif cerrahi için, MRG anormal paratiroid dokusunu lokalize etmek için yararlı invaziv olmayan, iyotlu kontrast veya iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalınmaya bir tetkiktir. MRG 'nin anormal paratiroid dokusu için bildirilen hassasiyeti yüzde 40 ila 85 arasındadır (36).

1.6.13. Tedavi

Semptomatik

Semptomatik PHPT (nefrolitiazis, kırıklar, semptomatik hiperkalsemi) olan hastalarda tek tedavi cerrahidir. Paratiroidektomi, hastalığı iyileştiren, böbrek taşı riskini azaltan, kemik mineral yoğunluğunu iyileştiren ve kırık riskini azaltabilen ve yaşam kalitesi ölçümlerini iyileştiren etkili bir tedavidir (37).

Aseptomatik

Aseptomatik bireylerin insidansının yüksek olması, bu popülasyonda cerrahi müdahale gerekliliği ve zamanlaması sorusunu gündeme getirmiştir. Bu hastalarda, hiperkalsiüri, kemik hastalığı ve / veya nefrolitiazis gibi durumlar ortaya çıkarsa cerrahi tedaviden fayda görürler (38). Fakat uzun vadeli, gözlemsel veriler ve randomize çalışma verileri, aseptomatik PHPT'li hastaların çoğunun ameliyat olmadan güvenle takip edilebileceğini açıkça göstermektedir (39).

Ameliyat endikasyonları

Hastaların ameliyat için aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılaması gerekir:

- Serum kalsiyum konsantrasyonu 1.0 mg/dL (0.25 mmol/L) fazla yükselen veya normalin üst sınırının üzerinde
- İskelet sistemi endikasyonları

○ Kalça, lomber omurga veya distal yarıçapta, tepe kemik kütlesinin altında 2,5 standart sapmadan daha fazla olan kemik yoğunluğu (T-skoru <-2,5).

○ Önceki asemptomatik vertebra kırığı (radyografi, bilgisayarlı tomografi [CT], manyetik rezonans görüntüleme [MRI] veya vertebral kırık değerlendirilmesi ile).

• Renal sistem endikasyonları

○ Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 mL / dak.

○ Yirmi dört saatlik idrar kalsiyum > 400 mg / gün (> 10 mmol / gün). Bazı uzmanlar, üriner kalsiyum atılımı > 400 mg / gün olanlarda ameliyat hakkında karar vermek için bir taş risk profilinin yararlı bir yardımcı olduğunu öne sürmektedir, ancak bunu destekleyecek veriler sınırlıdır.

○ Radyografi, ultrason veya BT ile nefrolitiazis veya nefrokalsinoz.

• 50 yaşın altında olmak

Non-operatif tedavi

Ameliyat tavsiye edilmiyorsa, yeterli izleme ile destekleyici önleyici tedbirlerin önerilmesi uygundur. Ameliyat geçirmeyen asemptomatik hastalar, hiperkalseminin kötüleşmesi, böbrek yetmezliği ve kemik kaybı için uzun süreli izleme gerektirir. Bu bulgulardan herhangi birinin gelişimi, hastalığın ilerlemesini ve cerrahi müdahale ihtiyacını gösterir. Serum kalsiyum ve kreatinin ve kemik yoğunluğunu (kalça, omurga ve önkol) her bir ila iki yılda bir izlem ile takip edilir. Hastalığın ilerlemesi meydana gelirse cerrahi önerilir.

Ameliyat olmayan hastalarda;

• Tiazid diüretik ve lityum karbonat tedavisi, hacim azalması, uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik ve yüksek kalsiyum diyet (> 1000 mg / gün) kaçınmak.

• Kemik erimesini en aza indirmek için fiziksel aktivite

• Nefrolitiazis riskini en aza indirmek için yeterli hidrasyon (günde en az altı ila sekiz bardak su)

• Orta derecede kalsiyum alımını (1000 mg/gün).

• En az 20 veya 30 ng / mL (50 veya 75 mmol/L) serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) seviyesini korumak için orta düzeyde D vitamini alımını (günlük 400 ila 800 uluslararası birim)

Cerrahi prosedür

PHPT'de standart cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonudur. Ancak son yıllarda, artan deneyim, gelişmiş görüntüleme modaliteleri ve intraoperatif paratiroid hormonu tetkiki (IOPTH) gibi yardımcı metodların kullanımı ile minimal invaziv

paratiroidektomi (MIP) tekniği tercih edilen prosedür olarak ön plana çıkmıştır. (40). MIP'nin başarısı, preoperatif doğru lokalizasyon çalışmasına bağlıdır. Bilateral boyun eksplorasyonu ve MIP'nin kür oranları, deneyimli bir paratiroid cerrahı tarafından ve uygun hasta popülasyonunda MIP uygulandığında benzerdir (yüzde 95 ila 98'e karşılık yüzde 96 ila 100). Her ikisinde de komplikasyon oranları, deneyimli bir paratiroid cerrahı tarafından yapıldığında düşüktür. MIP kullanımının artmasının cerrahi riski daha da azaltması beklenmektedir ve bu nedenle asemptomatik hastalığı olan hastalarda risk / fayda oranını cerrahiye doğru çevirebilir.

KAYNAKLAR

1. Sandstrom IV. On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoidea," with biographical notes by Professor J August Hammar [Carl M. Seipel]. Bull Ins Hist Med 1938; 6:179-222.
2. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. Surg Clin North Am 2009; 89:1205-25.
3. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am 2010; 43:417-32.
4. Barr DP, Bulger HA, Dixon H. Hyperparathyroidism. JAMA 1929; 92:951-2.
5. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. Cancer 2014; 120:3602-16.
6. Casale J, Giwa AO. Embryology, Branchial Arches. [Updated 2020 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
7. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
8. Brown MB, Limaiem F. Histology, Parathyroid Gland. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
9. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Seo H, Tominaga Y, Takagi H. Sekonder paratiroid hiperplazisinde oksifil hücre fonksiyonu. Nefron. 1996;73(4):580-6.
10. Özarmağan S, Tezelman S. "Paratiroid hastalıkları", G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. 2002. Ss. 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,
11. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark JAV Heerden, David R.F. Tyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Ch 36, Parathyroid glands 1694 pp. 1710, 1999
12. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
13. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. [Updated 2020 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
14. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
15. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary

- hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015 Apr; 73:1-7.
16. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359.
 17. Maret A, Bourdeau I, Ding C, Kadkol SS, Westra WH, Levine MA. Expression of GCMB by intrathyroid parathyroid hormone-secreting adenomas indicates their parathyroid cell origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):8.
 18. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2: N37.
 19. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med*. 1987;107(1):54.
 20. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2036.
 21. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):351.
 22. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 2004;117(11):861
 23. Corlew DS, Bryda SL, Bradley EL 3rd, DiGirolamo M. Observations on the course of untreated primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1985;98(6):1064.
 24. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res*. 2002; Nov; 17 Suppl 2: N87-94
 25. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, Prince A, Engel WK, Aurbach GD. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1974;80(2):182.
 26. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005;242(5):642.
 27. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925.
 28. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2002;19(11):958.

29. Rubin MR, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: Rheumatologic manifestations and bone disease. In: Bone Disease in Rheumatology, Maricic M, Gluck OS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.190.
30. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115.
31. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570.
32. Au AY, McDonald K, Gill A, Sywak M, Diamond T, Conigrave AD, et al. PTH mutation with primary hyperparathyroidism and undetectable intact PTH. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1184.
33. Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, Benzion J, Shvero J, Segal K, et al. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. *J Clin Ultrasound.* 2005;33(6):283
34. Lal A, Chen H. The negative sestamibi scan: is a minimally invasive parathyroidectomy still possible? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2363.
35. Schachter PP, Issa N, Shimonov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004;139(4):433.
36. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Commun.* 2003;24(7):755.
37. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1746.
38. Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):803.
39. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahan DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462.
40. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959.


BÖLÜM IV

MECKEL DİVERTİKÜLÜ

Meckel's Diverticulum

Mustafa Alper Akay

(Dr. Öğr. Üyesi), Kocaeli Üniversitesi, e-mail:pedcerr@gmail.com

 ORCID 0000-0003-3315-6098

Omfalomezenterik kanal artığı olan Meckel Divertikülü (MD) barsağın sık rastlanılan konjenital anomalilerinden biridir (Resim 1). Görülme sıklığı %1.3-2.2 arasındadır (1-4). 1600'lü yıllardan beri tanı ve tedavisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (2). Bu anomalinin omfalomezenterik kanal atığı olduğunu ilk tanımlayan 1809 yılında Johann Friedrich Meckel'dir (5).



Resim 1: Meckel Divertikülü (Klinik vaka)

Barsak duvarının 4 katmanı olan mukozaya, submukozaya, musküler tabaka ve serozayı içerdiğinden gerçek bir divertiküldür. Yerleşim yeri % 70'e yakın olguda, ileoçekal valve yaklaşık 60 cm uzaklıkta, antimezenterik yüzdedir. Daha yüksek lokalizasyonlarda da olabilir ancak çok nadirdir (6).

MD'nün diğer bir adı da 2'ler hastalığıdır (7, 8). Bunun sebebi:

- Toplumun % 2'sinde görülmesi
- Yerleşim yerinin ileoçekal valvden 2 feet uzaklıkta olması
- Genellikle 2 tip ektopik doku içermesi (mide ve pankreas)
- 2 majör komplikasyona yol açabilmesi (kanama ve perforasyon)
- Ortalama 2 inç (5 cm) uzunluğunda olmasıdır.

Semptomatik de asemptomatik de seyredabilen bir divertiküldür.

Yapısında farklı mukozalar yer alır. Asemptomatik divetikllerde ektopik mukoza insidansı % 15 civarındadır (2, 3, 8-15). Klinik belirti veren divetikllerde bulunan yapılar ise, mide mukozası (%51-95), pankreas dokusu (% 5-10), kolon mukozası (% 2), jejunum mukozası (%1) ve duodenum mukozasıdır (%1) (2, 3, 9-16).

Populasyonun % 2 sinde bulunan bu divertikül, komplikasyon gelişmez ise yaşam boyu fark edilmeyebilir (2, 17). Divertikül olanların sadece % 3-4 kadarı komplike olur (16). Komplike olan hastaların % 60'ı 2 yaş altındadır (18, 19).

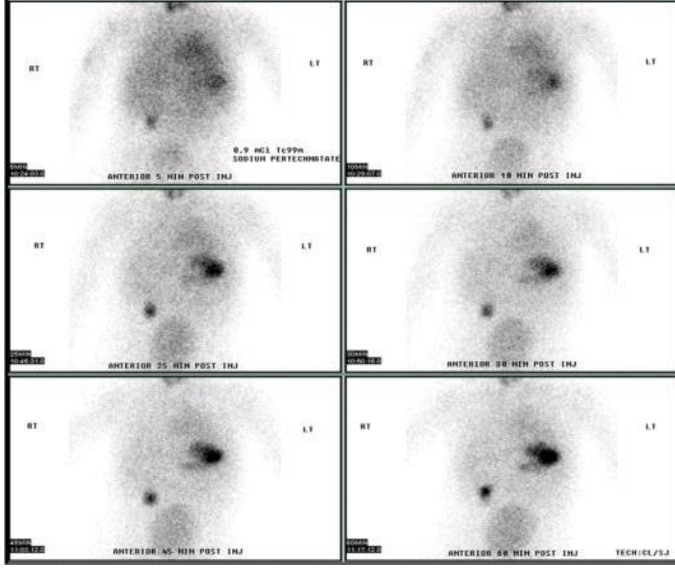
Komplikasyonları:

- Kanama (% 32-40)
- Obstrüksiyon (% 35); invajinasyon veya volvulus sonucu gelişen
- Divertikülit (% 17-22)

Kanama ve obstrüksiyon çocuk yaş grubunda, divertikülit ise erişkin dönemde ortaya çıkar (20).

Tanı

MD komplikasyonlarına bağlı görülen semptomlar genel semptomlar olup, farklı hastalıklarda da görülebilir. Bu yüzden tanı koymak zordur. Klasik ifade ile çok sık şüphelenilen ancak nadir bulunan bir hastalıktır (21). İleus ve peritonit varlığında laparotomi endikasyonu tartışmasıdır. Bu bulgular ile gelen hasta için cerrahi yaklaşım kararında sorun yoktur. Ancak kanama ile gelen hastalarda tanı koymak önemli bir sorundur. Hemoglobun düzeyi 9 gr/dl altına düşen durumlarda, rektal tuşe, endoskopi ve radyolojik değerlendirme ile tanı konulamıyorsa, % 30 olasılık ile MD karşımıza çıkacaktır. Bunun tanısı için en hızlı yöntem de Tc^{99m} sintigrafisidir (22). Mide mukozasına affinitesi olan Tc^{99m} perteknetat, mide paryetal hücreleri tarafından depolanır ve lümene salınır. Ektopik mide mukozası içeren MD de bu şekilde görüntülenir (Resim 2). Sintigrafi ile doğru tanı koyma olasılığı % 90 civarındadır (11, 22-32). Yanlış negatif veya pozitiflik olasılığı % 5-10 civarındadır (30-33).



Resim 2: Meckel divertikülü sintigrafik görüntüsü

Test öncesi hasta aç bırakılır. N/G dekompresyona alınır ve idrar sondası takılır. Bu ön hazırlık sintigrafiden doğru sonuç alma olasılığını artırır.

Tc^{99m}pertechnetat IV yoldan verilir. Yarı ömrü 6 saat olan madde için 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda görüntüler alınır. Sintigrafi sonucu negatif olsa da, MD ön tanısı hala geçerli ise test tekrarlanabilir.

Komplikasyonlar

- **Kanama**

MD'nde en sık görülen komplikasyon kanamadır. Sebebi, divetikül yapısındaki ektopik mide mukozasından salgılanan asit ve pepsinojenin ileum mukozasında ülserasyona yol açmasıdır(13). Bu ülserasyonlar da bölgesel arterlerde erozyona yol açar ve sonucunda şiddetli rektal kanamalar olur.

5 yaş altındaki çocuklarda meydana gelen kanamalar, hipovolemik şok tablosuna yol açabilecek düzeyde olabilir (2, 7). Kanama klasik olarak ağrısızdır. Rektal kanama koyu kırmızı renktedir ve vişne çürüğü rengi olarak tariflenir. Minör kanamalar ise melena şeklinde görülebilir. Ancak sıklıkla MD kanaması masif, tek seferde ve hipovolemik şoka sokacak kadar şiddetlidir. Hikaye derinleştirilirse daha önce de dönem dönem kanamaların olduğu öğrenilebilir. MD'nde kronik kanama nadirdir. Bu durumda hasta karşımıza demir eksikliği anemisi ile gelebilir (2). Hastaların % 60'ında, genellikle başvuruda hemoglobin düzeyi 8 gr/dl civarındadır. Şiddetli kanamalarda ise 3-5 gr/dl seviyelerine kadar düşebilir.

- **İntestinal obstrüksiyon**

MD olan hastalar, % 35 civarında, karşımıza ince barsak obstrüksiyonu bulguları ile gelir. Batın distansiyonu, safralı kusma ve gaz gayta çıkışı olmaması gibi klasik bulgular vardır.

- *İnvajinasyon*: Divertikül bu hastalarda ‘‘leading point’’ haline gelerek invajinasyonu başlatabilir. MD’nde en sık obstrüksiyon sebebi budur (33, 34). Hasta, 10-15 dakikada bir tekrarlayan karın ağrısı ağrı, çilek jölesi şeklinde rektal kanama, safralı kusma gibi invajinasyon şikayet ve bulguları ile karşımıza gelir.

- Apandisit oluş mekanizması gibi lümenin tıkanması sonucu *divertikülit* oluşabilir. Bu durum da perforasyon ile sonuçlanabilir. Sonrasında oluşan *fibröz bantlar* da obstrüksiyon oluşturur.

- Mezodivertiküler bant veya umblikusa yapışık kalan sol vitellin arter artığı altından ince *barsaklar herniye* olabilir. Bunun sonucunda da yine intestinal obstrüksiyon bulguları ortaya çıkar(34,14).

- *Littre Hernisi*: İnguinal herni kesesinde MD varlığı ve sıkışması sonucu obstrüksiyon meydana gelebilir (35).

- *Volvulus*: MD distalinin karın ön duvarına fibröz bir bant ile yapışması ve barsakların, bu yapının eksenini etrafında dönmesi sonucu *volvulus* meydana gelebilir (14).

- **İnflamasyon (Divertikülit)**

MD tabanı apandiks tabanına göre geniştir. Bu sebeple tıkanıklığa bağlı divertikülit gelişme olasılığı düşüktür. Ancak divertikülit olduğunda hasta karşımıza klasik apandisit bulguları ile gelebilir. Apandisit ön tanısı ile opere edilen ve apandiksin normal bulunduğu olgularda mutlaka MD de akıldan tutulmalı ve araştırılmalıdır.

- **Perforasyon**

MD peptik ülserasyon veya inflamasyon sonucu perfore olabilir. Bunun sonucunda peritonit gelişir. Divertikülit olgularında %36 civarında perforasyon ile karşılaşılır(16, 18, 20). Genellikle bu hastalarda yaygın bir peritonitten ziyade, lokalize abseler vardır.

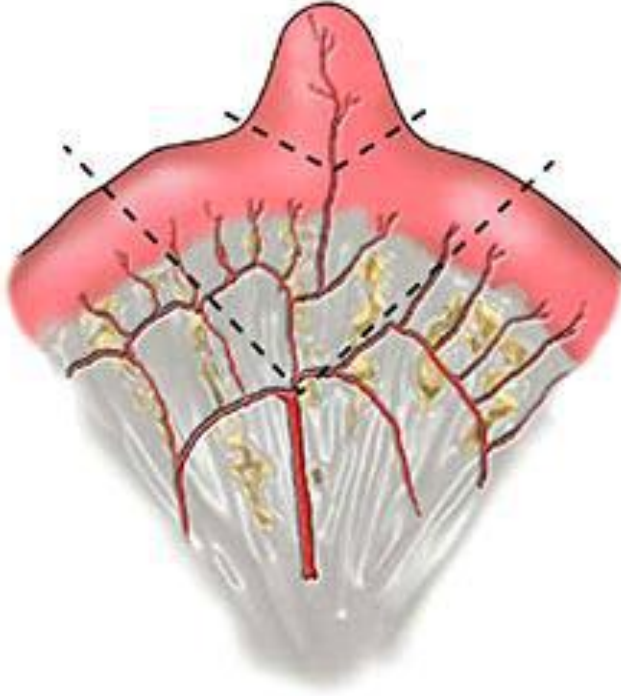
Tedavi

MD’nde kanamalar genellikle müdahalesiz durur. Acil cerrahi girişim gerekmez. Ancak bu hastalarda temel tedavi hastanın hemodinamisini dengeye getirmektir. Bu durumlarda hastanın oral alımı kesilir. Uygun intravenöz mayi tedavisi ve gerektiğinde kan tranfüzyonu yapılır. Genel durumu düzelen hastalarda tanı için tetkik ve radyolojik çalışmalara başlamak daha uygundur.

Tc^{99m} perteknetat sintigrafisi ile tanı konulan hastalar için elektif şartlarda operasyon planlanır. Sintigrafi sonucunun negatif gelmesi MD olmadığı anlamına gelmez. Hasta takibe alınmalıdır. Bu hastalar için ikinci bir kanama olduğu durumlarda ise tanısal laparotomi endikasyonu vardır

(2, 7). Laparoskopji tanı ve tedavide kullanılabilen diğeri bir seçenektir (36).

Operasyon Tekniğı: Göbek altı sağ transvers kesi (Rockey-Davis İnsizyon) ile batına girilir ve ileoçekal valv bulunur. Valvin 150 cm proksimaline kadar ileal segmente eksplere edilir. Divertikülü besleyen arter ve venler bulunarak bağlanır. Ektopik gastrik mukozanın tamamen çıkarılması gerekir. Bunun için de 2 taraflı oblik eksizyon yapılmalıdır. Oluşan defekt transvers planda iki sıra suture edilerek kapatılır. Divertikül geniş tabanlı ise MD de içine alınacak şekilde segmenter ileum rezeksiyonu yapılmalıdır (Resim 3).



Resim 3: Divertikül eksizyonu ve segmenter rezeksiyon

Çok dar tabanlı MD'nde ise apendektomi benzeri bir yaklaşım ile divertikül eksize edilebilir. Aynı seansta apendektomi de yapılır.

Post operatif dönemde karşılaşılabilecek en sık komplikasyon yapışıklıktır (% 5-10) (2).

Başka bir sebep ile yapılan laparotomi sırasında karşılaşılan MD'nün çıkarılması veya bırakılması konusunda net bir ortak fikir oluşmamıştır. Ancak elektif divertikülektomilerde mortalite oranı sıfır iken komplike olmuş durumlarda % 1-10 arasında olduğu görülmüştür (37).

Elektif divertikülektomi endikasyonları:

- Ektopik doku içerme olasılığı yüksek olan 2cm den daha geniş tabana sahip olan divertiküller
- Divertikülit gelişme riski yüksek tabanı çok dar olan divertiküller.
- Vitellin kanal artıklarının olduğu divertiküller.
- Özellikle palpable ektopik doku içeren divertiküller sayılmıştır (2, 33).

KAYNAKLAR

1. Albu I. The ileal diverticulum: Morphoclinical and epidemiological study. Rom J Morphol Embryol 1993;39: 37.
2. Amoury RA, Snyder CL. Meckel's Diverticulum. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al(eds): Pediatric Surgery, St Louis, Mosby.1998, pp. 1173-1184
3. Günşar C, Ceylan H, Munis N, Karaca İ, Mir E. Meckel Divertikülü: Sıklık ve çocukluk çağındaki komplikasyonlar. Pediatrik Cerrahi Dergisi 2003;17(1): 30-34.
4. Matsugas MI. Incidence, complications and management of Meckel's diverticulum. Arch Surg 1995;130: 143-146.
5. Meckel J. Uber Die Divertikül am Darmkanal. Archiv Physiol 1809;9: 421-453.
6. McSwain GR and Anderson MC. Meckel's diverticulum of the proximal jejunum. Arch Surg 1979;114: 212.
7. Raffensperger JG. Meckel's Diverticulum. In Raffensperger JG (eds): Swenson's Pediatric Surgery, Fifth Edition, Connecticut, Appleton&Lange, 1990, pp. 491-493
8. Stevenson RJ. Gastrointestinal bleeding in children. Surg Clin North Am 1985;65(6): 1455-1480.
9. DeBartolo HM, van Heerden JA. Meckel's Diverticulum. Ann Surg 1976;183: 30.
10. Donnellan WL. Meckel's Diverticulum and related anomalies. In Donnellan WL et al (eds): Abdominal Surgery of Infancy and Childhood. Harwood Academiz Publishes, 2004, 41/1-12.
11. Mackey WC, Dinean P. A fifty year experience with Meckel's diverticulum. Surg Gynecol Obstet 1983;156: 56-64.
12. Rutherford RB, Akers DR. Meckel's diverticulum: A review of 148 patients with special reference to the pattern of bleeding and to mesodiverticular bands. Surgery 1966;59: 618.
13. Soderlund S. Meckel's diverticulum: A clinical and histologic study. Acta Chir Scand Suppl 1959;248: 213-233.
14. St Vil D. Meckel's diverticulum in children: A 20 year review. J Pediatr Surg 1991; 26:1289.
15. Vane DW, West KW, Grosfeld JL. Vitelline duct anomalies: Experience with 217 childhood cases. Arch Surg 1987;122: 542-547.

- 16.Soltero MJ, Bill AH. The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal. *Am J Surg* 1976;132: 168-173.
- 17.McParland FA and Kiesewetter WB. Meckel's diverticulum in childhood. *Surg Gynecol Obstet* 1958;106: 11-14.
- 18.Benson CD. Surgical implications of Meckel's diverticulum. In Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, et al (eds). *Pediatric Surgery Third Edition*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1979, pp. 955-960.
- 19.Ludtke FE, Mende V, Kohler H, et al. Incidence and frequency of complications and management of Meckel's diverticulum. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169: 537-542.
- 20.Seagram CGF, Louch RE, Stephens Ca, et al. Meckel's diverticulum: A 10 year review of 218 cases. *Can J Surg* 1968;11: 369-373.
- 21.Mayo C. Meckel's diverticulum. *Proc Mayo Clin* 1933;8: 230.
- 22.Jewett TC Jr, Duszynski DO and Allen JE. The visualization of Meckel's diverticulum with 99m pertechnetate. *Surgery* 1970;68: 567-570.
- 23.Adalet I, Şirali M, Koçak M, Demirkol O, Çelik A, Cantez A. Meckel divertikülü tanımında Tc-99m perteknetat sintigrafisi. *Pediyatrik Cerrahi Dergisi* 1993;7(1):36-39.
- 24.Berquist TH, Nolan NG, Stephens DH, et al. Specificity of 99m Tc-pertechnetate in scintigraphic diagnosis of Meckel's Diverticulum: Review of 100 cases. *J.Nucl Med* 1976;17: 465-469.
- 25.Cooney DR, Duszynski DO, Camboa E. The abdominal technetium scan (a decade of experience). *J Ped Surg* 1982;17: 611-619.
- 26.Majd M. Radionuclide imaging in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1985;32 (6): 1559-1579.
- 27.Oldham KT, Lobe TE. Gastrointestinal hemorrhage in children:A pragmatic update. *Pediatr Clin North Am* 1985;32 (5): 1247-1263.
- 28.Riddlesberger MM Jr. Evaluation of the gastrointestinal tract in the child: CT, MRI and isotopic studies. *Pediatr Clin North Am* 1988;35(2): 281-310.
- 29.Rosenthal L, Henry JN, Murphy DA et al. Radiopertechnetate imaging of the Meckel's Diverticulum. *Radiology* 1972;105: 371-373.
- 30.Sfakianakis GN, Conway JJ. Detection of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum and in other aberrations by scintigraphy. I Pathophysiology Indications and methods- 10- year experience. *J Nucl Med* 1981;22: 732-738.

- 31.Sfakianakis GN, Conway JJ. Detectiom of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum and in other aberrations by scintigraphy. I Pathophysiology Indications and methods- 10- year experience. J Nucl Med 1981;22: 647-654.
- 32.Sfakianakis GN, Haase GM. Abdominal scintigraphy for ectopic gastric mucosa: A retrospective analysis of 143 studies. Am J Radiol 1982;138: 7-12.
- 33.Sawin RS. Appendix and Meckel's diverticulum. In Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (eds): Principles and Practice of Pediatric Surgery, Lippincott & Williams & Wilkins, Philadephia, 2005, pp. 1269-1282.
- 34.Barlas M, Dilsiz A, Abasıyanık A ve ark. Dügümlenmiş Meckel Divertikülü nedeniyle oluşan intestinal obstrüksiyon. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1988;2: 54-58.
- 35.Bailie RC. Incarceration of a Meckel's inguinal hernia in an infant. Br J Surg 1959;46: 459-461.
- 36.Huang CS, Lin LH. Laparoscopic Meckel's Diverticulectomy in infants: Report of three cases. J Pediatr Surg 1993;28: 1486-1489.
- 37.Cullen JJ. Surgical management of Meckel's Diveticulum: An epidemiologic, population-based study. Ann Surg 1994;220: 564-568.

BÖLÜM V

NADİR BİR VAKA; APANDİSİT VE TORSİYONE MECKEL DİVERTİKÜLÜ BİRLİKTELİĞİ

*A Rare Case: Association of Appendicitis and Torsioned Meckel's
Diverticulum*

Mustafa Alper Akay

(Dr. Öğr. Üyesi), Kocaeli Üniversitesi, e-mail:pedcerr@gmail.com



ORCID 0000-0003-3315-6098

Giriş

Meckel divertikülü, sindirim sisteminin en sık rastlanan doğumsal anomalisi olup, omfalomezenterik kanalın intrauterin hayatta 7.ve 8. haftalarda kapanmaması sonucu meydana gelir (1,2). Görülme sıklığı %2-3 düzeyindedir (3). Çoğu asemptomatik olup kanama, obstrüksiyon, inflamasyon gibi sebeplerle semptomatik hale gelebilir (%4-6) (4,5). Çocuk yaş grubunda, en sık bağırsak tıkanıklığı ve kanama ile kendini gösterir. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Çalışmada, akut apandisit ön tanısıyla ameliyata alınan ve akut apandisite eşlik eden torsiyone Meckel divertikülitli olgu sunuldu.

Olgu

On bir yaşındaki erkek hasta, üç gün önce başlayan, şiddeti değişmeden devam eden, umblikus çevresinden sağ alt kadrana yerleşen karın ağrısı ve bulantı yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Hastanın kusması yoktu. Daha önce benzer şikayeti olmayan hastanın aile anamnezinde de özellik yoktu. Fizik muayenede, batın sağ alt kadranda hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Tansiyonu 110/70 mmHg, kalp tepe atımı 72/dak, solunum sayısı 24/dak, ateşi 36,5 °C (aksiller) idi. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küresi 10000/mm³, biyokimyasal değerleri ve tam idrar tetkikinde patoloji yoktu. Karın ultrasonografisinde ödemli ve komprese olmayan 7,6 mm çapında apendiks saptandı. Hasta bu muayene ve tetkiklerin sonucu göz önünde bulundurularak, akut karın ön tanısıyla ameliyata alındı. Ameliyatta apendiksin yangılı olduğu ve distalinden ince bağırsak ansına yapıştığı saptandı. Apendiksin yapışık olduğu ince bağırsak ansı açıldığında, yapışıklığın ileoçekal valvin 45-50 cm ön kısmında bulunan yangılı Meckel divertikülü olduğu görüldü. Divertikül dar olan tabanından 360 derece torsiyone idi. Distalinin dolaşımı bozulmuş

ve nekroze görünümde idi. Detorsiyone edildi (Resim 1). Usulüne uygun apendektomi ve takiben Meckel divertikülünü de içecek şekilde ince barsak rezeksiyon-anastomozu yapılarak operasyon sonlandırıldı.

Hastaya, ameliyat sonrası ampisilin+sulbaktam 100 mg/kg/gün + metranidazol 30 mg/kg/gün ve amikasin sulfat 15 mg/kg/gün başlandı. Beş gün antibiyoterapisine devam edilen hastaya oral rejim başlandı. Tolere etmesi üzerine post operatif 7. gün şifa ile taburcu edildi.



Resim 1: Olgunun detorsiyone edilmiş, gangrene Meckel divertikülü (Ok torsiyon bölgesini gösteriyor).

Histopatolojik incelenmede; apendektomi materyali akut apandisit, Meckel divertikülü kayıtlı örnek ise submukozada ödem ve serozada kronik özgül olmayan iltihabi reaksiyon içeren ince bağırsak duvarı olarak bildirildi.

Tartışma

Meckel divertikülü sindirim sisteminin en sık doğumsal anomalisidir. %2 görülme sıklığı vardır. Hastaların %80'i semptomsuzdur. Çocukluk döneminde en sık semptom ağrısız, abondan rektal kanama iken erişkinlerde en sık barsak tıkanmasıdır. Komplikasyonları arasında volvulus, intussusepsiyon, inkarsere herni ve malignite sayılabilir. Meckel divertikülünün aksiyel torsiyonuna bağlı gangren oluşması özellikle çocuklarda çok az rastlanan bir komplikasyondur (6-13). Bildirilen vaka sayısı, 35 yılda çocuk yaş grubunda 8, yetişkin yaş grubunda ise 16'dır (13). Meckel divertikülü aksiyel torsiyonu nonspesifik karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma ile gelebilir. Radyolojik tanı yöntemleri ile ameliyat öncesi dönemde divertikül tanısı koymak oldukça zordur (3). Meckel divertikülü Tc-99m perteknetata yüksek sensitivite ve

spesifite ile gösterilebilmektedir (4,5). Semptom veren hastalarda batın tomografisi ve ultrasonografi ile komplikasyonları ortaya koyma imkanı vardır. Sunulan olgu dahil 10 çocuk olgu (15 ay-14yaş ve 2'si kız, 8'si erkek) nonspesifik karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusma şikayetleri ile başvurmuş ve akut karın nedeni ile volvulus, ileus, dublikasyon kisti ve perforate apandisit ön tanıları opere edilmiştir (6-13). Ultrasonografi yapılan olgularda komprese edilemeyen kistik kitle, batın tomografisi kesitlerinde ise kontrast madde tutmayan kistik kitle ve ince barsak benzeri dilate kitle görülmüş olmasına rağmen ameliyat öncesi Meckel divertikülü tanısı konulamamıştır (6-9,13). Bu olgulara ameliyat öncesi dönemde sintigrafi çekilememiştir (6-13). Acil şartlarda uygulanması zor olan sintigrafi ile, özellikle gangrenli olgularda sonuç almak oldukça zordur.

Meckel divertikülü semptom veriyor ise tedavisi divertikülün eksize edilmesidir. Ancak birçok hastalığın semptomları ile Meckel divertikülü semptomları karışabilir. Bu sebeple ameliyat öncesinde Meckel divertikülü tanısı koymak oldukça güçtür. Hastalar sıklıkla akut batın ön tanısı ile operasyona alınmakta ve tanıları perioperatif konulmaktadır. Akut karın ön tanısı ile opere edilecek hastalarda Meckel divertikülü ve komplikasyonları ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulmalıdır. Hastanın kliniğini açıklayabilecek bir patoloji bulunamamışsa, hasta mutlaka Meckel divertikülü açısından tetkik edilmelidir. Akut batın ile gelen olgularda aksiyel Meckel divertikül torsiyonu ve gangreni sürpriz olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Perlman JA, Hoover HC, Safer PK. Femoral hernia with strangulated Meckel's diverticulum (Littre's hernia). *Am J Surg* 1980; 139: 286-9
2. Leijonmarck CE, Bonman-Sandelin K, Frisell J, Raf L. Meckel's diverticulum in the adult. *Br J Surg* 1986;73:146-9
3. Kusumoto H, Yoshida M, Takahashi I et al. Complications and diagnosis of Meckel's diverticulum in 776 patients. *Am J Surg*.1992;164: 382-3.
4. Sharma RK, Jain VK. Emergency surgery for Meckel's diverticulum. *World J Emerg Surg* 2008;3:27.
5. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99:501-5
6. Larson J, Ellinger D: Sonographic findings in torsion of a Meckel diverticulum. *Am J Roentgenol* 1989;5:1130.
7. Al-Samarrai AI: Meckel diverticulum presenting as an abdominal mass. *Saudi J Gastroenterol* 1997;3:147-148.
8. Gallego-Herrero C, del Pozo-Garcia G, Marín-Rodríguez C, et al: Torsion of a Meckel's diverticulum: sonographic findings. *Pediatr Radiol* 1998;8:599-601.
9. Farris SL, Fernbach SK: Axial torsion of Meckel's diverticulum presenting as a pelvic mass. *Pediatr Radiol* 2001;12:886-888.
10. Cavanaugh RM, Nicolette LA, Becker MC: Torsion of a meckel diverticulum associated with internal herniation and small bowel obstruction as a cause of right lower quadrant pain in a 12 years old girl. *J Pediatric and Adolescent Gynecology* 2001;3:146-147.
11. Prasad TR, Chui CH, Jacobsen AS: Laparoscopic resection of an axially torted Meckel's diverticulum in a 13-year-old. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 4:425-427.
12. Limas C, Seretis K, Soultanidis C, et al: Axial torsion and gangrene of a giant Meckel's diverticulum. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006;1:67-68.
13. Chiyori K, Satoshi H, Masahiko F, et al: A case of torsion of Meckel's Diverticulum. *J Japan Surgical Association* 2007;2:360-364.

BÖLÜM VI

FARMAKOLOJİK İNHALER HEDEFLEME İNHALER FARMASÖTİK İNOVASYONLARIN FARMAKOTERAPİYE KATKISI AZİTROMİSİN, KLARİTROMİSİN VE DİĞERLERİ

*Pharmacological Inhaler Targeting.
Contribution of Inhaler Pharmaceutical Innovations to
PharmacotherapyAzitromycin, Claritromycin and Others*

Namık Bilici

(Öğr. Üyesi. Dr.), Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi



1. İlaçların Hedef Doku Odaklaması

İlaçEtkin maddelerinin vücudun spesifik bölgelerine seçici olarak taşınmasına "hedefleme" ya da hedefe yönelme denilebilir (1). Hedeflendirme çalışmaları konvansiyonel ilaçlarda yapılabildiği gibi biyoteknolojik veya gen kökenli madde ya da biyolojik aktif ajanlar ile de yapılabilir. Konvansiyonel tedavide görülen olumsuzlukları elimine etmek, toksik ve immünojen özelliklerini azaltmak ya da gidermek amaçlanabilir. Hüresel düzeyde taşımayı arttırmak, distribüsyon esnasında, biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarını düzenlemek ve salım kinetiklerini optimize etmek amacıyla uygulanabilir (2). Bu hedefleme ile ilaçların farmakokinetikleri (PK) ve farmakodinamileri (PD) az veya çok istenilen istikamete yönlendirilebilir. Böylece ilaç miktarının azaltılması, verilisinin kolaylaştırılması, etkileşiminin en aza indirilmesi gibi optimum verimlilikler sağlanabilir. Bu amaç günümüz farmakodinamisine katkı sağlayacağı kadar farmako-ekonomi için de önemli bir hedef oluşturur. Akciğere efektif hastalıklarının hemen tamamı antibiyotik tedavisi üzerine kuruludur. Bakteriyel hastalıklar akciğer üzerinde geçici enfeksiyon sorunu dışında baskıcı ve progresif (KOA, kronik fibrozis, bronşektazi gibi) fonksiyon kaybına da neden olurlar.

Makrolid antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin yanı sıra antienflamatuar ve immunmodülatör etkileri de antibakteriyel etkiye ilave edildiğinde inhalasyon yoluyla daha verimli olmaları beklenir.Çözelti veya kuru toz şeklinde aerosoller akciğerlere uygun formda hazırlanabilirler ise daha verimli bir tedavi mümkün olabilir. Makrofajlar,

akciğer epiteli ve alveolar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler birçok ilacın inhale kullanılabilmesine işaret etmektedir (3).

Moleküllerin stabilitesini arttırmak, azaltmak ve yönlendirmek suretiyle molekül bağımlı advers/ciddi advers reaksiyonları minimize etmek tedavinin en etkili kuralıdır. Bununla birlikte daha düşük dozda bütün organizmaya dağılımını önleyerek özgün ve güvenli bir tedavi sağlamak amaçlanır. Hedefleme temelde birkaç farklı şekilde yapılabilir. Konvansiyonel olarak kullanılan bir ilacın hedef dokuya özel taşıyıcı sistemlerle taşınması molekülün fiziko-kimyasal özelliklerini değiştirmek suretiyle geçişinin kolaylaştırılması, hücre içine girişi kolaylaştıran enzimatik, mikro- partiküler veya modifiye sistemlerle de yapılabilir (4). Çözünabilir sentetik polimerler vasıtasıyla dolaşımında kalış süresini uzatmak, antikor, folat transferrin ve peptidler gibi hedefleme yeteneğini arttırmak, özgün kılmak, pH, ısı gibi uyarıcıya duyarlı bileşenlerin kopolimer yardımıyla duyarlılığı arttırmak, EDTA, deferroksamin'de olduğu gibi etkin madde taşıyıcı sisteme bir kontrast kısım eklemek suretiyle yapılabilir (5).

İlaçlar fiziksel özelliklerine, veriliş yollarına bağlı olarak da yönlendirilebilir. Çok büyük mikro partiküller ($>150 \mu$) tümörlü dokularda emboli oluşturmak amaçlı kullanılmıştır. Örneğin 5-florourasil, kitosan parçacıklara yüklenerek kemoemboli oluşturulmuştur. Yine SC verilen antitümör ilaçlar lenf nodüllerinde tutulduğu için bu bölgedeki metastazı önleme amaçlı kullanılır. Çok küçük ($3-10 \mu$ büyüklüğünde) partiküllerin pulmoner yönlendirilmesi mümkün olmuştur. Dolayısı ile 3μ çapındaki antikanser ilaçlar kullanılmıştır. Temel bir kural olarak $5-10 \mu$ partiküller İV verildiğinde akciğerde tutulduğu için streptomisin, rifampisin gibi tüberküloz ilaçlarında denenmiştir. Ancak daha büyük partiküllere sahip örneğin mitomisin-C böbreklerde tutulmaktadır (6).

Bu tür pasif yönlendirmenin dışında molekül yüzeyinin lipofilik / hidrofilik yapısı, yüzeysel yükü, reseptörü düzenlemek suretiyle inove etmek mümkün olabilir. Belki plazma fiziği ile de bu işlem yapılabilir. Yüzeysel modifikasyon tekniği olarak konjugasyon ile küçük moleküller, proteinler, peptidler, antikorlar ve polimerler aktif hedefleme ligandları ile nanopartikül yüzeyine fiziko-kimyasal konjugasyonları yapılmaktadır. Bu modül birçok şekilde yapılabilir. Polietilen glikol (PEG) çeşitleri, fosfotidiletanolamin, Poloksamer çeşitleri, biyoadezif maddelerden kitosan, izopropilsiyanoakrilat, polisorbata ve poly-l-lisin kullanılır. Bazen de polisorbata-80 ve poloksamer-188 gibi anyonik karakterde malzemeler kullanılır. Nanopartikül membranında özgün reseptörleri taşıyan hücreye ulaştırılır. Hücre içine penetre olunca enkapsüle ajan hedef hücreye kontrollü ve istenirse uzatılmış formülü libere eder. Yapı, şekil ve metotları sürekli geliştirilen bu hedefleme araçları ilaç taşıyıcı

sistemlerin güncel bilime dolayısı ile sağlık refahına önemli katkılar yapacağı aşikardır (7).

Hedefleme potansiyeli ile sellüler penetrasyon kabiliyetinin artırılması molekülü maskelemek suretiyle risklerini azalttığı gibi biyoaktif savunma sistemlerinden (RES, makrofaj, vd.) korunmayı da sağlar. Bu durum; sınırsız biyoteknolojik inovasyon alanları açacağı gibi sağlık refahına spesifik, sorunsuz, modüler ve optimum bir tedavi imkânı da bahşedecektir.

1.1. İnhaler İlaç Kinetiği

İlaç moleküllerinin belirli reseptörlere özgün kılınması ya da vücudun belirli dokularında etkinlik göstermek üzere hedeflenmesi sofistike bir iş ve bağlı işlemler zincirinden oluşur. Burada ilaç molekülünün özelliği önem taşıdığı kadar hedef organ hastalığın karakteri ve taşıyıcı sistem de en az o kadar önemlidir. Dolayısıyla her dokuya ilaç hedeflemek günümüz teknolojisi ile yapılabilmesi mümkün olmadığı gibi alıcı dokunun da tıpkı konvansiyonel ilaçlar gibi az veya çok bir dağıtımının olabileceği bilinen bir gerçektir. İşte bunun için doku hedeflemesi yapılırken göz, akciğer, eklemler, gastrointestinal kanal veya kanalın bir bölümü, lezyon içleri, idrar kesesi, beyin ventrikülleri, lenf nodülleri, intravasküler hedefler, ekstrasvasküler özel hücre hedeflemesi gibi. Burada her hedefin kendine özgü yapısı, geçişken olduğu çevre dokuları, innervasyonu, vaskülarizasyonu, biyodegradasyon kapasitesi ve kabiliyeti vardır. Dolayısı ile günümüz bilimi ile optimuma yakın modüle edilebilen ana hedeflere ilişkin uygulamalar sınırlıdır.

Günümüzde salbutamol, salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol, terbutalin, ipratropium bromid, tiotropium bromid, aklidinyum bromid, glikopironyum bromid, umeklidinyum bromid(kuru toz), nedokromil, sodyum kromoglikat, budesonid, beklametazon, ciclesonid, flutikazon propionat, mometazon furoat gibi tekil ilaçların inhale farmasötik formları mevcuttur (8). Bileşim ilaç olarak da flutikazon& salmeterol, budesonid&formoterol, flutikazon&vilanterol, beklametazon&formoterol, flutikazon&formoterol gibi farmasötik şekiller mevcut olup daha ziyade akciğerlere direk verilebilen moleküller için önemlidir (9, 10). Neticede primer olarak solunum yolları ile kardiyovasküler hastalıklar için akciğere verilmek üzere belli konsantrasyon ve hacimde farmasötik inhale müstahzarlar kullanıla gelmektedir.

Tüberküloz, hormon yerine koyma tedavisi, kemoterapide lokal hedefleme üzerinde çokça çalışılmış ve ürünleri olan alanlardır (2). Özellikle akciğer üzerinden inhalasyon sadece akciğer hastalıkları için değil yüksek kan konsantrasyonu sağlamak için de kullanılabilir bir yöntemdir. Ancak bu amaçla büyük miktar madde verilmesi mümkün

değildir. Akciğer farmakokinetiği şimdiye kadar çalışılan parenteral ve enteral kinetiklerden daha farklıdır. Enteral yollarla verilen ilaçlar absorpsiyon hızı, ajanın çözünme özelliği, gastrointestinal sıvıda çözünürlüğü çözülmeden sonra bağırsağın metabolizması, mikrobiyota etkisi, taşıyıcıların afinitesi portal venede taşınmanın yanısıra hepatositlerde taşıyıcı kapasitenin durumu ilk geçiş etkisi gibi biyoyararlanımı belirleyen birçok faktörden etkilenir. Solunum yoluyla yapılacak ilaç tedavisi sistemik ilaçkonsantrasyonu gerekmiyor ise çok kıymetlidir. Sistemik etkileşim için güvenlik sağlanmış olmakla beraber hedef doku ilaçkonsantrasyonu çok düşük bir doz ile sağlanmış olur. Buradaki tek problem kinetik süreçleri idare etmektir. İlacı veren cihazın ilaç miktarını ve optimizasyon ayarlaması kadar akciğerin karmaşık farmakokinetik süreçleri de önemlidir (11).

İletken havayolları ince, naif mimarisi ve alveoller dahil olmak üzere morfolojik yapısı ve barındırdığı özel sıvı için ilaç kinetiği düzenlenmek zorundadır. Farmakokinetik prosesler olarak sistemik uygulamadan farklı olan bu kısım şu şekilde izah edilir. İlaç partikülü özelliği, damlacık birikimi, solunum yolları ve akciğerde ilacın çözünmesi, mukosilyer klirens, alveolar boşlukta makrofaj klirensi, çözülmüş ilacın akciğer dokusu tarafından absorpsiyonu, ilacın dokuda tutulması metabolizasyonu ve akciğer dokusundan sistemik dolaşıma absorptif ilaç perfüzyon klirensi aşamalarını kapsar. Bu Pulmoner PK karmaşıklığı belirlemek önem arz eder. Solunan molekülün akciğer mikrodiyalizi ile pulmoner doku konsantrasyonunu ölçmek standart bir klinik uygulama olarak mümkün değildir (12). Dolayısıyla inhalasyon sonrası çoklu absorptif süreçlerin tamamını modellemek ve bu modelleri doğrulamak hiç de kolay olmayacaktır. Böylece eğer ilacın enteral ve parenteral kullanımı mevcut ise kıyaslamak suretiyle üzerinden bir hesap mümkündür. Ancak inhalasyon üzerinden sistemik etkinliği de istenilen bir molekülün PK'sini karakterize etmek için hem pulmoner hem de sistemik PK'in aynı anda değerlendirilmesi gerekir. Solunan ilaçların inhalasyonu takip eden ilk güçlüğü, ilaç partiküllerinin veya damlacıklarının cihazda, ağız-boğaz bölgesinde, iletken hava yollarında ve alveolar boşlukta birikmesidir. Akciğerde biriken toplam fraksiyon "akciğer dozu" olarak düşünülebilir ancak "pulmoner birikim" ifadesi bütün büyük, küçük hava yolları ile alveolar boşluk ve epitel yüzey birikimini ifade eder (11,13). Akciğer dozu da pulmoner birikim paternleri de aerodinamik partikül boyutuna, yüküne bağlı olduğu gibi inhalasyon akışına, cihaz özelliklerine ve hastalıkla ilgili faktörlere de bağlıdır (13). Bunun için ajanın fiziko kimyasal özellikleri etkili olmasa bile ağız-boğaz bölgesine takılan kısmın yutulacağı ve üst solunum yollarında takılıp akciğere ulaşamamış partiküllerin de ekshale edileceği bilinir. Bu; aerodinamik çapı önemli kılar (2, 11).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 0,5-5 µ aerodinamik çapa sahip ilaç partiküllerinin akciğerde akümülyasyon potansiyeli büyüktür. Ortalama 2-3 µ aerodinamik çapın altındakiler alveolar birikimi ve geçişleri stabil iken > 5 µ partiküllerin ileti yollarında takılıp kalırlar. Bu büyük partiküller ağız boğaz bölgesini için terapötik değer ifade etse de pulmoner aktivitesinden söz etmek çok güçtür (14). Daha küçük aerodinamik partiküllerin hava akışıyla eylemsiz kalmalarını /savrulmaları/ önlemek ve kendilerinden istifade etmek amacıyla nefesin tutulması yoluyla onlar da çökertilip emdirilmek suretiyle etkin ve yararlanılabilir hale getirilebilir. Bu difüzyonel birikim (Brown hareketi) çok küçük çaplı hava yollarında ve alveollerde biriken < 1µ ve altı parçacıklara ilişkin bir durumdur. Çoğunlukla istenilen bir durum da değildir. Optimum efikasite için bronkodilatör, mukolitik, ekspektoran, uygun kortikosteroid, antihistaminik gibi ek modüllerin kombinasyonu da düşünülebilir.

Akciğere biriken ilaç parçacıkları öncelikle epitel astar sıvısı içinde çözünür. Bu süreç ilaç formülüne, fiziko-kimyasal özelliklerine ve doku fizyolojik faktörlerine bağlıdır. Normal olarak hava yolları bifazik jel-sulu bir mukus tabakası ile kaplıdır. Alveoller, alveolar epitel sıvısı ve pulmoner yüzey aktif madde ile sarıdır. Büyük çaplı hava yollarından küçüğe doğru azalan pulmoner astar sıvısının kalınlığı, değişen yapısı ve içeriği ile ilacın çözünmesini etkiler. Alveolar hücreler tarafından üretilen yüzey aktif maddeler yüzey gerilimini azaltıp çözünmeyi kolaylaştırırken mukus tabası partiküller için bir bariyer işlevi görür. Epitelyal astar sıvısında pulmoner çözünme absorpsiyon için mutlak gereklidir (15). Ancak burada inhale ilacın özellikleri önem taşır. Şöyle ki; çözüldürülmüş ilaçlar, pulmoner astar sıvısına hızla yayılabilirken, inhale tozlar için aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Zira çözünürlük, partikül madde emilimi için çok önemlidir. Bu hız sınırlayıcı bir aşamadır. Bu da mukosilyer süpürme faaliyetinden etkilenir. Pulmoner retansiyonda yavaş çözünme özelliğinde hidrofobik karakterli bir ilacın kalış süresi de uzar. Bunun için β_2 agonistler yüksek çözünürlüğe sahip iken inhaler kortikosteroidler daha yavaş çözünme eğiliminde moleküller olarak karakterize edilirler (16).

İlaç partikülünün biyoyararlanımı doza ve akciğere özgü temizleme süreçlerine (klerens) bağlıdır. Burada mukosilyer klirens esas aktördür. Mukosilyer klirensle farinkse taşınan ilaç partikülleri yutulur ve GİS'e geçer. Bu taşınma esnasında bir kısım ilaç molekülü de emilerek üst solunum yollarında daha uzun süre etkili olabilir. Aynı şekilde etkisiz hale de getirilebilir. Ancak mukosilyer klirens de molekülün karakterizasyonundan ve dokunun fizyo-patolojisinden etkilenir. Öte yandan alveolar makrofajlar partikülleri fagosite ederek akciğeri drene eden lenf düğümlerine taşırlar. Buna makrofaj klirensi mukosilyer

klirenstan çok daha yavaştır. İnhaleilaçların çözünen kısmında ilaç efikasitesini etkileyecek düzeyde yüksek değilse ihmal edilebilir (16).

Hava yolları klirensinden başarıyla kaçıp epitel astar sıvısında çözünen ilaç çeşitli mekanizmaların kontrolü altındaki akciğer dokusuna geçebilir. Bu mekanizmalar ilaca bağlı olduğu kadar fizyo-patolojiye de bağımlı parametrelerdir. Küçük hidrofilik bileşikler epitel boyunca difüzyon ve diğer mikro transportif sistemlerle, bir kısım partikül apoptoz yollu geçerler. Lipofilik moleküllerin epitel hücrelerinden pasif transselüler difüzyonla hızla emildiği kabul edilir. Absorpsiyon yüzeyi alveolar boşlukta çok büyük iken hava yollarında daha küçük bir yüzeyde gerçekleşir. Bu alveolar emilimi eşsiz kılar (2).

Genel olarak, çözünmüş ilacın emiliminin alveollerde hızlı olduğu, yüzey alanı, perfüzyon ve epitel kalınlığındaki farklılıklar nedeniyle iletken hava yollarında yavaş olduğu kabul edilir. Elbette her iki durum da doku fizyo-patolojisinden etkilenir. Uzun etkili muskarinik reseptör antagonistleri ile uzun etkili β_2 agonistler pulmoner doku geçirgenliği düşük olmalarından dolayı akciğer retansiyonunun uzun olması ile açıklanabilir. Pulmoner uzun süre tutma, lipit çift katman bariyerine, reseptör hızına, bronkodilatörlerle sağlanan etkiye ve pulmoner esterleştirmeye bağlıdır. Pulmoner retensiyon merkezi dağılıma ilaç aktarımında bulunabileceği gibi metabolizasyon kapasitesinin aşılması, CYP1A1, 2E2 gibi sigara dumanı ile ilişkilendirilen enzimler gibi bir risk de taşır (7).

Alveolar konsantrasyon epitelin yapısı gereği sistemik dolaşıma daha çok geçme ve dengeleme eğiliminde iken trakeobronşiyal aks retensiyona daha yatkındır. Alveollardan sistemik dolaşıma geçiş de pulmoner ilaç klirensi olarak kabul edilir. Bu üç durum da doz stabilizasyonunda önemlidir.

Pulmoner yollu ilaç kullanımının ilk örnekleri olmalarından dolayı bronkodilatörler (albuterol, metoproterenol, levalbuterol, pirbuterol), kortikosteroidler (budesonid, flutikazon, mometazon, siklesonid, beklometazon), KOAH idame tedavilerinde kullanılan ilaçlar (muskarinik antikolinergiklerden glikopironyum) PK'leri yapılmış ve çokça çalışılmış ürünlerdir (12). Bunların iyi anlaşılmasıyla kemoterapötiklerin de bu yollu optimize edilmeleri olasıdır. Albuterolün 1,5, 3,0 ve 6,0 μ çaplı aerosolize yapılarında çap ile merkezi dolaşıma geçmenin ters orantılı çap ile pulmoner retansiyonun ise doğru orantılı olduğu bilinen prototip bir moleküldür. Partikül çapı büyüdükçe pulmoner yollarda alt kısımlara inmenin zorlaştığı söylenebilir. Bunun yanı sıra β_2 agonistlerdeki pulmoner birikim paternleri, sadece akciğer dozu veya küçük partikül yapılar üzerinden değil hedef lokasyon ve hastalıklı alan açısından optimize edilebilir.

İnhale kortikosteroidlerin etkinliği Astım veya KOAH hastalarında inhalasyonu takiben flutikazonun plazma konsantrasyonları astım ve KOAH hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla düşüktür. Flutikazon için dokuya ilişkin fizyo-patolojik faktörlerin ilaç PK ve dinamiği üzerinde güçlü etkili olduğunun kanıtıdır. Bu durum budesonid için hastalar ile sağlıklı gönüllülerde benzerdir. Bu; flutikazon propiyonatın çözünme hızının düşük olmasından dolayı mukosilyer klirens tarafından daha çok temizlendiği ve sonuçta retansiyonun düştüğünü açıklar (17). Bu iki farklı moleküler hareket sistemik konsantrasyonu değiştireceği öngörülebilir. Flutikazonun yavaş çözünmesi merkezi kompartman konsantrasyonunu düşürür. Diğer taraftan hızlı çözünmeye eğilimli olan ilaçlar daha yüksek bir akciğer konsantrasyonu sağlar ki tedavide bu hız önemlidir. Bundan dolayıdır ki kortikosteroidler KOAH ve astımda etkili olma hızı bakımından flutikazona tercih nedenidir. Pulmoner obstrüksiyonda bu yaşamsal bir değere sahiptir. Olodaterol için sağlıklı ve hasta bireylerdeki durumun biri birine çok yakındır. KOAH ve astımdaki volüm ile sağlıklı gönüllülerdeki volüm farklı olmakla beraber benzer etkinliğin olması yavaş emilim sonucu kalış süresinin uzadığı anlamına gelir. Dolayısıyla daha yavaş emilimin, hastalarda merkezi birikimin oluşmasının bir sonucu olduğu ve böylece daha uzun bir pulmoner kalış süresi yakalandığı söylenebilir. İnhalasyon yoluyla ilaç uygulama yolundaki karmaşık zorlukların akciğerin ve bununla ilişkili kinetik süreçlerin sağlam bir şekilde anlaşılmasını gerektirir (12). Ayrıca, tüm pulmoner kinetik süreçler karmaşıktır. Bütün pulmoner kinetik süreçler, akciğer dozu gibi yalnızca tek bir sürecin veya parametrenin dikkate alınması ile anlaşılabilir. Bütün güçlüklerine rağmen kortikosteroidlerden flutikazon, mometazon, beklametazon, siklesonid, budesonid, triamsinolon asetonid, flunisolid, prednizolon inhaler farmasötik formları üretilmiş veya patent aşamasındadır. Antibiyotiklerden örneğin aminoglikozidler bu amaçla tek başına veya kombinasyonlar halinde çalışılmıştır. Tobramisin, amikasin, amikasin+fosfomisin, amikasin + tobramisin, levofloksasin, vankomisin, rifampisin üzerinde çalışılmış olup günümüzde bir kısmının müstahzarları piyasada mevcuttur (4, 18, 19). Makrolidlerden de eritromisin, CLA ve AZT için inhaler aerosol toz veya sıvı aerosol formlar çok uzak değildir (3, 20, 21).

1.2. İnhaler Klaritromisin ve Azitromisin

Azitromisin ve klaritromisin diğer makrolidler gibi yapılarında 12-14-16 üyeli makrosiklik lakton halkası (aglikon) taşırlar. Gram (+) ve gram (-) enfeksiyonların tedavisinde enteral, parenteral kullanıldıkları gibi topikal (örn: göz damlası) olarak da kullanılmaktadırlar. AZT ve CLA, 125, 250, ve 500 mg tablet (tb), film kaplı tb, süspansiyon için toz, çözelti için toz ve İV formları ile, hızlı salınımlı, uzatılmış salınımlı,

normal tabletleri ve sulandırılabilir granül formları mevcuttur. Ayrıca AZT'in oftalmik ve topikal etkili farmasötik formları vardır (22). Etki mekanizmaları ribozomlarda protein sentezini bozmaya bağlı 50S alt birimi inhibisyon ile gerçekleşir. Her ikisi de tüberküloz (Tbc) bakterilerine karşı da eritromisinden yaklaşık 8 kat daha aktif oldukları için Tbc terapötik indeksinde yer alırlar. Başta pnömoni yapan streptokoklar, Haemophilus influenza olmak üzere Bordetella pertussis'in neden olduğu boğmaca, lejyoner hastalığı, Corynebacterium diphtheriae'ye bağlı difteri taşıyıcılığı, Mycoplasma pneumoniae'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonları gibi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve romatizmal ateşi önleme amaçlı kullanıma alanı bulurlar. Dermatolojik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde, Entamoeba histolytica gibi gastrointestinal sistem sorunlarında reçetelenirler. Genital sistem enfeksiyonlarından N. gonorrhoeae tedavisinde frengide (Treponema pallidum), klamidya enfeksiyonları tedavisinde, nongonokok üretrit, Listeria monocytogenes'in neden olduğu listeriyoz ile diğer duyarlı bakteriyel enfeksiyonlarda kullanım alanı bulurlar. Covid-19 gibi salgınlarda sekonder bakteriyel pnömoniyi engellemede bugün için çok popülerdirler.

AZT ve CLA semisentetik makrolit antibiyotiklerdir. Dünyada mevcut farmasötik formları enteral ve parenteral kullanılmaktadır. AZT ve CLA piyasada mevcut farmasötik şekillerinin farmakokinetiği PK ve farmakodinamiği PD iyi düzeyde bilinmektedir. Solunum sistemine olan afinitesi, orada akümüle olmasına, dolayısıyla solunum yolları bakteriyel hastalıklarında sıkça kullanılmasında tercih sebebi olmaktadır. Özellikle Covid-19'dan sonra ikisinin de inhaler olarak kullanılabilir yeni bir farmasötik şeklinin geliştirilme imkânı sorgulanmaktadır (23). Böylelikle AZT ve CLA sistemik yükünde bir azalma, hepatorenal etkilerinden kurtulma, doz ve ilaç etkileşimini azaltma imkânı doğacaktır. AZT ve CLA inhaler formu geliştirilip uygulanması halinde ilaç sadece akciğerlere verileceğinden dolaşıma geçen miktarı önemsiz düzeyde kalacaktır. Bu da tedavide, ilacı hedef dokuya odaklama, yan etkilerini azaltma ve etkileşimini en aza indirme imkânı sağlayacaktır. İlacın dozu azalacağı gibi rasyonel kullanımı da sağlanmış olacaktır. AZT ve CLA semisentetik yapısının sağladığı avantaj ile inhaler formülasyonlarının etkinliği uzatılabileceği gibi hızlı biyodegradasyonları da önlenebilecektir (25).

Yakın zamanda kolesterol, PLGA, tween 80 ve niozom gibi değişik materyaller kullanılarak CLA ve AZT karakterize edilmiştir (26). Niosomal yapıların hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçları veziküler şekilde hücre zarında tutabildikleri, hedef dokuda daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun etki süresi elde edilebildiği görülmüştür.

AZT oral uygulamadan sonra 31,1 L / kg kararlı durum dağılım hacmine sahip ve proteinlere bağlanması değişken ve düzensizdir (%7-51). AZT metabolizasyon sonucunda kısmen değişmeden başlıca eliminasyon yolu biliyer atılımdır. 7-10 günlük dozun sadece % 6'sı idrar ile değişmemiş olarak atılır. Güvenlik indeksi sıçanlarda oral LD50 > 2000 mg/kg olarak oldukça iyidir. AZT ve CLA nın önemli farmakolojik özellikleri tablo 1 de karşılaştırılmıştır (17).

AZT ve CLA etki spektrumu ve farmakokinetiği hakkında yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Akciğer dokusu başta olmak üzere yüksek konsantrasyona ulaşması, asit pH da stabil olmaları, yarılanma süresi ve fagositik hücrelerde yüksek konsantrasyona ulaşmaları solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde onları eşsiz kılar. Yağ ve kas dokusunda daha düşük konsantrasyonda bulunmakla beraber özellikle solunum yollarının tamamında, lenfositlere yüksek afiniteye sahiptirler. AZT ve CLA normal dozlarda doku dağılım hacmi sırasıyla 23 ve 4 L / kg'dır. Özellikle solunum yolları epiteli ve makrofajlarda birikimleri normal serum konsantrasyonunun 8-50 katı hatta daha fazla miktardadır (25).

Tablo 1. AZT ve CLA önemli farmakolojik özellikleri

İlaç	LD ₅₀ rat (mg/Kg)	T _½ (Saat)	C _{max} (µg/mL)	Proteinlere bağlanma(%)	Dağılım hacmi(L/Kg)	AUC (mg/Saat/L)	Biyoyararlanım (%)	Atılım (%)
AZT	>2000	4-11	0,44-0,24	7-40	23-31,1	4,1	37	30-55
CLA	1270	35-40	6,8	40-70	3-4	2-3,4	52-55	30-40

Türetilmiş olduğu eritromisinden etki spektrumu bakımından geniş olması, genetik bakımından daha düşük yan etkiye sahip olmaları ile solunum yolları bütün doku ve sekretlerinde akümüle olmaları karakteristiktir. AZT karaciğer CYP enzim induksiyonu bakımından hem eritromisinden hem de kıyaslanan CLA'den düşük derecede etkinlik ile metabolizasyon aşaması bakımından daha üstün kabul edilir. AZT ve CLA orta kulak iltihabı farengit, tonsillit, zatürre, yolcu ishali, bağırsak enfeksiyonları cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda yalnız başına ve sıtmada hidroksiklorokin birlikte kullanılmaktadır. Yaygın yan etki olarak mide bulantısı kusma ishal CLA da daha çok olmak üzere QT uzamasına neden olurlar. Gastroenterik içeriğin florasını bozduklarını mikrobiyaya olumsuz etkilenir. Nadir de olsa pseudomembranöz enterokolit yaparlar. Clostridium difficile'nin neden olduğu bir tür ishale neden olmaları ile bilinirler (16, 27).

1.2.1. Klaritromisin ve Azitromisinin Covid-19'da Kullanımı

İlaç molekülünün biyolojik sistemlerde istenen yere spesifik olarak ulaşması için sofistike yöntemler denenmektedir. İlacın hedef

dokuyan yüksek konsantrasyonda gönderilmesi yüksek terapötik etki elde edilmesi yan etkilerinin düşürülmesi ve bütün organizmaya yük edilmemesi hususları üzerinde uğraşılan konulardandır. İlaçların oral yolla verilmesi hem emilimi hem biyotransformasyonu ciddi anlamda etkilemektedir. AZT ve CLA solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılan ikinci kuşak makrolidlerdir. Kendilerinin neden olduğu ishal, kusma, bulantı, intestinal sorunlar, baş ve karın ağrısı ile biyoyararlanımın düşük olması üzerinde birçok farklı taşıyıcı kullanılarak tekrar düzenlenmesini gerektirmiştir. Formülasyonların stabilitesinin artırılması ve hedef dokuya yönlendirilmeleri önemli bir konudur. Bu amaçla üzerinde çalışılan moleküllerin içerisinde AZT başta olmak üzere CLA de mevcuttur. Moleküler düzeyde tasarım, kondanse etme, geçiş güzergahına uyumlu ve verimli hale getirilmesi üzerinde çaba sarf edilmektedir (10).

Yakın zamanda (2019) bütün dünyayı sarsan SARS-CoV-2' pandemisinde makrolidlerden AZT, CLA, kinolonlardan siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasinden yararlanılmıştır. Mukolitik olarak asetilsistein, ambroksol ile solunum yolları intrasellüler etkili antiviral ajanlardan daha fazla olmak üzere pulmoner afinitesi olan çok farklı grup ilaçlardan daha çok yararlanılmaya başlanmıştır. Biyoteknolojik ürünler gündem olmuştur. Covid-19'da virüsün veya sekonder bakterilerin neden olduğu solunum yolu sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının yol açtığı pnömoni için AZT daha yaygın olmak üzere CLA'da kullanılmaktadır. Dünyanın alarm durumunda olduğu COVID-19 enfeksiyonu yaşanan bu dönemde makrolidlerin bu iki üyesi bilim çevrelerinin radarına girmiştir. Azitromisin pnömoni için yaygın kullanılmak üzere tedavi protokollerine girmiştir. AZT ve CLA'nın hidrosiklorokin gibi asit ortam yaratarak importin (İMP alfa ve beta 1) aracılı viral girişi engellediği düşünülmektedir. Bu özelliğiyle yeni coronavirüs enfeksiyonuna karşı hem in-vivo hem de in-vitro kullanılmakta hem de üzerinde çalışılmaktadır. Solunum yolu dokularında 120 saate kadar uzun etkinliğinin tespiti solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılan diğer antibiyotiklerle kıyaslandığında üstün verimliliği ve uzun süre kalıcı etkileri ile eşsiz birer moleküllerdir. Azitromisin 500 ve 1000 mg / gün kullanımlarında yapılan bronş yıkama sıvılarında kullanımdan sonraki 204 saate kadar bulunabildiği farmakokinetik olarak akciğer konsantrasyonunun kan serum konsantrasyonunun çok üzerinde olması ile akciğer enfeksiyonlarında tedaviyi optimize ettiği gösterilmiştir (28).

Ardışık beş gün 500 mg X 2 doz CLA rejimi oluşturulan tedavi sürecinde plazma, epitel sıvısı ile alveolar makrofajlar farmakokinetik açıdan karşılaştırılmıştır. Klaritromisinin 12 saat arayla 500 mg dozda verilmesi durumunda 5. dozdan sonra kan konsantrasyon platosu yakalandığı, makrolid sınıfının bütün antibakteriyellerinin birbirine yakın

etkiye sahip olmakla beraber özellikle CLA için söylenebilecek her yoldan kullanımı ideal bir antibiyotik olduğu ifadesi çok kıymetlidir. Bunun yanı sıra biyoyararlanımı, ideal doz aralıkları, metabolitinin antibakteriyel olarak aktif olması, yüksek düzeyde doku birikimi, özellikle solunum yolları enfeksiyonlarına neden olan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ile *S. aureus* gibi bakterilere karşı etkinliğe ve postantibiyotik etkiye sahiptir. Kan ve doku dağılımı dengeli olmakla beraber endosellüler yataklarda etkinliği, enfeksiyon bölgesine ulaşmadaki kararlılığı, interstisyel sıvıda uzun süre kalması ve her kompartmanda antibakteriyel etkinliğinin metaboliti ile tam ve güvenli olması uygun pozolojisi ile uyumlu olup bu özellikleri ile iyi bir antienfektiftir (29).

1.3. İnhaler Farmasötik Formların Terapötik Değeri

Antibiyotiklerin farklı farmasötik şekillerinin araştırılması 1940'lardan beri yapılmaktadır. İn-vitro çalışmaların yanı sıra inhale edilen partiküllerin büyüklükleri veya nanopartikül halinde kullanımları canlı hayvan deneylerinde mukozal bariyerleri nasıl aşabileceklerinin araştırılması önemlidir. Antineoplastik özellik taşıyan ajanların da kanser araştırmalarında aerosol denemeleri bilinmektedir.

AZT ve CLA'in de içinde olduğu antibakteriyellerin gerek tek başına gerekse diğer bir kısım ilaçla beraber inhaler olarak verilmesi üzerinde kombine araştırmalar yapılmıştır. Farmasötik form değişikliğinin hedef organa odaklanması çalışmaları covid-19 sonrasında daha bir önem kazanmıştır (23). AZT ve CLA enteral yoldan iyi emilmekle beraber ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral kullanılan dozun sırasıyla sadece %7-38 -%50 -55'i biyoyararlanımda değerlendirilir. Her ikisi de eritromisinden daha iyi bir farmakokinetiğe sahip ve emilim açısından daha tutarlı oldukları kesindir. Oral biyoyararlanım, tuz formatına, mide asiditesine, besinlere, komorbiditeye ve diğer ilaçların varlığına karşı etkilenir. AZT çok az etkilenirken CLA daha fazla etkilenir. Her ikisi suda çözünmezler, metanol, etanol, DMSO, asetonitril, dimetilformamid ve asetonda çözünürler. Acı tadları makrolidlere özgüdür. Organizmada yaygın olarak dağılırlar. Vücutta değişken bir dağılım hacmine sahiptirler (sırasıyla 26-31,1-3-4 L/Kg). CLA oral dozun yaklaşık %22'si değişmeden %18'i kısmen veya tamamen değişerek idrar ile atılır. %4 civarındaki bir kısmı ise feçes ile atılır. Klaritromisinin vücutta eliminasyon yarı ömrü doza ve zamana bağımlı olmakla beraber 2,7 ile 4,8 saat arasında değişir. Sağlıklı gönüllülerde vücuttan temizlenme durumu 29-58 L/saat aralığındadır. Oral olarak verilen CLA öncelikle bağırsaklardan sonra da karaciğerde büyük çoğunluğu CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Başlıca ana aktif metaboliti üç ayrı metabolik yoldan 8 farklı metabolit arasında 14 hidroksi CLA formudur. Bu metabolitlerin tamamı karaciğerde enzimatik

olarak oluşur. Kendi ana metabolizasyon yolu gibi ana metabolitlere de CYP3A4 aracılık eder. Bu enzimatik mekanizmanın CLA'nin yaklaşık %39'unu (geri dönüşümlü veya dönüşümsüz oto inhibisyonu nedeniyle) kararlı durum konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerde günde 2 kez 500 mg olarak kullanıldığında MIC; 0,25 ila 1,0 g/mL'yi geçmediği bilinmektedir. CLA'in 500 mg/kg dozda verildiğinde CYP3A4 aktivitesinin stabil iken dozun yükselmesi enzim aktivitesini değiştirir. Bu dozda verildiğinde patojenler için istenilen MIC > 0,25 mg/L değerini fazlasıyla (1mg/L) sağlamaktadır (30).

Klaritromisin biyoyararlanımı için belirleyici en kritik hız sınırlama adımı çözünürlüğüdür. Yapılmış çalışmalarda yüksek pH'da düşük çözünürlüğe sahip olduğu, ideal çözünürlüğün pH 4 te yakalandığı, CLA'in kombine edildiği farklı tuz şekillerinde (sitrat) emiliminin 5,0 ve 6, 8 pH'da gerçekleştiği bilinmektedir (25). CLA hazırlanan farmasötik formlarının oda sıcaklığında 4 ay boyunca stabilitesini %97 oranında koruduğunu, ortamda nem oranının artmasına bağlı bozulmanın hızlandığı bilinmektedir. Kullanılan taşıyıcı tuz miktarına bağlı olarak emilimin ve kan konsantrasyonunu etkileyecek ciddi değişimlerin olmadığı kanıtlanmıştır. Klaritromisin 500 mg oral terapötik dozda kullanıldığında plazma pik konsantrasyonunun 2.41 ile 2.85 µg/mL dir. Doku ve plazmada tespitinde yöntem olarak HPLC, Elektrokimyasal UV-Floresan teknikler, LC-MS/MS kullanılabilir (31,32). Ancak kullanılacak cihaza göre ekstraksiyon prosedürlerinin değiştiğini LC-MS/MS ile tespit ve validasyonun metot olarak daha iyi olduğu da bir gerçektir. Bazı araştırmacılara göre CLA'in plazmada 24 saatte % 83'ten daha fazla stabil kaldığını ve konsantrasyonunun sık kullanılan ilaçlardan olan asetaminofen, ibuprofen, aspirin, ranitidin, nikotinic asitten etkilenmeden tespit edilebildiği söylenmiştir. Sonuç olarak 500 mg dozda alınmasından 2 sat sonra ölçülebilen CLA düzeyinin 2,4 µg/mL olduğu ifade edilebilir (32).

Kolistin, aztreonam, tobramisin, gentamisin, amikasin nebulizasyon ile verildiklerinde akciğer lokal konsantrasyonlarının çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunlarda AUC nebulizasyon ile verilen ilaçta 1,113 kat yüksek tespit edilmiştir. Benzer şekilde plazma yarılanma ömürleri de 1,54 ve 1,23 saat olarak uzamıştır. Yüksek biyoyararlanımı olan siprofloksasin ve moksifloksasinin İV ve nebulizasyon ile akciğer hedef konsantrasyonları birbirine çok yakın bulunmuştur. Yüksek dozda verilmesi durumunda tamamı emilir ve İV uygulama ile karşılaştırılabilir duruma gelir. Hedef organlarda nebulizasyonun İV verilmiş ile çok yakın konsantrasyonlara ulaştığı belirtilmiştir. Kolistinin ancak % 5 sistemik dolaşıma katılmakla beraber yeterli konsantrasyonu sağladığı bilinmektedir. Yine sefoksitin kemoterapötik olarak nebulizasyon şeklinde kullanılmıştır. Nebulizasyon

ile verilen bu ajanların hem akciğer konsantrasyonları hem de biyoyararlanımları İV verilışten çok daha yüksek ve etkisi 6 kat daha uzun olmuştur (20, 33).

Önceki çalışma ve patentlemelere bakıldığında aerosolizasyona uygun ilaçların daha ziyade toz formları olmak üzere bir kısım ilacın inhaler verilmek üzere hazırlandığını kısmen ruhsat alınabildiğini görmekteyiz (9, 12). Antibiyotik olarak kullanılan vankomisin, rifampin, kolistin, tobramisin, CLA, hormon olarak kullanımı olan somun kalsitonini, insülin, immunsupresör olarak kullanılan siklosporin ve takrolimus, yine bir antibiyotik olan siprofloksasinin efervesan ve kuru toz olarak hazırlanmış farmasötik formları mevcuttur. Diğer antibiyotiklerden aminoglikozidler, rifampisinler, kinolonlardan ofloksasin ve moksifloksasin, beta agonist ve steroidlerden albuterol, budesonid, beklametazon ve flutikazon toz formülasyonları üzerine yapılmış çalışmalar ve patentlemeler bulunmaktadır (5, 16). Bu çalışmalardan çıkarılacak sonuç; inhaler ilaç formlarının mümkün olduğudur. Sayılanların dışında da piyasada mevcut inhaler formlar mevcuttur. Belki bu durumu daha iyi anlamak için AZT ve CLA başta olmak üzere inhaler ilaç farmasötik formları üzerinde yapılmış kritik bir kısım çalışmaları vermek faydalı olacaktır.

AZT'in aerosol verilebilir formülasyonu ile akciğer enfeksiyonlarında (özellikle *Pseudomonas* grubu) sistemik kullanılan ilaçların yetersiz kaldığı inhaler veya aerosol şeklinde ilaçların verilerek tedavinin verimli hale getirilmesi etkinlik ve güvenlik profili bakımından önemlidir. Kistik fibroziste akciğerlerde oluşan biyofilmlerin tedavisi için çok fonksiyonlu formülasyonların hazırlanması mümkündür. Bu tür çalışmada N-asetilsistein ile antibiyotiklerden AZT, tobramisin, siprofloksasini kuru toz olarak birlikte formülü edilebilir. Laboratuvar ortamında *Pseudomonas aeruginosa* biyofilm tabakası oluşturularak üzerine denenmiş, AZT en yüksek oranda bakteriyel büyüme inhibisyon zonu meydana getirdiği bildirilmiştir. Mukus oluşturan akciğer enfeksiyonlarında N-asetilsistein ile AZT inhaler verilmesi halinde iyi sonuçlar elde edilebileceği in-vitro olarak da olsa mümkündür (34).

Oral ve inhaler formlarda AZT'i kıyaslandığında, akciğer fonksiyonları, yaşam kaliteleri ve ağırlıkları belirgin olarak farklı görülecektir. Nebulize AZT alanlarda salbutamol ile de desteklenmesi durumunda önemli ölçüde iyi sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir.

Azitromisinin fizikokimyasal özelliklerini spreyle kurutma yöntemi kullanarak inhaler aerosolizasyon için karakterize edilebilir. Lösün üzerinden karakterize edilecek 1–5 µm çapındaki AZT moleküllerini 3 µm den küçük inhale edilebilir olarak formüle edilebilmekte ve doğrulanmaktadır. L-lösün içinde AZT'in in-vitro çözünmesi üzerine

etkileri değerlendirilebilmektedir. Azitromisinin L-lösin ile iyi özellikler gösterdiği in-vitro olarak kanıtlanmış ve biyoyararlanımının iyileştirilerek kullanılabileceğini belirtilmiştir (21). Bazı araştırmacılar tedavisi son derece zor olan Mycobacterium abscessus kronik hastalarında CLA'ı İV olarak kullanmak yerine aerosol olarak kullandıklarında 1,147 kez daha yüksek akciğer konsantrasyonu elde ettiklerini bildirmişlerdir (19).

Solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi amacıyla kullanılan CLA ve AZT farmakokinetik ve farmakodinamik aktivitesi alerjik veya başka bir nedenden dolayı penisilin kullanamayanlarda ikincil ve daha güçlü bir alternatif olarak tonsillit, farenjit için sefalosporinler kadar etkili olduğu belirtilmiştir. 281 hastada klinik başarı oranları kıyaslandığında sefaklor ve CLA sırasıyla %86 ve %90 oranında başarılı bulunmuştur. Ayrıca 169 çocuk hastada oral süspansiyon olarak üst solunum yolu enfeksiyonlarında CLA'in amoksisilin kadar etkili olduğu, kullanıldığında amoksisilin ve klavunata eşdeğer terapötik memnuniyet sağladığı tespit edilmiştir. Yine 238 pediatrik hastada akut otitis media tedavi indeksi değerlendirmesinde 10 günlük kullanım boyunca kulak sıvısına geçme oranının CLA'de en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hemofilus influenza'ya karşı AZT ile kıyaslandığında daha iyi olduğu gösterilmiştir. ABD ve Kanada'da amoksisilin başarısız olduğu bu gibi enfeksiyonlarda CLA tercihinin ilk sırada olduğu belirtilmiştir. Maksiller sinüzit hastaları için 497 poliklinik hastası üzerinde yapılan tek kör randomize bir çalışmada değerlendirildiğinde; Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis klinik tedavi ve iyileştirme başarısı CLA için % 97'nin üzerinde bulunmuştur (17).

Levofloksasin ile CLA'in tedavi güçlerinin 236 hasta üzerinde karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi güçlerinin sırasıyla % 93 ve % 96 ile birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. Baş ağrısı olan 12 yaşından büyük 437 hasta üzerinde bakteriyel sinüzit teşhisi sonrası CLA kullanımında tedavi > % 96 olarak gerçekleşmiştir (33, 35).

Yine toplum kökenli pnömonilerde makrolidler özelde CLA ve AZT önemli ve çok değerli bir preparatlardır. CLA 3352 kişi üzerinde 11 randomize kontrollü çalışmada kullanılmış, solunum yolu enfeksiyonlarında oldukça etkili bir antibakteriyel olduğu bu anlamda çok kıymetli olduğu, belirtilmiştir. Makrolidler ile tedavi edilmeyenlere kıyasla %3 kadar mutlak ölüm riskini azalttığı, KOAH alevlenmelerinde en az kinolonlar kadar değerli olduklarını, özelde CLA'in çok daha önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda CLA ile tedavi sonrası florada tekrar kolonize olmanın 6 hafta mümkün görünmediğini, AZT için bu sürenin 1 hafta olduğunu dolayısıyla makrolit direncinin ortaya çıkmasının da buna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde 250 ve 500 mg günde iki sefer ardaşık verilen CLA ve aktif metabolitine

ilişkin değerlerde metabolitin de CLA'in neredeyse yarısı kadar aktif olduğu ve MİC'a etkisinin önemli olması önemli bir üstünlüktür (19, 36).

Klaritromisin'in diğer makrolidler gibi statinler ile kullanımında CYP3A4 enzim etkinliğinden dolayı rabdomiyoliz başta olmak üzere ciddi sorunları oluşturabildiğini, dolayısıyla CLA sistemik verilmesinin kendine özgü sorunlara neden olduğunu belirtilmiştir. CLA'in statinler ile organik anyon transport polipeptitleri (OATP) OATP1B1 üzerinden etkileştiği de bilinir. Bütün statinler ile OATP ve CYP 3A4, 2C9 üzerinden akciğer kanseri rezistans proteinleri ile etkileşmesi gösterilmiştir. CLA'in statinleri karaciğerde enzimatik düzeyde en yüksek miktarda inhibe eden makrolit olduğu, en çok simvastatin ile etkileştiği ve simvastatin etkisini 10 kata kadar yükselttiği kanıtlanmıştır. Rabdomiyoliz şüphesi olan 14 tanesi ölümcül 2 si miyopati olmak üzere 16 adet ilaç advers reaksiyonu CLA ile statinler arasındaki etkileşimden kaynaklandığı gösterilmiştir. CYP ve diğer enzimler üzerinde statinlere olan etkisi terapötik bütün dozlarda görülmüştür. İki ilacın kombinasyonu durumunda CYP3A4 enzim t ½'sinin ortalama 10 ile 140 saat arasında uzar ve enzimin tekrar eski aktivitesini kazanabilmesi için 23-29 güne ihtiyaç vardır (37).

Oseltamivir fosfat lipozomal kuru toz inhaler formu karakterize edilerek sıçanlar üzerinde kullanılmış ve kullanılan lipozomal yapının parenteral enjeksiyon yerine inhaler verilmesi şeklinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Yine ethionamid ile yapılan bir çalışmada Poly lacticoglycolic acid (PLGA) ile hazırlanan kuru toz ethionamid nanopartiküllerin akciğere geçişleri üzerine yapılmış bir çalışmada; PLGA 50:50 kaplı nanopartiküllerin 24 saat boyunca ethionamid salgıladıkları tespit edilmiştir. Erkek ve dişi karışık 36 adet wistar sıçana etionamidi insan dozu üzerinden hesaplayarak inhaler uygulamada plazmaMİC > 2g/mL olarak bulunmuştur. Sıçan için eşdeğer doz hesaplaması insan dozundan uyarlanmış 6,4 mg/kg vücut ağırlığı ile advers etki görülmemiştir. İlacın pulmoner yoldan tatbiki için insanlarda kullanılan mono-doz inhaler ve nazal insüflatörlerin modifiye edilmiş şekilleri kullanılarak ethionamid uygulandığında doku ethionamid düzeyi 1,79 µg/mL değerinin 24 saat boyunca > %98 üzerinde bulunmuş, saf ethionamidde ise sadece 6 saat bu konsantrasyon %99 oranında sağlanmış (26, 38).

Solunabilir mikro partikül formunda CLA mikro partikülleri lösin ve kitosan ile hazırlanıp LC-MS/MS ile doğrulanmış kuru toz mikro partiküllerin (1,8 µm) aerodinamik davranışları, bronşiyal hücrelerdeki güvenlik ve antibakteriyel etkinliği P. aeruginosa, E. coli, Staph. aureus üzerinde değerlendirilmiştir. Aerosolizasyon performansı bakımından antimikrobiyal aktivitesinin tam olduğu, CLA'in pulmoner yolla kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmada nanopartiküllerin 0-3 µ

arasında ortalama 101 nm ile 2,5 µm aralığında olan partiküllerin akciğerlerin daha derin bölgelerinde birikmeye uygun olduklarını ispatlamışlardır. Akciğer epitel katmanı boyunca ilk dozdan itibaren 120. dakikaya kadar yavaş verilmek üzere yapılan dozlamada 24 saat sonra $8.7 \pm 1.7 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ 'ye ulaşmışlardır. Böylece antibakteriyellerin inhaler olarak direk akciğere verilmesi doz bakımından düşüş sağlayacağı gibi sistemik ilaç advers etkilerinin azaltılmasında, hepato-renal yükünün düşürülmesinde hepatik enzimlere yük edilmeden atılımının gerçekleşebileceğini göstermişlerdir. Budesonid ve salbutamol kullanılması durumunda mikropartiküllerin epiteliyal penetrasyonunun arttığını, sonuç olarak *P. aeruginosa*, *E.coli*, ve *Staph. aureus* ile yapılan bu çalışmada bronşlarda etkin ve yeterli bir CLA akümüasyonu sağlanabildiğini kanıtlamışlardır. Araştırmacılar antienfektif olarak tedavide daha düşük dozda etkili olarak bu türden lokal kullanımların olabileceğini belirtmişlerdir (14).

1.4. İnhaler İlaçlarda Dozlam

İnhaler olarak kullanılacak biyolojik ürünler için doz ayarlaması kompleksmakromoleküllerin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu da farmakolojik mekanizmaları etkilediği için formülasyonun ve hedef konsantrasyonun buna göre düzenlenmesini gerektirir. İnhaler partiküller kullanılacak ise pulmoner epitele ulaşan ilaç konsantrasyonu, cihazın verimliliği ve ilaç molekülü üzerindeki mühendislik maharetleri önemlidir. Verimlilik sadece ilacın molekülü üzerindeki mühendislik özellikleri ile sınırlanmaz. Bireysel farklılık, pulmoner fizyo-patoloji, epitel durumu, mukosilyer rezistans, alveoler makrofaj reaksiyonları, bronko-alveoler sıvı, bu sıvı ile ekstrasellüler sıvılar arasındaki iletim, transsellüler veya reseptör aracılı geçiş durumu da önemlidir. Akciğer dokusundaki birikim; proteinlere bağlanma, efluks proteinleri gibi birçok faktörlerden de etkilenir. İn vitro modeller ile in vivo koşullar arasında ciddi farklılıklar olmakla beraber gelecekte bu tür lokal ilaç uygulamalarının çok önemli olacağı da gözden uzak değildir. Dornaz alfa (Pulmozyme®) tedavisinin kistik fibrozise faydalı olduğu gösterilmiştir. Gerçekte inhaler ilaç farmakokinetiği enteral ve parenteral kullanım kinetiğinden daha kompleks değildir. Her birinin kendine göre güçlükleri ve minimize edilebilir ilaç-etki bağıntısı yaklaşımları vardır. Birçok fonksiyona bağlı olmakla beraber akciğer farmakokinetiği enteral kinetikten daha basit ve daha verimli görünmektedir. Tıpkı enteral ve parenteral ilaç verilmesinde olduğu gibi total inhale dozu; ilaçkonsantrasyonu (mg/L cinsinden), maruziyet süresi (dakika cinsinden) ve dakikadaki respiratuvar volümün (respiratory minute volume, RMV) çarpımından elde edilebilir. Tıpkı toksikokinetik çalışma örneklerinde olduğu gibi hesaplanabilir. Şöyleki;

$$\text{Total İnhaler doz (TİD)} = C_{(\text{mg/L})} \times T_{(\text{dakika})} \times \text{RMV}_{(\text{L/dakika})}$$

Kilogram başına akciğerin günlük depo edebildiği ilaç miktarını (mg) ise; total inhale dozu (TİD) akciğerde birikme faktörü ile çarparak vücut ağırlığına bölümü ile elde etmek mümkündür. Burada akciğerlerde birikme faktörünü (deposition factor, DF) (depo edilen doz/total inhale doz) X 100 şeklinde formüle etmek gerekir. Bu; trekeo-bronşiyal + pulmoner birikimin toplamıdır.

$$\text{Şöyleki; } DF = (\text{Depo doz} / \text{İnh.Do}z) \times 100$$

Günlük Kg canlı ağırlık başına akciğerlerde biriken doz (ABD) miktarı;

$$ABD = C * T.RMV * DF / BW$$

Birikme faktörü (DF) tür bağımlı olmadığı gibi partikül karakteri ve büyüklüğü ile aerodinamik özelliklerine bağımlıdır. Hava yollarının geometrisi akciğerlerde birikimi (deposition factor (DF) etkiler. Başka bir ifade ile akciğerlerde ilaçkonsantrasyonu hava yolları geometrisine bağlıdır. Bunun dışında ilacın partikül büyüklüğü aerodinamik özellikleri diğer etkenlerdir. FDA bu değerleri sıçan için % 10, köpek ve maymun için %25-30 ve insan için % 40 olarak belirlemiştir. Bu DF faktörü tahmini olup zorunlu değildir. Ancak özgün ajanın gerçek pulmoner birikim kısmını yansıtmaması bakımından önemlidir. Farmasötik aerosol tespitinde önem arz eden şey; sıçanlarda sadece burun yoluyla maruziyet şekillendirilebildiğinden dozimetri açısından güçlükler ihtiva etmesidir. Ancak parçacık boyutları 1 ile 4 µm aralığında tutulması ve diğer hesaplamaların da iyi yapılması şartıyla verimli hale getirilebilir. Akciğerlerde biriken dozun belirlenmesi için genellikle akciğeri ölçmek tercih edilen bir yöntemdir. İnhaler olarak verilen bir ilacın İV kinetiği ile kıyaslamak eğer sistemik dağılım isteniyorsa oldukça zor olmakla beraber gerekli olabilir. Şayet toksikolojik parametreler de araştırılacaksa NOAEL üzerinden yapılabilir. Burada ardışık olmak kaydıyla vücut yüzey alanı dönüşüm faktörü ile maksimum başlangıç dozu belirlenerek güvenlik faktörü de 10 olarak alınabilir (3).

İlaçların akciğere geçişlerini tahmin edebilmek üzerine lipofilite farklı 7 bileşiğin deneysel olarak akciğere geçişini tespit ederek insanlarda nasıl bir model oluşturulması gerektiği üzerinde çalışmalar mevcuttur (11). Gerek deneysel modellerde ve hücre kültürü üzerinde gerekse sıçan izole akciğeri üzerinde mekanik fonksiyonları korunmak kaydıyla perfüzyonun; basınç, epitel bariyeri, ilacın ekstrasellüler sıvı kompartmanlarından geçişi ve ilaç verilen cihazın hangi miktarda mikronize partikülleri ulaştırabildiği ana belirleyicilerdir. Hedef dokuya hangi özellikteki partikülün ulaştığı, dolaşma ne kadar karıştığının belirlenmesi karmaşık farmakokinetik çalışmalar gerektirir. Formoterol, terbutaline, metoprolol, propranolol, imipramin, dextran ve mannitol üzerinde yapılan çalışmalarda imipramin, metoprolol ve

propranololun hidrofilik bileşiklerden daha hızlı emildikleri kanıtlanmıştır. İzole akciğere verilen ilaçlar 90 dk içerisinde çoğunun geri alınabildiği gösterilmiştir. Absorptif madde transferi intratrehal olarak perfüzata 90 dakika içerisinde en yüksek transfer olandan en düşük transfere doğru sırasıyla metoprolol (%65), imipramin (%58), terbutalin (%52), mannitol (%51), propranolol (%47) olmak üzere etkinlik için yeterli konsantrasyonda bulunurken dekstran (%10) son derece düşük bulunmuştur. Bu durumu sadece molekül büyüklüğü ile açıklamak yerine lipofilitesi, sofistike hazırlanma tekniği ve absorpsiyon kinetiği gibi birçok parametre ile izah edilebilir. Hücre kültürü ile in vivo çalışmalar arasında oldukça yüksek bir benzerlik vardır. Fizikokimyasal özellikleri çok iyi olan bazı moleküllerin inhaler olarak yeterli performansla ulaşmada zorluk yaşayabileceği yeni modellerin üretilmesi gerektiği söylenebilir (11).

Tüberküloz için kullanılan 7 ilacın farklı terapötik rejimlerde akciğer geçişinin modellenmesi çalışmış konulardandır. Bu amaçla rifamisin, izoniazit, etambutol, eritromisin, CLA, itrakonazol ve pirazinamid modellenmiştir. Dinamik afinitesi, istikrarlı tutunmasıyla pulmoner doku geçişinde CLA verimli bulunmuştur. Bu tür modellerin tüberküloz ilaçlarının akciğere alınmasını tahmini noktasında yeni bir yaklaşım sergiledikleri kesindir. Bu modellerin zaman içinde bütün solunum yolu hastalıklarında kullanılması uzak bir ihtimal değildir. Çok kompartmanlı bir akciğer modelinde pasif difüzyonu taklit edecek bir simülasyon meydana getirilebilmesi simülasyonu yapay öğrenme ile daha iyi düzeyde modelleyebilir. Simülasyonların verilecek olan ilaçların canlı dokuda farmakokinetik tahmin ve varsayımlarına öncülük edeceğini tahmin etmek zor değildir (2).

Amfoterisin-B hedef dokuda ilaç konsantrasyonunu arttırabilmek için Amfoterisin-B'yi nebulizasyon ile dişi sıçanlarda denenmiştir. Dakikada 10 L üreten bir nebulizatör ile 60 dk bir kafeste nebulize etmişlerdir. Toplam 10 günlük tedavide enfekte edilen hayvanlarda yapılan değerlendirmelerde Amfoterisin-B inhale olarak verilen ratlarda akciğer ilaç konsantrasyonu, hayatta kalma süresi, akciğerin genel durumu, iyileşme hızının İV verilenden daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir (39).

Mikobakteriyel akciğer enfeksiyonunda akciğer doku epiteli ve sıvısında CLA konsantrasyonuna duyarlılık bronkoskopi ile 8 hastadan alınmış mikro örneklerde değerlendirilmiştir. Günde 400 mg tedavi dozunda kan konsantrasyonu 8 mg/mL elde edilmiştir. Bu konsantrasyon da kritik kırılma noktasının üzerinde bulunmuştur. Ancak 800 mg /gün CLA alan hasta grubunda ortalama 8 mg/ml'nin çok üzerinde bir konsantrasyon elde edilmiştir ki bu tedavi dozunun yeterli olduğu anlamına gelir. Klaritromisinin hem kendisinin hem de aktif metabolitinin

akciğerlerde konsantre olma oranına bağlı olarak % Tbc lezyon miktarında düşüş ile korele olduğu görülmüştür. İntrasellüler pH konsantrasyonunun ekstrasellüler ortamdan düşük olması makrolidlerin hücre içine akümülyasyonlarının daha yoğun olmasını sağlar. CLA 800 mg/gün verilen hastaların CLA ve aktif metabolitinin konsantrasyonu 400 mg/gün/doz CLA verilenlere oranla çok daha yüksek olduğu, aralarında lineer bir ilişkinin ise olmadığı görülmüştür. Miktar olarak 400 mg/gün ve üzerindeki doz tedavi edici olarak akciğerlerde yeterli MİC'i sağladığı ve hastalık olmayan bronşlara transbronşiyal geçişi önlediği kanıtlanmıştır (2, 36).

AZT ve özellikle CLA uzatılmış formülyasyonları ko-morbid hastalarda örneğin HIV'li hastalarda 24 saatte bir kullanımını uygun bir polimerle kaplama ile mümkün olabilirse 1000 mg/gün tek doz olarak kullanılabilirler. Bu durum muhtemelen tedavi etkinliğini, biyoyararlanımını konvansiyonel kullanımdan daha iyi hale getirebilir (40).

Agresif akciğer tümörlerinde inhaler tedavinin koşulsuz çok iyi sağ kalım sağladığı gösterilmiştir. İn hale topotekan tedavilerinin A549 (bazal alveolar adenokarsinom) kaynaklı akciğer tümörlerinin yükünü azalttığı tespit edilmiştir. İV ve inhaler verilen topotekanın akciğer tümör regresyonu üzerinde etkisi (ağırlık üzerinden) sırasıyla normalden 1,9 kat % 47 ve 9,7 kat % 90 olarak gerçekleşmiştir. En heyecan verici kısmını ise 1 mg / kg solunan topotekan ile 2 mg/kg İV'den çok daha iyi bir etkinlik elde edilmesidir. Çalışmada hematolojik parametreler İV kullanımdan daha iyi durumda olduğu görülmüş ve herhangi bir hematopoitik toksisite belirtisine de rastlanmamıştır. 2,9 µ çapındaki inhaler topotekan kullanımı ile ilaç miktarı düşürülmüş, etkin doku konsantrasyonu yükseltilmiştir. Bütün kanser ilaçlarının akciğere yönelik ya da diğer lokal dokulara yönelik tedavilerinin mümkünse hedef dokuya direkt uygulanarak o bölgedeki konsantrasyonunun artırılması şeklinde olması gerektiğini akciğerler üzerinden metastaz yapan kanser türleri inhaler tedavilerin öncelikli düşünülmesi gerekir (41).

Yine bazı araştırmacılar aminoglikozidlerden amikasin ve gentamisin nebulizasyonunun farmakokinetik davranışlarını sıçanların plazma ve pulmoner epitelinde test etmişlerdir. Konsantrasyon zaman eğrisini sırasıyla 871 ve 160 kez daha yüksek bulmuşlardır. Dolayısıyla gentamisin ve amikasin için nebulizasyonda kullanımın terapötik optimizasyon için mümkün olduğunu bildirmişlerdir. Nebülizasyonda kullanılan amikasin akciğer epitelinde plazmaya oranla 871 kat, gentamisinin aynı şekilde 160 kat, tobramisinin 315 kat daha fazla yoğunlaştığını tespit etmişlerdir. Plazma yarılanma ömrü amikasin ve gentamisin için İV uygulamada sırasıyla 0.40 ve 0,49 saat iken nebülize

verildiğinde bunun yaklaşık olarak 5 katı uzunluğunda olduğunu tespit etmişlerdir (16).

Kliniklerde izole edilmiş *S. pneumoniae* karşı AZT, CLA ve eritromisini denenmiş, minimum inhibitör konsantrasyonu en düşük olanın CLA olarak bulunmuştur. Klaritromisin, midazolam ve digoksin ile yapılan fizyolojik bazlı farmakokinetik çalışmada 3 ilacın birlikte kullanıldığında fizyolojik temelli bir farmakokinetik tahmin modelinde etkileşimlerinden dolayı dozlarının % 74-88 oranında azaltılması gerektiği gösterilmiştir. İlaç etkileşimi fizyolojik temelli bütün vücut farmakokinetiği yapılan araştırmalarda CLA enzimatik düzeyde diğer iki ilaçla etkileşiminin önemli olduğu görülmüştür (38).

Makrolit biyoyararlanımındaki engellerin aşılması çalışmaları sıçanlar üzerinde deneysel olarak yapılmıştır. Oral biyoyararlanımı eritromisin, CLA, roksitromisin ve telitromisin için sırasıyla % 14, % 36, % 36 ve % 25 olarak bulunmuştur. Intra duodenal dozlama şeklinde emilimlerin 1,3 ile 3 kat arttığı gösterilmiştir. Portal ven uygulamasını takip eden ilk geçiş etkisinden en az etkilenen roksitromisin; %10' dan daha fazla etkilenmiştir. Klaritromisin ise % 20 düzeyinde etkilenmiştir. Bu makrolidlerin oral ve intradoudenal kinetikleri çalışılmıştır. İlaçların tamamı İV 2 mg/ kg denk gelecek şekilde 10 mg/kg oral ve 10 mg/kg intradoudenal verilmiştir. Eritromisin, CLA, roksitromisin, telitromisinin ilaç klerensini sırasıyla 105,1 / 64,0/ 16,9/ 111,0 mL/dk/kg, dağılım hacmini 6,2 / 5,7/ 3,3/ 8,7 L/kg, ilaç yarı ömrünü ($t_{1/2}$) 1/ 1,3/ 5,0/ 1,2 saat olduğu tespit edilmiştir. İlaç fraksiyonunun oral ve intradoudenal verildiğinde CLA için sırasıyla % 36, % 47olarak meydana geldiği görülmüştür. Burada CLA'in çok yüksek bir sistemik emilime sahip ve 64 mL/dakika/kg ile yaklaşık %75 hepatik akış gösterdiği kanıtlanmıştır. Çalışmada eritromisin ve CLA gastrointestinal sistem instabilitesi, hepatik ekstraksiyon ve intestinal ilk geçiş etkisine bağlı biyoyararlanımının değiştiği, dağılım hacminin yüksek olmasından dolayı sistemik biyo-eliminasyonunun oral yoldan dezavantaja neden olduğu belirtilmiştir (42).

Klaritromisin için PKve PD ilişkileri ile dozaj rejimi arasındaki ilişki incelenmiş ve CLA etkinliğinin eritromisinin 2 ile 33 katı daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. *H. influenzae* ve *N. gonorrhoea* hariç diğerlerine karşı MİC \leq 2 mg/L olarak tespit edilmiştir. Çalışmada oral 500 mg doz 12 saat arayla verildiğinde sıçan homojenize akciğer dokusunda kendisi ve metabolitinin konsantrasyonları sırasıyla 54,3 ve 5,1 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı erişkin gönüllülerde 500 mg tek doz CLA ve aktif metaboliti 14-hidroksiklaritromisin farmakokinetik verileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada 12 sağlıklı gönüllüde 250 mg ile 500 mg CLA'in günde iki defa 5 ardışık gün verilme sonrasında yapılan farmakokinetiğinde 250 mg için 1. Gün parametre değerleri C_{max} :

0,94mg/L, T_{max} :2,07 saat, $T_{1/2}$: 3,33 saat, AUC (0-12):5,21mg/L/saat, aynı sıralama ile 1. Gün 500mg doz için; 2,01mg/L, 2,25 saat, 4,17 saat, AUC tespit edilmez iken, 250mg doz için 5. Gün değerleri; C_{max} :1,23 mg/L, T_{max} :2,1saat, $T_{1/2}$: 4 saat, AUC: 7,85 mg/L/saat olurken, 500 mg doz için 5. Gün değerleri; C_{max} :2,33saat, T_{max} : 2,33 saat, $T_{1/2}$: 4,41saat ve AUC: 18,32 mg/L/saat olarak bulmuşlardır (43).

Açık randomize çapraz bir çalışmada 12 sağlıklı gönüllüye 500 mg X 1 ve 250 mg X 2 dozda CLA vererek kan ve tükürük örneklerinde CLA ve 14-hidroksi CLA düzeylerine bakılmış, 5. gününde serum CLA C_{max} seviyesi 250 mg için 1,23 mg/L, 500 mg doz için 2,33 mg/L, aynı sıra ile PMNL'de 13,6 mg/L ve 28,7 mg/L tükürükte ise 250 ve 500mg için eşit olmak üzere 0,29 mg/L olarak tespit edilmiştir. Buna göre her iki dozaj rejiminde (250 mg-500 mg) hücre içi ve hücre dışı penetrasyonlarının hızlı ve çok iyi olduğu, 24 saat sonunda bu seviyelerin MİC düzeyine düştüğü ifade edilmiştir (44).

Klaritromisin ve aktif metabolitinin postantibiyotik etkisi epitel hücre sıvısında denemiş CLA'nın epitel hücre sıvısında yoğunlaştığı tespit edilmiştir. CLA'nın AZT'den daha güçlü PAE oluşturduğunu ve bunun da doz bağımlı olduğu gösterilmiştir.

Antienfektif ajanların pulmoner epitel sıvısına geçişini ve odaklanması çalışmalarında makrolitlerin akciğer dokusunda yoğunlaştıklarının fark edildiği 1995'ten sonra en çok CLA ve AZT çalışılmıştır. 28 gün boyunca 250 mg X 4 eritromisin verilen hastalarda son doz verildikten 8 saat sonra ölçülen 2,4 µg/mL lik akciğer epitel ilaç yoğunluğu önemli görülmüştür. Orta düzeyde kronik bronşitli 8 hastada 300 mg X 2 dozda 5 gün roksitromisin kullanım sonrasında akciğer epitel konsantrasyonu 1,7 µg/mL düzeyinde plazma ilaç düzeyi bunun sadece % 17'si kadar tespit edilebilmiştir. Kronik solunum yolları enfeksiyonu olan hastalarda kullanılan roksitromisin için plazma ve akciğer epitel ilaç yoğunlukları sırasıyla 1,56-4,77 µg/mL olarak bulunmuştur. 3 ay boyunca 300 mg X 3 roksitromisin alan benzer hastalarda plazma ve akciğer epitel ilaç miktarları sırasıyla, 2,55 ve 8,78 µg/mL düzeyinde tespit edilmiştir. Diritromisin akciğer epitel konsantrasyonu çok yüksek tespit edilen ilk makrolit antibakteriyel olup kronik bronşitinde alevlenme olan bireylerde diritromisin ile yapılan tedavinin 24-72 saat sonrasında ölçülen kan ve akciğer doku konsantrasyonları sırasıyla 1,57 ve 2,25 µg/mL olmuştur. Moditromisin oral 400 mg tek doz halinde verilen hastalarda akciğer epitel ilaç konsantrasyonu 2 -24 saate kadar değişken olmakla beraber 5,8 ile 16,7µg/mL yüzeyleri arasındadır.

İki adet tek doz CLA çalışmasında akciğer epitel konsantrasyonu ilk 6 saat içinde ölçülebilir düzeylerdedir. Hızlı salımlı formülasyonunda 500 mg'lık 4 ardışık doz çalışmasında CLA plazma ve intrapulmoner

konsantrasyonu son dozdan 4 saat sonra 20,46 ile 32,4 µg/mL düzeyinde ve 12 saat sonra ise 15,1 ile 48,6µg/mL düzeyinde ölçülmüştür. Bu tespitler esnasında yapılan plazma ilaç konsantrasyonu ölçümünde 4 saat sonrasında 10 ile 60 kat daha düşük (2,0-3,96µg/mL) olduğu görülmüştür. 12 saat sonra ise 0,8 ile 1,22 µg/mL arasında tespit edilmiştir (44).

Yine kendi aktif metaboliti olan 14- hidroksi CLA akciğer epitel doku konsantrasyonu (1,2-15,9µg/mL) kan ilaç konsantrasyonundan (0,4-6,41µg/mL) üç kat yüksek bulunmuştur. Uzatılmış salımlı CLA formülasyonundan 1000 mg/gün doz ile başlanıp 5. ve son dozdan 9 saat sonra akciğer epitel doku konsantrasyonu 11,50 µg/mL, 24 saat sonra ise 6,80 µg/mL olarak ölçülmüştür. Aynı sıralamayla olmak üzere plazma konsantrasyonu ise 2,22 µg/mL ve 0,75µg/mL olarak tespit edilmiştir. Dolayısı ile CLA'in hızlı veya yavaş salımlı formülasyonlarında ilaç kesildikten sonra da akciğer epitelinde uzun bir postantibiyotik etkinin devam ettiği kanıtlanmıştır. Akciğer enfeksiyonlarında makrolid tercihinin yeterli miktarda ilaç MİC'i sağladığı bilinmektedir. Her ne kadar in vitro göstergelerde AZT'in daha potens ve terapötik eğilimi CLA'dan daha güçlü görünüyorsa da tedavi ve deneysel çalışmalarda CLA ile başarılabilen terapötik başarı daha iyidir (29).

Respiratuvar yol enfeksiyonlarında florokinolonlar da akciğer afinitelerinden dolayı tercih edilir. Siprofloksasin için epitel doku konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna oranı yüksek dozlarda değişik olmakla beraber epitel dokuda ilaç akümüasyonu plazmadan daha fazladır. Yine başka bir florokinolon olan moksifloksasin tekli tozlarda akciğer konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna oranı ile çoklu dozlardaki aynı oran değişken olmakla beraber 2 ile 4 kat arasındadır. 400 mg /gün moksifloksasin verilmiş yaşlı hastalarda ilaç kesildikten 4. ve 24. saat plazma ilaç konsantrasyonları 3,23 µg/mL-0,78 µg/mL, akciğer epitel sıvısında ise 11,66 µg/mL-5,71µg/mL olarak gerçekleşmiştir. Şayet proteine bağlanma düzeyi %50 civarında olursa akciğer epitel ilaç konsantrasyonu plazma ilaç konsantrasyonundan 2,5-3,5 kat daha fazla olacaktır. Bakterisidal aktivitesi, ilaç plazma seviyesi, akciğer doku konsantrasyonu, bakteriyel eradikasyon düzeyi, koruma amaçlı kullanımdaki başarısı ve direnç oluşum durumları göz önünde bulundurulduğunda moksifloksasinin respiratuvar yol enfeksiyonlarına karşı etkinliğinin nispeten düşük görülebilir (33).

Aminoglikozidler, beta laktamlar ve glikopeptit yapıdaki antibakteriyeller total plazma konsantrasyonundan daha düşük ya da eşit miktarda akciğer epiteline penetre olur. Bu gruplarda genelde antibakteriyel verildikten kısa bir süre sonra akciğer epitel dokusu konsantrasyonu plazma konsantrasyonu civarında seyredir. Bu durum vankomisin televansin, oritavansin için de geçerlidir. Öte taraftan başta

makrolidler olmak üzere ketolidler, florokinolonlar, plazma konsantrasyonları akciğer epitel konsantrasyonlarından daha düşüktür. Bunlar akciğer epitel dokusunda daha çok bulunma eğilimine sahiptirler. Bu tür antibiyotikleri akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde farklı yöntem ve metotlarla daha verimli kullanılabilmesi imkân dahilindedir. Antibakteriyellerin plazmadan akciğere doğru neden hareket ettikleri ve niçin daha fazla buralarda biriktikleri ve bunun tedavi protokollerinde nasıl kullanılabileceği üzerinde daha çok çalışma yapılmalıdır. İntrapulmoner ilaç verimliliği konusunda daha sofistike mühendislik çalışmaları bu alana ilişkin memnuniyet verici bir tedavi protokolü sunabilir.

1.4.1. Sistemik Etkinlik İçin Aerosolizasyon

Sistemik etkinlik için inhale terapötik ajanların in-vivo, in-vitro ve ex-vivo modellerinin pulmoner absorpsiyon ve dispoziyona etkileri üzerine karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (7). Akciğer üzerinden sistemik bir emilim sağlanabilmesi için mukosilyer klirens, fagositoz, epitel bariyerler, akciğer içi metabolizasyon, ajanın makromoleküler özellikleri, ilaç emilimini desteklemeyen veya emici olmayan boşluklar, akciğer ile dolaşım arasındaki geçiş kinetiği ve klerensin büyük önem taşıdığı tespit edilmiştir. Akciğerler üzerinden ilaçların taşınması amacıyla; toz partikül taşıyıcı insüflatör, kontrollü inhaler dozlama, özel yapım havalandırma sistemi ile maruziyet ve trakeo-bronşiyal verilmiş yollarından çeşitli mühendislik marifetleri olan değişik ilaçlar denenmiştir. Bu metotlarda molekülün durumu ve emilimin kontrolü son derece önemli bulunmuştur. Nazal aerosol yolla uygulamalardaki tek risk alveollere kadar ulaşan bölgede tutunacak ilaç miktarının hesaplamalarda net olarak tespit edilememesidir. Bu durum güvenlik indeksi dar olan ilaçlar için görece büyük sorun teşkil edebilir. Bronşiyal mukozaya yapışma ve emilimin engellenmesi bir başka risk olarak görülmektedir. Akciğerlerde emilim, akciğer volümüne bağlı olduğu gibi pre-bronşiyal ağız-burun mukozasında biriken ilaç miktarının biyoyararlanım yetersizliği gibi sorunlu yönleri vardır. İnsülinin 1,4 µm toz aerosolleri kullanılarak yapılmış çalışmalarda çok iyi bir emilim ve yeterince kan konsantrasyonu sağlanabilmektedir. Akciğer tedavileri için ilaçların aerosol kullanımı nazotrehal/ortrehal olarak tavşanlarda, köpeklerde, koyunlarda ve maymunlarda denenmiş ve ilaç verimliliğinin iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu tür hayvan deneyleri ile yapılacak sofistike denemelerin geçmişte insülinde olduğu gibi başlıca akciğer hastalıklarında ve belki de sistemik sorunlarda kullanılabilir olmasını sağlayabilir.

Amoksisilin, CLA, vanoprazan veya metronidazol kullanarak H. pylori üzerine faz-1 açık randomize çapraz bir çalışmada üçlü kombinasyonların farmakokinetikleri ve etkileşimleri ele alınmıştır. Üçlü

tedavi (CLA, vanoprazan ve amoksisilin) ile yapılan sağaltımda; CLA plazma konsantrasyonu tek başına CLA konsantrasyondan 1,450 kat yüksek bulunmuştur. CLA'in terapötik etkisini arttırmak ve doz bağımlı yan etkilerini azaltmak amacıyla nanopartikül fazlı formülasyon ve karakterizasyonları üzerinde yapılan çalışmalarda CLA yüklü kitosan nanopartiküllerinin, terapötik etki için umut verici olduğu, uygun ilaç farmasötik şekli olabileceği belirtilmiştir (6,45).

İnhaler antienfektif kemoterapötiklerin respiratuvar yol enfeksiyonlarında kullanım başarısı ve değişimleri üzerine pulmoner farmakokinetik ve güvenlikleri karşılaştırılmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan tobramisin, aztreonam, kolistin, anti viral zanamivir, laninamivir, antifungal pentamidin ve amfoterisin B bu amaçla çalışılmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarında antienfektiflerin inhalasyon yoluyla kullanımının ana avantajı birincil enfeksiyon bölgesindeki yüksek miktarda ilaç konsantrasyonunun sağlanması, sistemik toksisite riskinin mümkün mertebe en düşük düzeye indirilmesi, sistemik kullanıma ilişkin PK/PD orantısızlığından meydana gelebilecek yan etkilerden uzaklaşılmasıdır. Komplikasyon riskinin düşürülmesi, kritik hastalarda etkili, hızlı müdahale amacıyla inhale uygulanacak tüm yeni ürünlerin geliştirilmesine önayak olunmasıdır. Bunların önümüzdeki dönemde değerli terapötik seçenekleri oluşturacakları kesin gibidir. Öncelikli olarak gentamisin, klindamisin, AZT, CLA, telitromisin aerolizasyon için geliştirilmeye çalışılan antibakteriyellerdir. Olası en sık görülebilecek yan etki olarak orofarenjiyal irritasyon, öksürük, büyük moleküllerin akciğerlerde çökmesi, bronkokonstrüksiyon ve inflamasyon sayılabilir. Ancak sistemik kullanımla kıyaslandığında uzun süreli etkilerinin daha güvenli ve tolere edilebilir olduğunu söylemek gerekir. Direkt inhalasyon ile verilecek ilaçların olası yan etkileri biyomühendislik becerileri ile çözülebilir görünmektedir.

CLA'in çalışma yeteneğinin test edilmesi üzerine kurgulanmış tek ve çoklu doz oral CLA'in yumuşak dokulara dağılımı mikrodializ ile çalışılmıştır. Ortalama plazma proteinlerine bağlanma oranı 250 mg'lık tek doz için % 71,3 ve 500 mg'lık doz için de % 76,9 olarak tespit edilmiştir. Mikrodializ ile CLA için vivo kas ve adipoz dokudan geri kazanım değerleri sırasıyla % 57,7 ve % 54,3 olarak gerçekleşmiştir. CLA'in 250 mg'lık tek oral doz için total plazma konsantrasyonu 1,09 mg/L ve plazma bağımsız ilaç konsantrasyonu ise 0,31 mg/L'dir. T_{max} 'ı 2,6 saat, $t_{1/2}$ ise 1,9 saat olarak bulunmuştur. Tek dozdan sonra terminal fazda ilaç dağılımı hacmini 94 L ve total klerensi 37,2 L/saat olarak tespit edilmiştir. 500 mg eritromisin uygulamadan sonra kararlı durumdaki maksimum plazma ilaç konsantrasyonu 2,21mg/L bu konsantrasyona ulaşmak için geçen süre (T_{max})3,2 saat, $t_{1/2}$ 'si 3,7 saat, maksimum dağılım hacmini 126,5 L, total klerensi ise 18,7 L/saat olarak tespit edilmiştir. Bu

çalışmanın kısa süreli olmasından dolayı endikasyon içerisindeki bazı bakteriler için yeterli uzunlukta ve popülasyon seçeneğinde olmamakla beraber CLA'in doğrusal olmayan bir farmakokinetiği olduğu görülmüştür.

1.5. İnhaler Nanopartiküllerin Laboratuvar Tespiti

Rifampisin, CLA ve metabolitlerinin kanda tespitleri LC-MS/MS kullanılarak yapıp valide edilebilir. Buna ilişkin metotlar ile CLA'in yüksek doğrulukta oldukça kullanışlı tespit yöntemleri geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. CLA'in ve metabolitlerinin ortam sıcaklığında yaklaşık 2 ay kadar stabilitelelerini koruyabildikleri bilinir. CLA ve 14-OH-CLA'in 2 ay boyunca bu şartlarda depolanmaktan etkilenmediği gösterilmiştir. Kurumuş kan lekeleri ile plazmada CLA ve metabolitlerinin analizleri bakımından fark olmadığı gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerin plazmasında CLA geri eldesi amacıyla geliştirilmiş bazı yöntemlerin farmakokinetik olarak uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır (18).

Klaritromisin hidrokisi metabolitlerinin CLA'e oranı tespit edilmeye çalışılmıştır. CLA ana molekül ve parçalanma ürünlerinin metabolizasyon boyunca oranlarının yükseldiği, karaciğer mikrozomal enzimlerindeki fenotipik varyasyonların farklı metabolit oranlarının şekillenmesine neden olduğu bulunmuştur. CLA için kendi metabolitlerinin ekskresyonunun kendisinden daha geç meydana geldiği tespit edilmiştir. CLA'nin kendi aktif ve pasif metabolitlerine oranı 14-R-OH-CLA/ CLA, absorpsiyon fazında 0,64 ten başlayıp 3,15 e kadar ve eliminasyon aşamasında 14-S-OH-CLA/ CLA 0,04 ten başlayarak 0,18 e kadar değişken bir durum ortaya koymuştur. Eksperimental olarak CLA yüklü ultra ince PLGA nanopartikülleri Sprague-Dawley ratlarda (250–300 g) İV enjeksiyonundan sonra sıçan plazmasında 8 saat sonra elde edilebilirliği doğrulanmıştır. İlaç salım kontrolünde kullanılan pH bağımlı reversibl solubl gastro rezistans bir polimer olan eudragit CLA karakterize etmede kullanılmış ve HPLC/MS-MS kullanılarak test ve doğrulaması yapılmıştır. Emülsiyon solvent evaporasyonu ile hazırlanan CLA yüklü eudragit kürecikleri gastrik pH ilaç dissolüsyon ve absorpsiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Bu işlem ile maksimum konsantrasyon zamanının (T_{max}) normal CLA'den yaklaşık 3 kat daha uzun olduğu kanıtlanmıştır (26, 46).

Sıçanlarda nebülize antimikrobiyal ajanların biyofarmasötik karakterizasyonu siprofloksasin, moksifloksasin ve grepafloksasinde denenmiştir. İV ve nebulize ilaç verilmesi sonrasında bronkoalveoler lavaj, akciğer epitel sıvısı (ELF) ilaçkonsantrasyonları ölçülmüş ve İV yolla ELF'de oluşturulan ilaç konsantrasyonu inhale verilen ilaçlara kıyasla daha düşük olmuştur. Bu çalışma florokinolonun akciğer epitel sıvısı ilaçkonsantrasyonlarının, muhtemelen pulmoner bariyer

seviyesinde akıntı taşıyıcılarının varlığına bağlı olarak plazma ilaç konsantrasyonlarından birkaç kat daha yüksektir. Ancak bu verilerle İV uygulamaya kıyasla florokinolon nebulizasyonu biyofarmasötik majör avantajı gösterilemez (33).

1.6. Aerosol Karakterizasyonunun Önemi

İyi mühendislik maharetleri kullanılarak hazırlanacak tobramisin ve aztreonam solunabilir kuru toz formülasyonları kistik fibroziste kullanılabilir. Fakat nebulizer veya inhaler ilaç alım aparatları optimum verim sağlayabilmelidir. İnhaler olarak kuru toz yerine sıvı verilmesi hem iletim etkinliğini hem konsantrasyonu daha iyi sağlanabilir. Solunabilir formları olan/üzerinde çalışılan amikasin, fosfomisin-amikasin, fosfomisin-tobramisin, aztreonam, siprofloksasin, kolistin, levofloksasin, amfoterisin-B, rifampisin, seftazidim ve vankomisin bu alanda kullanılacak ürünlerdir. Inhaler antibiyotikler güçlü astım ilaçlarının aksine çok daha düşük dozlarda MİC değerini sağladıkları için daha küçük hacimde kullanılmak durumundadırlar. Lokal verildikleri için MİC konsantrasyonları daha uzun süre sağlanabileceğinden rezistans gelişme olasılığı da düşer.

Burada belki de tek sorun cihazların verimliliğidir. Sofistike bir yaklaşım, iyi bir mühendislik ve doğrulanabilir fiziki parametreler kilit noktalar gibi durmaktadır. Böylece tedavi süresi kısalmır, hastalık yükü azalır ve sağlık refahı sağlanabilir. Tobramisin örneğinde olduğu gibi aminoglikozidlerin ototoksik ve nefrotoksik etkilerinden inhaler yol aracılığı ile kaçınılabilir.

Bu kritik alan yatay bir araştırma seyri ile çalışılırken COVID-19'da görülen akciğer semptomları bugün için bu alanı süper cazip bir çalışma zeminine dönüştürmüştür. Gelecek perspektifi olarak da mevcut inhale antibiyotik tedavisinin başarılı olduğu kronik fibroziste uzun vadeyi kısalttığı kanıtlanmıştır. Lipozomal formülasyonlar daha avantajlı gibi durmaktadır. Gerek toz formülasyonlar gerek yüksek konsantrasyonlu likit formülasyonlar ve bunların hızlı ve yüksek dozda kullanılacak farklı bileşimleri önümüzdeki dekatta daha önemli hale gelecektir. Aminoglikozit antibiyotiklerden amikasin inhalasyon yoluyla verildiğinde bronşiyal sekresyonlardaki seviyeleri serumdakinin 1000 katından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu da tedavide İV verilen amikasinden 3000 kat fazla bir matematiksel etkiye yol açtığı gibi aminoglikozidlerin bilinen kötü yan etkilerinden de korunmuş olur.

Siprofloksasinin kronik fibroziste kronik kolonizasyonu geciktirdiği, yaşam kalitesini iyileştirdiği alevlenmeleri bastırdığı, hastane yatış oranında azalmaya neden olduğu ortalama yaşam süresini uzattığı bilinmekte ve kullanılmaktadır. Siprofloksasin için İV verilen ilaç ile karşılaştırıldığında yaklaşık 50 kat fazla biriktiğini ve inhaler verilen

siprofloksasinin oral verilerine kıyaslandığında yan etki olarak ancak % 3-5'ini meydana getirdiği görülmüştür. Bronkodilatörler ile ön tedavi yapılması durumunda belki daha etkili olabilir. Bulaşıcı akciğer enfeksiyonlarının tamamı için sofistike mühendisliklerle geliştirilecek akciğer spesifik inhale formları önümüzdeki dönemde bu tip hastalıkların önüne geçmede önemli rol oynayacağı kanaati mevcuttur. Özellikle bu tip ürünlerin lipozomal fraksiyonları ilacın tadını ve kokusunu da maskeliyerek uzun salınımlı ve birkaç ilacı birlikte verebilme imkânı da sağlayabilir. Değişik yağlı taşıt fosfolipitler ile yapılan uzun süreli salımlı siprofloksasin inhale preparatları gün boyunca yeterli konsantrasyonu sağladığı, yine tavşanlarda ortalama yarılanma ömrünün 8,3-10,2 saat arasında değiştiği bilinmektedir. İV verilen ilacın ise yarılanma ömrünün tek dozdan sonra 1,90 saat ve 13. dozdan sonra da 2,49 saat olduğu kanıtlanmıştır.

İnhaleler olarak lipozomal hazırlanan ilaç kapsüllerinin uzun süre stabilitelelerini korudukları ve nebulizasyona maruz kaldıktan sonra nebulizatörde kalan kısımların 24 ay boyunca buzdolabında saklandıklarında %99 oranında değişime uğramadıkları, oda sıcaklığında bir aydan fazla bir zamanda %95 stabilitelelerini koruduklarını ve her iki durumda da yapılan analizlerde ilaç geri kazanımının % 95 olduğu belirtilmiştir.

Sıçanlarda ve köpeklerde prelinik çalışmalar intratrehal, aerosol şeklinde değişik maruziyet yolları ve süreleri denenmiştir. Hücre kültürleri üzerinde lipozomal enkapsüle ilaçların 1,0-2,0 µg/mL aralığında spektrumundaki bakterilere % 99 etkili olduğu görülmüştür. Patojenlere (örn. F. tularensis, Y. pestis, C. burnetii'ye) karşı maruziyet sonrası profilaktik olarak 24 saatten daha uzun süre etkili olduğu bulunmuştur. F. tularensis'e karşı tek dozla % 100 etkili bulunmuştur. 24 saatlik akciğer minimum inhibitör konsantrasyonu oral verilen dozdan 80 kat daha yüksek tespit edilmiştir (50 mg/kg). Bu durum profilaktik olarak ilaç kullanım süresinin 14 günden çok daha kısa olacağı anlamı taşımaktadır.

Akut Q ateşi için önerilen tedavi, 2-3 hafta boyunca her 12 saatte bir 100 mg oral doksisisiklin; kronik Q ateşi için 12 saatte bir 100 mg oral doksisisiklin ve 8 saatte bir 200 mg hidrosiklorokin genel bir tedavi modeli olarak kullanılmaktadır. Ancak hidrosiklorokin göz üzerinde ciddi yan tesirlere sahiptir. Doksisisiklin ise her zaman için rezistans olasılığı yüksek bir antibakteriyeldir. C. burnetii akut enfeksiyonuna karşı farelerde aerosol siprofloksasin kullanıldığında intra nazal günde 1 ve 2 defa olmak üzere oral kullanımla kıyaslandığında akciğerler ve dalakta 10 ile 100 kat daha düşük konsantrasyonlarda mikroorganizmaya rastlandığı tedavinin 4. gününden itibaren iyileşmede anlamlı farklılığın olduğu gözlenmiştir. Klinik olarak 20 sağlıklı hastada faz-1 çalışmasında

nebülizatöre yüklü 3-9 mL dozda, 3,6-5 µ, 150-450 mg siprofloksasine eşdeğer hidroklorür tuzu verildiğinde herhangi bir ciddi yan etkisinin olmadığı görülmüştür. Akciğer hacminde 14 günlük kullanım sonrası bir değişime neden olmazken bakteriyel yükü ciddi boyutlarda düşürdüğü, sistemik yan etkilerinin de görülmediği izlenmiştir. Uzun süreli düşük dozda kullanıldığında bile hastalığın alevlenmesi 58 günden 134 güne çıkmıştır. Tedavinin 28. gününde ölçülen akciğer hacimleri plasebo ile aynı olup, hızlı etkili ve kalıcı olması önemli bulunmuştur.

Gelecek yakın bir zamanda belki ilaç molekülünün kaplama şekli sofistike mühendislik teknolojisi ile akciğere bağlı fiziksel parametrelerin güçlüklerinin aşılabilmesi durumunda tedavi protokollerinde çok önemli bir yere sahip olacağı hasta refahı sağlamak bakımından çok daha iyi ürünler geliştirilebileceği muhakkaktır. Farmasötik bir ürünün geliştirilmesinde en değerli amaç, hastaya yarar sağlamasıdır. Klinik başarısıdır nirvana.

Ratlarda CLA 0,2 mg/kg sıvı formu mikro sprey ile aerosol kullanılarak akciğer epiteli ve makrofajlardaki düzeyleri araştırılmıştır. Akciğer epiteli ile akciğer alveolar makrofajlarında sırasıyla 350 µg*h/mL ve 15,441 µg*h/mL olarak ölçülmüştür. Oral subterapötik doza eşdeğer inhale edilse bile akciğer epitel sıvısında ve alveoler makrofajlarda biyoyararlanım ile MIC90 oral tam dozdan çok yüksektir. Bu da göstermektedir ki CLA oral kullanıma nispetle çok daha düşük dozda kullanılarak yeterli miktarda akciğer konsantrasyonu sağlamaktadır. Yakın zamanda etkili bir yöntem olarak kullanımı mümkün olabilir.

Eksperimental metot-validasyon amacıyla sıçan plazmalarında CLA HPLC kullanılarak tespit ve türevlendirmesi yapılabilmektedir. Rat plazmasında 0,1-10 µL plazma örneğiyle çalışılması durumunda LOD 30 ng/mL ve LOQ 0.1ng/mL test ve kanıtlanması % 99 doğruluk payı ile mümkündür.

Ribavirin, CLA, itrakonazol ve flukonazol tween-80 kullanılarak karakterize edildiğinde antimikrobiyal poteste bir değişim olmadığı görülmüştür. Eksperimental olarak deney hayvanlarında oral dozun 1/10 miktarı ilaç ile yüksek solunum yolları konsantrasyonu sağlanabildiği bildirilmiştir.

Bütün PK güçlüklerine rağmen düşük oral biyoyararlanımı ve yüksek sistemik klirensi olan ilaçların inhalasyon yolu verilmeleri biyoyararlanımı artırma amaçlı sofistike bir işlem ve eşsiz bir amaçtır. Enteral biyoyararlanımı orta düzeyin üzerinde olan ilaçların aerosolize edilmeleri sistemik dolaşıma geçecek miktarlarını dramatik dozun üstüne çıkarır. Bunun için de oral yollu absorpsiyonu sorunlu, klirensi yüksek, t1/2 leri dozlam için arttırılmak istenen ancak hava yolu afinitesi ve

özgünlüğü olan moleküllerin seçimi önemlidir. Her ajanın pulmoner aerosolize edilmesi diye bir gereksinim olamaz. Özellikle sistemik etki amaçlı yapılacak pulmoner ilaç uygulaması için solunum yolları PK'i, alveollerden sistemik dağılıma hızlı ve kontrol edilemez geçiş, aerosolize farmasötik formun sistemik klirensi ve etkileşimleri kontrolü imkânsız hale getirir. Ayrıca, plazma proteinlerine yüksek afinite serbest ilaçfraksiyonunda savrulmaya neden olabilir (25).

Genel olarak, inhale ilaçlar, solunum yolları doku spesifik modüle edildiklerinde etkili olurlar. İnhalasyon cihazı ve cihaz uyumlu moleküler karakterizasyon bu meyanda çok değerlidir. Bugün için PK ve aerodinamik yapı anlaşılacakla beraber fizyopatolojik parametreler ile uyumu daha çok çalışma gerektirecek gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cipolla, D., & Chan, H. K. (2013). Inhaled antibiotics to treat lung infection. *Pharmaceutical patent analyst*, 2(5), 647-663. <https://doi.org/10.4155/ppa.13.47>.
2. Gaohua, L., Wedagedera, J., Small, B. G., Almond, L., Romero, K., Hermann, D., ... & Gardner, I. (2015). Development of a multicompartiment permeability-limited lung PBPK model and its application in predicting pulmonary pharmacokinetics of antituberculosis drugs. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 4(10), 605-613.
3. Togami, K., Chono, S., & Morimoto, K. (2012). Aerosol-based efficient delivery of clarithromycin, a macrolide antimicrobial agent, to lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for treatment of respiratory infections. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 25(2), 110-115. doi.org/10.1089/jamp.2011.0894
4. Marchand, S., Grégoire, N., Brillault, J., Lamarche, I., Gobin, P., & Couet, W. (2015). Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 3. Tobramycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(10), 6646-6647. DOI:10.1128 / AAC.01647-15
5. Mannuela, Novella. "Preparation and Evaluation of Chitosan Azithromycin Nanoparticles and Antibacterial Activity Test Against Propionibacterium Acnes Bacteria." *Journal of Pharmacy Students , UNTAN Medical Faculty* , vol. 3, no. 1, 2015.
6. Mannuela, Novella. "Preparation and Evaluation of Chitosan Azithromycin Nanoparticles and Antibacterial Activity Test Against Propionibacterium Acnes Bacteria." *Journal of Pharmacy Students , UNTAN Medical Faculty* , vol. 3, no. 1, 2015.
7. Sakagami, M. (2006). In vivo, in vitro and ex vivo models to assess pulmonary absorption and disposition of inhaled therapeutics for systemic delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 58(9-10), 1030-1060. [doi:10.1016/j.addr.2006.07.012](https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.012)
8. Daley Yates, P. T. (2015). Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British journal of clinical pharmacology*, 80(3), 372-380.. DOI:10.1111/bcp.12637
9. Sahib, M. N., Darwis, Y., Peh, K. K., Abdulameer, S. A., & Tan, Y. T. F. (2011). Rehydrated sterically stabilized phospholipid nanomicelles of budesonide for nebulization: physicochemical characterization and in vitro, in vivo evaluations. *International journal of nanomedicine*, 6, 2351. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S25363>.
10. Velkov, T., Rahim, N. A., Zhou, Q. T., Chan, H. K., & Li, J. (2015). Inhaled anti-infective chemotherapy for respiratory tract infections:

- successes, challenges and the road ahead. *Advanced drug delivery reviews*, 85, 65-82. doi:10.1016/j.addr.2014.11.004.
11. Bosquillon, C., Madlova, M., Patel, N., Clear, N., & Forbes, B. (2017). A comparison of drug transport in pulmonary absorption models: isolated perfused rat lungs, respiratory epithelial cell lines and primary cell culture. *Pharmaceutical research*, 34(12), 2532-2540. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.009>.
 12. Rauf, A., Bhatnagar, A., Sisodia, S. S., Khar, R. K., & Ahmad, F. J. (2017). Lungs deposition and pharmacokinetic study of submicron budesonide particles in Wistar rats intended for immediate effect in asthma. *EXCLI journal*, 16, 236. <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-845>
 13. Boisson, M., Mimos, O., Hadzic, M., Marchand, S., Adier, C., Couet, W., & Grégoire, N. (2018). Pharmacokinetics of intravenous and nebulized gentamicin in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(10), 2830-2837. <https://doi.org/10.1093/jac/dky239>
 14. Dimer, F., de Souza Carvalho-Wodarz, C., Hauptenthal, J., Hartmann, R., & Lehr, C. M. (2015). Inhalable clarithromycin microparticles for treatment of respiratory infections. *Pharmaceutical research*, 32(12), 3850-3861. DOI 10.1007/s11095-015-1745-8
 15. Rodvold, K. A., George, J. M., & Yoo, L. (2011). Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid. *Clinical pharmacokinetics*, 50(10), 637-664.
 16. Marchand, S., Boisson, M., Mehta, S., Adier, C., Mimos, O., Grégoire, N., & Couet, W. (2018). Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 6. Aminoglycosides. *Antimic. agents and chemotherapy*, 62(10), e01261-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01261-18>.
 17. Davidson, R. J. (2019). In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infection and drug resistance*, 12, 585. <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S187226>
 18. Vu, D. H., Koster, R. A., Wessels, A. M. A., Greijdanus, B., Alffenaar, J. W. C., & Uges, D. R. A. (2013). Troubleshooting carry-over of LC-MS/MS method for rifampicin, clarithromycin and metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 917, 1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.12.023>.
 19. Mehta, S., Aranzana-Climent, V., Rammaert, B., Grégoire, N., Marchand, S., Couet, W., & Buyck, J. M. (2019). Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data to support cefoxitin nebulization for the treatment of Myco. abscessus. *Antimic. agents*

- and chemotherapy*, 63(7), e02651-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02651-18>.
20. Maneshi, A., Reza Modaresi, M., & Shojae, L. (2019). Nebulized Azithromycin Versus Oral Azithromycin as Anti-Inflammatory Therapy in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Randomized Open-Label Trial. *Iranian Journal of Pediatrics*, 29(6). doi: 10.5812/ijp.96977.
 21. Thagele, R., Mishra, A., & Pathak, A. K. (2011). Formulation and characterization of clarithromycin based nanoparticulate drug delivery system. *Int J Pharm Life Sci*, 2(1), 510-15.
 22. Maneshi, A., Reza Modaresi, M., & Shojae, L. (2019). Nebulized Azithromycin Versus Oral Azithromycin as Anti-Inflammatory Therapy in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Randomized Open-Label Trial. *Iranian Journal of Pediatrics*, 29(6). doi: 10.5812/ijp.96977.
 23. Siekmeier, R., Hofmann, T., & Scheuch, G. (2014). Inhalation of macrolides: a novel approach to treatment of pulmonary infections. In *Inflammatory Disorders* (pp. 13-24). Springer, Cham.
 24. Debnath, S. K., Saisivam, S., & Omri, A. (2017). PLGA ethionamide nanoparticles for pulmonary delivery: development and in vivo evaluation of dry powder inhaler. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 145, 854-859. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.051>
 25. Traunmüller, F., Zeitlinger, M., Zeleny, P., Müller, M., & Joukhadar, C. (2007). Pharmacokinetics of single-and multiple-dose oral clarithromycin in soft tissues determined by microdialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(9), 3185-3189. doi:10.1128/AAC.00532-07.
 26. Wang, Y. J., Wu, Y. T., Lin, J. Y., Chu, C. H., Huang, H. Y., Wang, Y. C., ... & Yang, C. S. (2012). Rapid quantitative analysis of clarithromycin in rat plasma by UPLC–MS/MS after intravenous injection of the clarithromycin-loaded ultrafine PLGA nanoparticles. *J. of Chr.B*, 895,178-181. doi:10.1016/j.jchromb.2012.03.022.
 27. Alkhalidi, B. A., AlKhatib, H. S., Saleh, M., Hamed, S., Bustanji, Y., Al Bujuq, N., ... & Sallam, A. S. (2019). Clarithromycin laurate salt: physicochemical properties and pharmacokinetics after oral administration in humans. *Pharmaceutical development and technology*, 24(5), 607-615. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1547749>
 28. Novelli, A., Fallani, S., Cassetta, M. I., Arrigucci, S., & Mazzei, T. (2002). In vivo pharmacodynamic evaluation of clarithromycin in comparison to erythromycin. *Journal of chemotherapy*, 14(6), 584-590. <https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.6.584>

29. Unal, D., Fenercioglu, A., Ozbay, L., Ozkirim, B., & Erol, D. (2008). The effect of hydroxy metabolites of clarithromycin to the pharmacokinetic parameters, and determination of hydroxy metabolites ratio of clarithromycin. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 33(4), 243-246.
30. Metzler, K., Drlica, K., & Blondeau, J. M. (2013). Minimal inhibitory and mutant prevention concentrations of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(3), 631-635. <https://doi.org/10.1093/jac/dks461>
31. Alvi, S. N., Al Dgither, S., & Hammami, M. M. (2016). Rapid determination of clarithromycin in human plasma by LCMS/MS assay. *Pharm Anal Chem Open Access*, 2, 1. DOI: 10.4172/2471-2698.1000110
32. Vu, D. H., Koster, R. A., Bolhuis, M. S., Greijdanus, B., Altena, R. V., Nguyen, D. H., ... & Alffenaar, J. W. C. (2014). Simultaneous determination of rifampicin, clarithromycin and their metabolites in dried blood spots using LC–MS/MS. *Talanta*, 121, 9-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2013.12.043>.
33. Gontijo, A. V. L., Brillault, J., Grégoire, N., Lamarche, I., Gobin, P., Couet, W., & Marchand, S. (2014). Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 1. Ciprofloxacin, moxifloxacin, and grepafloxacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 3942-39493. <https://doi.org/10.1128/AAC.02818-14>.
34. Hickey, A. J., Lu, D., Ashley, E. D., & Stout, J. (2006). Inhaled azithromycin therapy. *Journal of aerosol medicine*, 19(1), 54-60. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.54>
35. Cipolla, D., Blanchard, J., & Gonda, I. (2016). Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics*, 8(1), 6. doi:10.3390/pharmaceutics8010006
36. Hasegawa, N., Nishimura, T., Watabnabe, M., Tasaka, S., Nakano, Y., Yamazaki, K., ... & Ishizaka, A. (2009). Concentrations of clarithromycin and active metabolite in the epithelial lining fluid of patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 22(3), 190-193. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.11.004>
37. Hougaard C., M. M., Bruun Haastrup, M., Øhlenschläger, T., Esbech, P., Arnspang Pedersen, S., Bach Dunvald, A. C., ... & Thestrup Pedersen, A. J. (2019). Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic & Clinical Pharm. & Toxicology*. DOI: 10.1111/bcpt.13343.

38. Moj, D., Hanke, N., Britz, H., Frechen, S., Kanacher, T., Wendl, T., ... & Lehr, T. (2017). Clarithromycin, midazolam, and digoxin: application of PBPK modeling to gain new insights into drug–drug interactions and co-medication regimens. *The AAPS journal*, 19(1), 298-312. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0009-9>
39. Gavaldà, J., Martín, M. T., López, P., Gomis, X., Ramírez, J. L., Rodríguez, D., ... & Pahissa, A. (2005). Efficacy of nebulized liposomal amphotericin B in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. *Antimic. agents and chem.*, 49(7), 3028-3030. doi:10.1128/AAC.49.7.3028–3030.2005
40. Hu, L., Liu, W., Li, L., Zhao, J., & Yang, X. (2010). Preparation and in vitro, in vivo evaluation of clarithromycin microcapsules. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 2(1), 1. PMID: 24825996
41. Kuehl, P. J., Grimes, M. J., Dubose, D., Burke, M., Revelli, D. A., Gigliotti, A. P., ... & Tessema, M. (2018). Inhalation delivery of topotecan is superior to intravenous exposure for suppressing lung cancer in a preclinical model. *Drug delivery*, 25(1), 1127-1136. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1469688>.
42. Padovan, J., Ralić, J., Letfus, V., Milić, A., & Mihaljević, V. B. (2012). Investigating the barriers to bioavailability of macrolide antibiotics in the rat. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 37(3), 163-171. DOI 10.1007/s13318-011-0074-5
43. Periti, P., & Mazzei, T. (1999). Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen. *Journal of chemotherapy*, 11(1), 11-27. DOI: 10.1179/joc.1999.11.1.11.
44. Kees, F., Wellenhofer, M., & Grobecker, H. (1995). Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg qd and 250 mg bid in volunteers. *Infection*, 23(3), 168-172. <https://doi.org/10.1007/BF01793859>.
45. Sakurai, Y., Shiino, M., Okamoto, H., Nishimura, A., Nakamura, K., & Hasegawa, S. (2016). Pharmacokinetics and safety of triple therapy with vonoprazan, amoxicillin, and clarithromycin or metronidazole: a phase 1, open-label, randomized, crossover study. *Advances in therapy*, 33(9), 1519-1535. DOI 10.1007/s12325-016-0374-x.
46. Li, W., Jia, H., & Zhao, K. (2007). Determination of clarithromycin in rat plasma by HPLC–UV method with pre-column derivatization. *Talanta*, 71(1), 385-390. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.04.015>.