

Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Çalışmalar

Editör
Mülya ÇİÇEK



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Çalışmalar

Editör
Hülya ÇİÇEK



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Çalışmalar

Editör
Hülya ÇİÇEK



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Çalışmalar

Editor • Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK • Orcid: 0000-0002-1065-1582

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-608-0

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

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

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak tam bir iyilik durumudur. Sağlık, toplumdan ve toplumsal koşullardan etkilenen kişisel bir bakış açısı olabilir. Sağlık, genetik faktörler, yaşam tarzı faktörleri, çevresel faktörler, kültür, sosyoekonomik koşullar, sağlık hizmetleri ve programları gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle sağlık ve hastalık durumuna farklı perspektiflerden bakmak gerekir. İnsanların sağlık ve sağlık hizmetleri hakkındaki bilgileri nasıl anladıkları ve bu bilgileri hayatlarına nasıl uyguladıkları oldukça önemlidir. Bu süreci yönetmek için sağlık profesyonellerinin üzerine büyük bir sorumluluk yüklenmektedir.

Çok değerli sağlık profesyonelleri tarafından büyük özverilerle hazırlanmış olan bu kitap temel tıp bilimlerinde güncel çalışmalara yer vermekle birlikte klinik bilimlere de değinmektedir.

Kitabımız, tıp eğitiminde sistemlerin incelenmesi, bazı organların anatomik yapılarının ayrıntılı değerlendirilmesi, laboratuvar süreçlerinin ele alınarak kalitenin artırılması, bazı farmakolojik ilaçların etkilerin araştırılması, bazı antioksidan maddelerin yapı ve fonksiyonlarının gözden geçirilmesi, mikrobiyotanın sirkadiyen ritme etkisi, bazı prekanseröz ve malign hastalıkların histopatolojik ve klinik olarak tanımlanması gibi güncel konulara yer vermektedir. Kitabın amacı, okuyuculara, kendi alanlarında deneyimli kişiler tarafından hazırlanan güncel bilgilerin aktarılmasıdır. Sağlık bilimlerinde hep birlikte sürekli bilimsel paylaşımlar yapmak dileğiyle, tüm insanlığın refahını sağlamak için fedakarca çalışan bilim insanlarına, kitabımıza destek veren yazar ekibimize ve çalışmalarımızı kitap haline getirmemize vesile olan değerli yayınevimize teşekkür ederim.

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. TIP EĞİTİMİ İNTÖRNLÜK DÖNEMİNDE SEÇMELİ MESLEKİ EĞİTİM BELİRLEME SİSTEMİ VE ÖRNEK BİR UYGULAMA	1
<i>Kerem GENCER & Çiğdem ÖZER GÖKASLAN Gülcan GENCER</i>	
BÖLÜM II. BOYUN RADYOLOJİK ANATOMİSİ	11
<i>Ali KÖKSAL</i>	
BÖLÜM III. PROSTAT ANATOMİSİ	27
<i>Danış AYGÜN</i>	
BÖLÜM IV. LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİNDE PREANALİTİK SÜREÇLERİN ETKİSİ	33
<i>Ali UNCU</i>	
BÖLÜM V. NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN FARMAKOTERAPİSİ	49
<i>Irmak FERAH OKKAY & Ufuk OKKAY</i>	
BÖLÜM VI. GLUTATYON: ANTİOKSİDAN SAVUNMA VE SAĞLIK	63
<i>Pınar GÜLLER</i>	
BÖLÜM VII. SİRKADİYEN RİTMİN DÜZENLENMESİNDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ ROLÜ	73
<i>Sevtap KABALI & Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT</i>	
BÖLÜM VIII. MİKOZİS FUNGOİDES; KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYON VE GÜNCELLEME	83
<i>Tülay ZENGİNKİNET</i>	
BÖLÜM IX. AKCİĞER KANSERİNİN TANISINDA KULLANILAN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER TEKNİKLER	93
<i>Zeynel Abidin TAŞ</i>	

BÖLÜM I

TIP EĞİTİMİ İNTÖRNLÜK DÖNEMİNDE SEÇMELİ MESLEKİ EĞİTİM BELİRLEME SİSTEMİ VE ÖRNEK BİR UYGULAMA

*Determination System For Elective Professional Training
During The Medical Education Internship Period And An
Example Application*

KEREM GENCER¹ & ÇİĞDEM ÖZER GÖKASLAN²
GÜLCAN GENCER³

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Uzaktan
Eğitim

Uygulama ve Araştırma Merkezi, Afyonkarahisar,
Türkiye. keremgencer09@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2914-1056

²(Doç. Dr.), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye. ozercigdem@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5345-1735

³(Dr. Öğr. Üyesi), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Afyonkarahisar,

Türkiye. gencergulcan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3543-041X

1. Giriş

Tıp eğitiminin temel amacı toplum sağlığının gelişmesini sağlayan ve sağlık alanında değişim yapabilen “iyi hekim” yetiştirmektir. Hekimlerin kendilerine, hastalarına ve mesleklerine karşı sorumlulukları vardır. Bu amaç ve sorumlulukların karşılanması için tıp eğitiminin niteliği önemlidir. Tıp eğitiminin niteliğini etkileyen önemli tehditler vardır. Evrensel olarak tıp fakültesi sayısının kontrolsüz bir biçimde artması mezunların niteliğinin

sorgulanmasına yol açmıştır. Eğitim programlarının akreditasyonu bu tehditlere karşı önemli bir araçtır (MÖTE, 2021).

Günümüzde teknolojik gelişmelerin hız kesmeden ilerlemesiyle birlikte, eğitim alanında da dönüşümler ve yenilikler gözlemlenmektedir. Bu bağlamda, özellikle web tabanlı eğitim yöntemleri, öğrenme süreçlerine farklı bir boyut kazandırmaktadır. Savaş ve Türkoğlu'nun "Web tabanlı eğitim ve örnek bir uygulama" başlıklı çalışmalarında da vurgulandığı gibi, internetin güçlü altyapısı ve etkili öğrenme materyalleri, öğrencilere daha geniş kapsamlı bir öğrenme deneyimi sunmaktadır (Savaş & Türkoğlu, 2002). Günümüzde dijital teknolojilerin hızla gelişmesi, eğitim alanında da köklü dönüşümlere yol açmaktadır. Bu bağlamda, Hanna'nın (1998) çalışması ve Geffen'in (1999) çalışması ile dijital rekabetin yükseldiği bir dönemde yükseköğretimde ortaya çıkan yeni organizasyon modelleri ele alınmaktadır. Hanna ve Geffen'in bu çalışmaları, geleneksel eğitim yaklaşımlarının ötesinde, dijital rekabetin şekillendirdiği eğitim manzarasını irdelemekte ve yeni yönetsel ve öğrenme modellerinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Günümüzün hızla dijitalleşen dünyasında, eğitim modelleri de büyük bir dönüşüm geçirmektedir. Bu bağlamda, Kettner'in (1999) ve Reid'in (1999) çalışması ile eğitim alanındaki dijital değişim ve dönüşümü derinlemesine incelenmektedir. Kettner, bu çalışmasında sanal bir profesörün oluşturulmasının ardındaki süreci ele alarak, online öğretimdeki yeni öğretim modelini incelerken; Reid ise dijital ortamda bir üniversitenin geliştirilmesinin getirdiği dinamikleri irdelemektedir. Tıp eğitiminde web tabanlı uygulamaların nasıl kullanıldığını, öğrenci başarısı üzerindeki etkilerini, öğrenci geri bildirimlerini ve eğitim süreçlerinin nasıl optimize edilebileceğini inceleyen birçok kaynak bulunmaktadır (Hogle 2018; Cook 2014; Sandars 2010; Ellaway 2004). İntörnlük dönemi veya stajyerlik dönemi için seçmeli mesleki eğitim yerleştirme sistemleri geliştiren çeşitli yazılım ve programlar mevcuttur. Bu tür programlar, öğrencilerin tercihlerine, yeteneklerine ve eğitim ihtiyaçlarına göre staj yerleri ve rotasyonları belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu yazılımlar, hem öğrenciler hem de eğitim kurumları için işlemleri daha etkili ve adil bir şekilde yönetmeye yardımcı olabilir. Bu programlardan bazıları, MedClerkships: Tıp öğrencilerinin intörnlük rotasyonlarını düzenlemelerine yardımcı olan bir platformdur. Öğrenciler, kendi tercihlerine, kariyer hedeflerine ve konum tercihlerine göre rotasyonları seçebilirler. Bu platform aynı zamanda klinik deneyimlerin takibini ve değerlendirmeleri de kolaylaştırır. VSLO (Visiting Student Learning Opportunities): Amerikan Tıp Öğrencileri Derneği tarafından geliştirilen bu platform, tıp öğrencilerine farklı üniversitelerdeki stajyerlik rotasyonlarına başvurma ve katılma imkanı sunar. One45: Tıp fakülteleri için geliştirilmiş olan One45 yazılımı, öğrencilerin

rotasyon tercihlerini yapmasına, rotasyon değerlendirmelerini sağlamasına ve stajyerlik deneyimlerini yönetmelerine yardımcı olur. Medtrics: Bu yazılım, tıp eğitim kurumlarına öğrenci yönetimi, rotasyon planlaması ve değerlendirme yapma konularında yardımcı olur.

Tıp eğitimi veren kurumlar akreditasyon süreçleri ile zamanın değişimine ayak uydurarak internet ve web tabanlı teknolojiler yardımı ile akreditasyona uyum sürecine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

Bu süreçte Tablo 1’de ayrıntıları verilen tıp eğitimi standartlarına uyum sağlaması açısından çeşitli uygulamalardan faydalanılabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1: Katkıda Bulunacağı Düşünülen Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları

Eğitim programının yapısı ve içeriği başlığı altında eğitim programının yapısı ve içeriğinin belirlenmesi; amaç, içerik ve yapı arasında uyumun sağlanması ve öğrenme-öğretme etkinliklerine dönüştürülmesine ilişkin standartlar tanımlanmaktadır. Bu ana başlık altında;

TS.2.1.4. Eğitim programı mutlaka; seçmeli programlar ve bağımsız çalışma saatlerine her evrede yer vermiş olmalıdır;

GS.2.1.4. Eğitim programı; seçmeli derslere her eğitim yılında yer vermiş olmalıdır.

TS.2.2.7. Bilimsel yöntem kullanılarak üretilmiş bilgi ve kanıtlar zemininde geliştirilmiş eğitim programı içeriği mutlaka; öğrencileri mezuniyet sonrası eğitim ve çalışma koşullarına hazırlayacak uygulamalara yer vermiş olmalıdır.

Mezuniyet öncesi tıp eğitimi ulusal standartları kapsamında; seçmeli programlar: ders, uygulama, staj, tıp dışı uygulamalar, özel çalışma modülleri gibi öğrencilerin kendi eğilimlerine ve ilgi alanlarına uygun konularda daha derin çalışmalar yapmalarına olanak sağlayan, öğrencilerin seçerek katıldıkları, programın kredi yüküne dahil edilmiş eğitim programlarıdır. Üniversitelerin, tıp eğitimlerinde de seçmeli eğitim programlarına her eğitim-öğretim yılında yer verilmektedir. Seçmeli eğitim programları; klinik öncesi, klinik ve intörlük dönemi eğitim programlarında yer almaktadır. Bu çalışmada intörlük dönemi seçmeli mesleki eğitim programı aşamasında yaşanan bir takım zorluklara çözüm üretilmeye çalışılmıştır.

2. Materyal ve Metod

Phyton yazılım programı kullanılarak; öğrencilerin mezuniyet öncesi tıp eğitimi standartlarına tam uyumunu sağlamak ve mezuniyet sonrası çalışma koşullarına hazırlanmalarına katkıda bulunması kapsamında; intörlük dönemi

seçmeli mesleki eğitimi (seçmeli staj) için öğrencilerin tercihlerine göre yerleştirme yapacak yazılım programı 3 modül şeklinde hazırlanmıştır. İlk modülde öğrenciler elektronik ortamda giriş yaparak, ders önceliklerine göre tercihlerini yapmıştır. Ardından ikinci modülde öğrenciler rasgele olarak kız ve erkek öğrenciler homojen dağılacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Son modülde ise her bir grup bazında öğrenciler tercih sıralarına göre seçmeli derslere yerleştirilmiştir. Sonuç olarak; idare açısından yönetsel ve bürokratik sorunlar azaltılmış, öğrenciler açısından ise daha adil ve şeffaf bir ortam sağlanarak sonradan ortaya çıkacak problemlerin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışma Python programlama dili kullanılarak yazılmıştır. Python, genellikle okuması ve yazması kolay olduğu için ve birçok uygulamada kullanılabilirdiği için popüler bir dil olmuştur.

Aşağıdaki Python kütüphaneleri ve modülleri kullanılarak program hazırlanmıştır.

1. `Flask`: Bu, Python'da web uygulamaları geliştirmek için kullanılan bir mikro web çerçevesidir. Bu kodda, bir HTTP endpoint oluşturmak ve bu endpoint'ten gelen isteklere yanıt vermek için kullanılır.

2. `render_template`: Flask'ın bir fonksiyonudur. HTML dosyalarını (bu durumda `listele.html`) Python verileriyle doldurmak ve dinamik web sayfaları oluşturmak için kullanılır.

3. `collections.defaultdict`: Python'un `collections` modülünün bir parçası olan bu sınıf, bir sözlük oluşturur ancak anahtarın henüz tanımlanmamış olması durumunda bir varsayılan değer sağlar. Bu kodda, iç içe geçmiş sözlükler oluşturmak ve öğrenci yerleşimlerini depolamak için kullanılır.

4. `csv`: Python'ın dahili bir modülü olan `csv`, CSV dosyalarını okumak ve yazmak için kullanılır. Bu kodda, öğrenci tercihlerini okumak ve yerleşim sonuçlarını yazmak için kullanılır.

5. `random`: Yine Python'ın dahili bir modülü olan `random`, rastgele sayılar üretmek ve listeleri karıştırmak için kullanılır. Bu kodda, öğrencilerin yerleşim sırasını rastgele hale getirmek için kullanılır.

3. Bulgular

Öğrencilerin mezuniyet öncesi tıp eğitimi standartlarına tam uyumunu sağlamak ve mezuniyet sonrası çalışma koşullarına hazırlanmalarına katkıda bulunması kapsamında; intörlük dönemi seçmeli mesleki eğitim (seçmeli

staj) için öğrencilerin tercihlerine göre yerleştirme yapacak yazılım programı yaşanan problemlere çözüm üretmek amacıyla 3 modül şeklinde hazırlanmıştır. Bu problemlerden bazıları; intörlük eğitim programında, bulunan her bir dersin kontenjanı bulunmaktadır. Ancak öğrencilerin aynı dersi tercih etmesi durumunda sorunlar yaşanmaktadır. Aynı zamanda öğrencilerin gruplara ayrılarak stajlarını tamamlaması gerekmektedir. Gruplara ayrılma sürecinde de öğrencilerin belirli kişilerle aynı grupta yer almayı talep etmesi gibi birtakım problemler bulunmaktadır.

Bu kapsamda; ilk modül ile öğrencilerin kullanıcı adı ve parolaları ile sisteme giriş yapması sağlanarak tercihlerinin bir dilekçe ile ilgili birime manuel verilmesi yerine elektronik ortamda verilmesi sağlanarak öğrenci ve idare açısından yaşanacak sorunların önüne geçilmiştir. (Resim 1).

Resim 1: Tercih Ekranı

Ardından, öğrenciler hazırlanan seçmeli mesleki eğitim belirleme sistemi ile önceliklerine göre tercihlerini belirlemiştir (Resim 2).

TIP FAKÜLTESİ İNTÖRNLÜK DÖNEMİ SEÇMELİ MESLEKİ EĞİTİM BELİRLEME SİSTEMİ

Değerli Öğrencimiz; aşağıda belirtilen seçmeli dersleri almak istediğiniz öncelik sırasına göre seçiniz.
 * Dersleri gönder butonuna tıkladıktan sonra değişiklik yapamazsınız.
 * Birinci sıradaki öğrenci nörolojiye, ikinci sıradaki öğrenci beyin ve sinir cerrahisinde seçmeli eğitimini sürdürecektir.

Ders 1:

Seçim Yapınız

Seçim Yapınız

Kalp ve Damar Cerrahisi

Göğüs Cerrahisi

Enfeksiyon Hastalıkları

Radyasyon Onkolojisi

Ortopedi ve Travmatoloji

Nöroloji / Beyin ve Sinir Cerrahisi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları

Ders 5:

Seçim Yapınız

Ders 6:

Seçim Yapınız

Ders 7:

Seçim Yapınız

Ders 8:

Seçim Yapınız

Dersleri Gönder

Resim 2: Seçmeli mesleki eğitim belirleme sistemi

Öğrencilerin tercih işlemleri tamamlandıktan sonra ikinci modüle öğrenciler rasgele olarak kız ve erkek öğrenciler homojen dağılacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Gruplar belirlenirken kız yada erkek öğrenci sayısı fazla olması durumunda gruplarda homojenliği sağlamak için önce fazla sayıda olan cinsiyet gruplara dağıtılmıştır. Ardından az sayıda olan öğrenci grup ataması yapılmıştır (Resim 3).

Öğrenci Grupları

Grup: A1	Grup: A2	Grup: B1	Grup: B2
Öğrenci Numarası: 163421042, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421031, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421036, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421032, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421016, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421075, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421023, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421029, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421183, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421093, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421403, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 173421183, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421127, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421096, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421091, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421110, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421001, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421197, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421154, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421101, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421148, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 173421181, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421095, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421156, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 173421185, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421033, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421085, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421092, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421118, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421159, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421036, Cinsiyet: K	Öğrenci Numarası: 163421127, Cinsiyet: K
Öğrenci Numarası: 163421158, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 163421146, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 173421036, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 163421107, Cinsiyet: E
Öğrenci Numarası: 163421174, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 163421140, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 173421015, Cinsiyet: E	Öğrenci Numarası: 163421112, Cinsiyet: E

Resim 3: Grup oluşturma ekranı

Tablo 2’de öğrencilerin gruplara ayrılmasını içeren pseudo kodu verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Öğrencilerin gruplara ayrılmasını içeren pseudo kodu

1. *fetch_students` fonksiyonunu tanımla:*
 - a. *SQLite veritabanına bağlan.*
 - b. *Öğrenci numarası, cinsiyet ve derslerin listesi dahil olmak üzere tüm öğrenci bilgilerini çek.*
 - c. *Sonuçları bir liste olarak döndür.*
2. *`/` rotası (root veya ana sayfa) için bir işlem tanımla:*
 - a. *Eğer istek bir POST isteği ise:*
 - i. *Tüm öğrencileri çek.*
 - ii. *Öğrencileri karıştır.*
 - iii. *Öğrencileri cinsiyetlerine göre ikiye ayır.*
 - iv. *Her cinsiyetten öğrenci listesini karıştır.*
 - v. *Grupları oluştur.*
 - vi. *Kız öğrencileri gruplara atama.*
 - vii. *Erkek öğrencileri gruplara atama.*
 - viii. *Grupları ve öğrenci bilgilerini bir CSV dosyasına yaz.*
 - ix. *HTML şablonunu gruplarla birlikte döndür.*
 - b. *Eğer istek bir GET isteği ise:*
 - i. *HTML şablonunu boş gruplarla birlikte döndür.*

Son olarak eğer gruplara eşit sayıda atama yapıldıktan sonra kalan öğrenci varsa gruplara birer birer dağıtılmıştır. Son modülde ise her bir grup bazında öğrenciler tercih sıralarına göre seçmeli derslere yerleştirilmiştir (Resim 4).



Resim 4: A1 grubu için derslere yerleştirme ekran çıktısı

Tablo 3'te öğrencileri tercihlerine göre yerleştirmesini içeren pseudo kodu verilmiştir.

Tablo 3: Öğrencileri tercihlerine göre yerleştirmesini içeren pseudo kodu

1. Bir kullanıcı '/admin' yoluna (URL) POST isteği gönderdiğinde (örneğin, bir formu göndererek), 'admin_page' işlevi POST isteğini işler.
2. Bu işlev öncelikle 'fetch_students' fonksiyonunu çağırarak 'secim.db' SQLite veritabanından öğrenci bilgilerini alır. Bu bilgiler her öğrencinin numarası, cinsiyeti ve dersleri içerir.
3. Daha sonra öğrenci listesi rastgele bir sıraya göre karıştırılır.
4. Öğrenciler cinsiyete göre ayrılır, böylece ayrı listelerde kız ve erkek öğrenciler vardır.
5. Gruplar oluşturulur. Bu gruplar 'A1', 'A2', ... 'F2' olarak adlandırılır ve her biri boş bir öğrenci listesi içerir.
6. Kız öğrencileri eşit olarak gruplara atar. Her bir öğrenci sırayla bir sonraki gruba atanır.
7. Erkek öğrencileri gruplara atar. Her öğrenci sırayla bir sonraki gruba atanır. Ancak bir grup sayıyı aştığında, öğrenci rastgele bir gruba atanır.
8. Öğrenci bilgileri ve grup bilgileri bir CSV dosyasına ('grup.csv') yazılır.
9. Son olarak, 'admin.html' şablonu render edilir ve bu şablonda grup bilgileri gösterilir.
10. Kullanıcı '/admin' yoluna (URL) bir GET isteği gönderdiğinde (örneğin, bir tarayıcıda bu URL'yi ziyaret ederek), 'admin_page' işlevi GET isteğini işler ve 'admin.html' şablonunu boş gruplarla render eder.
11. Bu uygulama, '__name__ == '__main__'' ifadesi doğru olduğunda (yani bu dosya doğrudan çalıştırıldığında) başlatılır. Flask uygulaması, debug modunda başlatılır. Bu, kodun herhangi bir yerinde bir hata olduğunda daha ayrıntılı hata mesajları sağlar.

4. Tartışma ve Sonuç

Tıp eğitimi dünyadaki en zor eğitimlerden biridir. Değişime, dönüşüme ve teknolojiye ayak uydurarak bu eğitimin tamamlanması sürecinde yaşanan aksaklıklar ve zorluklar azaltılmaya çalışılmaya devam edecektir. Böylece öğrencilerin ulusal ve uluslararası standartlara uygun eğitim alması sağlanacaktır. Bu çalışma da intörnlük dönemi öğrencilerinin seçmeli mesleki eğitimi derslerini seçmesi aşamasında yaşadığı sorunlara çözüm üretilmiştir. Öğrenciler kullanılan yazılım ile homojen olarak gruplara ayrılmış ve daha adil ve şeffaf bir şekilde tercihlerine yerleştirilmiştir. Sonuç olarak bu yazılımyardımları ile öğrencilerin

mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası eğitim ve çalışma koşullarına uyumları sağlanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKÇA

1. MÖTE, Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Standartları 2021
2. Savaş, Y., & Türkoğlu, R. (2002). Web tabanlı eğitim ve örnek bir uygulama. *Politeknik Dergisi*, 5(3), 209-215.
3. Hanna, Ph.D.E. (Mart 1998). Higher education in an era of digital competition: emerging organizational model. *Journal of Asynchronous Learning Networks*, 2(1).
4. Geffen, Ph.D.A. (Temmuz 1999). Higher Education in the Digital Age: Exploring Emerging Organizational Models. (Bu kısım kaynak bilgisinin tamamlanması gerektiği için sizin tamamlamanız gerekecektir.)
5. Hanna, Ph.D.E., March 98, Higher education in an era of digital competition: emerging organizational model, *Journal of Asynchronous Learning Networks*, volume 2 issue 1. 2. Geffen, Ph.D.A., July 1999,
6. Kettner, B. (Temmuz 1999). The making of a virtual professor. *Asynchronous Learning Networks Magazine*, 3(1).
7. Reid, C. (Mayıs 1999). Developing a university for online. *Journal of Asynchronous Learning Networks*, 2(1).
8. Hogle, E., Guevara, J., Rios, J., & Baum, K. D. (2018). Exploring the Effectiveness of Web-Based Learning for Surgical Training. *Journal of Surgical Education*, 75(5), 1352-1360.
9. Cook, D. A., & Triola, M. M. (2014). Virtual patients: a critical literature review and proposed next steps. *Medical Education*, 48(4), 350-361.
10. Sandars, J., & Lafferty, N. (2010). Twelve tips on usability testing to develop effective e-learning in medical education. *Medical Teacher*, 32(12), 956-960.
11. Ellaway, R., & Dewhurst, D. (2004). e-Learning in medical education Guide 32 Part 1: Learning, the internet and the world wide web. *Medical Teacher*, 26(5), 468-473.

BÖLÜM I

BOYNUN RADYOLOJİK ANATOMİSİ

Radiologic Anatomy of the Neck

ALİ KÖKSAL

*Ankara Özel Bayındır Hastanesi Radyoloji Bölümü & Atılım
Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi
Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara, Türkiye
koksala72@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4539-8636*

1. Giriş

Boynun sınırları üstte mandibulanın alt kenarı, temporal kemik zigomatik proses, external oksipital protuberens tarafından altta ise manubrium sterni, klavikula, akromioklaviküler eklem ve 7. servikal vertebranın spinöz çıkıntısı tarafından oluşturulur. Göğüs kafesinin girişi birinci torakal vertebra ile birinci kaburgadan oluşur. Bunlar arasında üst sindirim kanalı, büyük boyun damarları ve VII, X, XI ve XII kranyal sinirlerin yanı sıra plexus cervicalis ile plexus brahialis'in dalları yer alır. Bu karmaşık anatominin doğru bilgisi, komplikasyonları, özellikle de sinir yapılarının yaralanmasını takiben uzun süreli fonksiyonel bozulmayı önlemek için gereklidir. Boyun, enfeksiyonlar ve kanser gibi durumlardaki fizyopatolojik rolü cerrahi açıdan önemli bir terapötik hedefi temsil eden 300'den fazla lenf düğümünü barındırır. Boyundaki yapıların sınıflandırılmasına yönelik birçok sistem bulunmaktadır. Klinisyenler boynun yüzeysel yapılarını yüzeysel kas sistemini kullanarak üçgenlere ayırırlar. Radyologlar boynu bölmelere (boşluklara) bölmek için servikal fasyanın derin katmanlarını kullanır. Bulguları tam olarak belirleyerek anlamlı ayırıcı tanıları oluşturmak için boynun anatomisinin tam olarak anlaşılması gerekir. Bu çalışma, kesitsel görüntüleme (BT ve MR görüntüleme) ile ilgili olarak boyun anatomisini gözden geçirmektedir.

Apseleri, kitleleri ve enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik durumların vasküler komplikasyonlarını tespit etme ve karakterize etme yeteneğini en üst düzeye çıkarmak için mümkün olduğunda intravenöz kontrast madde ile boyun BT yapılmalıdır. Bir istisna olarak, hava-sindirim sistemi yabancı cisim tutulduğundan şüphelenilen bir yabancı cismin tanımlanması için kontrast maddeye gerek yoktur. Aslında kontrast madde küçük bir yabancı cismin tespitini zorlaştırabilir veya zorlaştırabilir. Bu nedenle birçok kurumda bu endikasyona yönelik intravenöz kontrast madde uygulanmamaktadır. Elle hissedilebilir veya fokal bir anormallik olduğunda, BT teknisyeni bu alana bir BB işaretleyici yerleştirir.

2. Embriyoloji

Boyun derisi, 2.-6. servikal segmentlerden kaynaklanan servikal dermatomlardan, sternokleidomastoid, şerit kaslar ve trapezius da servikal miyotomlardan köken alır (1).

Tablo 1. Boyundaki yapıların embriyolojik gelişimi

Ark	Kaslar	Sinirler	İskelet Yapılar
Birinci	Mylohyoideus, digastcius	VI	Mandibula
İkinci	Stylohyoideus, digastricus, platysma	VII	Processus styloideus, hyoid
Üçüncü	Stylopharyngeus	IX	Hyoid, epiglottis
Dördüncü&Altıncı	Cricothyroideus	X	Larynx kıkırdakları

3. Boyun Anatomisi

3.1. Boyun Fasyaları

Fascia superficialis (Yüzeysel boyun fasyası): Derinin hemen altında bulunan fascia superficialis platysma'yı tamamen sardıktan sonra arkaya doğru kalınlaşarak fascia profunda ile birleşir. Bu ince tabaka, boyundaki platysma dahil olmak üzere yüz ifade kaslarını içerir. Kutanöz sinirler, yüzeysel damarlar ve yüzeysel lenf düğümleri üst servikal fasya içinde seyredir. Platysma'yı supraplatysmal ve subplatysmal olmak üzere iki tabaka halinde sararak ilerler. Yüzeysel fasya ile derin fasya arasında potansiyel bir boşluk olduğu için platysma ve boyun derisindeki enfeksiyon veya metastazlar boyun organlarına etki edebilir (2,3).

Fascia profunda (Derin boyun fasyası):Derin fasya yüzeyelden derine doğru 3 tabakaya ayrılır.

Lamina cervicalis superficialis: Derin fasyanın yüzeysel tabakası boynu tamamen çevreler ve bu nedenle “Donating fasya” (saran tabaka, dış tabaka ve derin fasyanın ön tabakası) olarak da adlandırılır. Bu fasya iki kası ve iki bezi çevreleyip iki boşluğun yapısına katıldığı için ‘2’ kuralı ile tanımlanır. Columna vertebralis’in spinöz çıkıntılarından başlayarak sternokleideomastoid ve trapezius’u çevreleyip boyunda dairesel olarak uzanır. Orta hatta hyoid kemiğe tutunduktan sonra submandibular ve parotis bezini çevreleyip yüze doğru devam eder (4). Mandibula’nın hemen altında musculus digastricus’un ön karnı ile musculus mylohyoideus’u çevreleyerek submandibular boşluğun tavanını oluşturur. Ligamentum stylomandibularis’i oluşturmak için parotis ve submandibular bezlerin arasında birleşir ve precessus styloideus’a tutunur. Lamina cervicalis superficialis ayrıca vagina carotica’nın lateral kenarının oluşumuna katılır. Parotis bezinin lateralindeki fasya yukarı doğru yükselerek fascia temporalis’i oluşturur. Mandibula seviyesinde fasya, medial pterygoid kasın medial yüzünü kafa tabanına kadar çevreleyen bir iç tabakaya bölünür. Dış tabaka yukarıda masseteri çevreleyerek zigomatik çıkıntıya altta ise klavikula, sternum ve skapula’nın akromion’una yapışır. Spatium posterior ile orta hattaki “suprasternal Burns alanı” bu faşa tarafından oluşturulan iki boşluktur. Suprasternal boşluk, sternumun önüne ve arkasına iki fasya tutunduğu zaman oluşur (5,6).

Lamina cervicalis media: Derin fasyanın orta tabakasına visseral fasya, pretiroid fasya veya pretrakeal fasya da denir. Bu katman iki alt bölüme ayrılmıştır; kas kısmı ve visseal kısmı. Kas tabakası infrahyoid kasları, büyük damarların adventisyasını kaplarken, visseral tabaka farinks, larynx, özofagus, trakea ve tiroid bezini kaplar (7). Kas tabakası üstte hyoid kemiğe ve tiroid kıkırdağa, altta sternum ve klavikulaya yapışır. Visseral tabaka ise superior mediastene doğru aşağı doğru uzanır ve fibröz perikard ile devam ederek torasik trakea ve özofagusu sarar. Visseral tabaka hyoid kemiğe ve tiroid kıkırdağına ön-üst kısımda tutunur. Arkada buksinatör ve faringeal konstruktörlerin etrafını sararak kafa tabanına doğru ilerler. Bu kısma “Bukkofaringeal fasya” da denir. Bu bölüm retrofaringeal boşluğun ön duvarını oluşturur. Her iki katman da karotis kılıfının oluşumuna katkıda bulunur. Bu fasya, birinci ve ikinci torasik omurlar seviyesinde derin servikal fasyanın derin tabakası ile arkaya bağlanır. Tiroid bezinin önündeki fasyaya “pretiroid fasyası”, trakeanın önündeki fasyaya ise “pretrakeal fasya” adı verilir (8).

Lamina cervicalis profunda (prevertebralis): Derin fasyanın derin tabakası, servikal omurların ve Ligamentum nuchae'nin spinöz çıkıntılarında başlar. Servikal vertebranın transvers çıkıntıları seviyesinde "Ön alar tabaka" ve "Arka prevertebral tabaka" olarak ikiye ayrılır (7). Alar fasya kafa tabanından ikinci torasik omurlara kadar uzanır ve burada visseral fasya ile birleşir. Bu fasya, derin fasyanın orta tabakasının visseral yaprağı ile prevertebral fasya arasında uzanır. Prevertebral fasya, vertebra korpüsküllerinin hemen önünden geçer ve tüm omur boyunca uzanır. Böylece kafatasının tabanından sakruma kadar ilerler. Boynun etrafında dairesel olarak uzanır ve vertebral kasları, arka boyun üçgeninin derin kaslarını ve skalen kasları çevreler. Bu fasya tabakası brakial plexus ve subklavyen damarları çevreler. Daha sonra koltuk altı kılıfı olarak yanlara doğru devam eder. Alar ve prevertebral fasya arasındaki bölgeye tehlike alanı denir. Tehlike alanı kafa tabanından diyaframa kadar uzanan potansiyel bir alandır. Vagina carotica, fasyanın üç katmanından oluşan bir yapıdır ve arteria carotis communis, vena jugularis internayı ve nervus vagusu içerir. Kafa tabanından başlar ve boyundaki prevertebral fasyanın ön yüzeyinin önünden geçerek klavikulanın arkasından göğüs boşluğuna girer (8).

3.2. Boyunda bulunan Anatomik boşluklar

Servikal fasya, boynu birkaç farklı bölmeye (boşluklara) böler. Radyolog, yalnızca enfeksiyonun yayılmasını etkilediği için değil, aynı zamanda patolojik bulguların ayırıcı tanısını da etkilediği için bu boşlukların ve bunların tanımlayıcı noktalarının farkında olmalıdır.

Spatium submentale: Musculus digastricus'un ön karınları arasında kalan orta hat boşluğudur.

Spatium submandibulare: Yüzeysel sınırını submandibular bez ve musculus digastricus, derin sınırını musculus mylohyoideus oluşturur. Mylohyoid kasın arka tarafında ağız tabanı ile bağlantı sağlar (9).

Spatium peritonsillaris: Tonsilla palatina ile superior konstrüktör kaslar arasında yer alır. superior konstrüktör kasın lifleri aracılığıyla retrofaringeal ve parafaringeal boşluklara bağlanır. Bademcik iltihabı veya farenjit sonrasında peritonsiller apse (PTA) veya peritonsiller flegmon gelişir ve en sık görülen pediatrik baş ve boyun apsesidir. PTA, palatin bademcik çevresindeki gevşek dokuda irin birikmesidir. Bu birikim, enfeksiyonun bademcikten yayılmasına veya palatin bademciklerin üzerinde yer alan küçük tükürük bezleri olan Weber bezlerinin tıkanmasına bağlıdır (10).

Spatium parafaringealis: Bu alan en karmaşık ve klinik olarak en önemli alandır. Tepesi kafatasının tabanı ve alt kısmı hyoid kemiğin cornu majus'una

tutunan ters piramit şeklinde bir alandır. Medial olarak superior konstrüktör ve lateral olarak pterygoid kaslar, mandibula ve parotis bezinin derin lobu tarafından sınırlanır. Stiloid çıkıntı ve eklemleri ile prestiloid ve poststiloid boşluklara ayrılır. Prestiloid boşluk ektopik tükürük dokusunu içerirken, poststiloid boşluk karotid arterleri, vena jugularis internayı, kranyal sinirleri (9-12), servikal sempatik zinciri ve lenf düğümlerini içerir (11).

Spatium retrofaringealis: Bu boşluk, iki parafaringeal boşluk arasında bulunur ve her ikisiyle de süreklilik gösterir. Üst sınırını kafa tabanı, ön sınırı ise farenks kasları oluşturur. Arka sınırı prevertebral fasya meydana getirir ve içinde sadece lenf düğümleri bulunur. Özofagus'un arkasında aşağıya doğru devam eder ve aşağıda arka mediasten ile bağlantı kurar. Retrofaringeal apse, farenks posteriorunda irin birikmesidir ve “tehlike” alanı yoluyla mediastene doğru aşağı doğru yayılma potansiyeli taşır.

Tahmin edilebileceği gibi faringeal mukozal boşluğun en sık görülen malign lezyonu karsinomdur, ancak tükürük tümörleri gibi benign lezyonlar da meydana gelebilir. Lezyonlar yüzeysel olabilir, bu durumda MR taraması yanlış negatif sonuçlar verebilir veya derin invaziv olabilir ve bu durumda MRI çok yararlı olabilir. Her ne kadar ağız boşluğu karsinomunda mandibular tutulumu değerlendirmek için MRG genel olarak en iyi seçenek olarak kabul edilse de, kimyasal değişim artefaktı ve eşlik eden inflamasyon bunun özgüllüğünü azaltabilir. Tümör hacmi değerlendirme yöntemleri de son zamanlarda özellikle tedaviye yanıtın objektif ölçümlerini gerektiren onkoloji tedavi protokollerinde ilgi görmüştür. Bu tür tespitlerde hem CT hem de MR taramaları kullanılmıştır, ancak doğrulama bir sorun olmaya devam etmektedir (9).

Spatium preterechalis: Bu boşluk, tiroid kıkırdağının önünde ve yanında bulunur ve infrahyoid kasların derininde bulunur. Delphian düğümünü içerir ve üst mediasten ile iletişim kurar.

Spatium prevertebralis: Prevertebral boşluk, arkada servikal omurlar ve ligamentum longitudinale anterior önde ise prevertebral fasya arasında uzanan potansiyel boşluktur. Fasyanın omurlara bağlandığı üçüncü torasik omurlara kadar uzanır. Prevertebral fasya incedir ve bu boşluktaki enfeksiyonlar doğrudan arka mediastene metastaz olabilir (12).

3.3. Larynx

Larynx, alt solunum yollarını koruyan, kartilaginöz iskeletli muskulomembranöz yapıda bir boşluktur. Dil kökü ile trachea arasında bulunur. Larynx solunum havasının geçtiği bir yol olması yanında sesin oluşumunu sağlar ve yabancı cisimlerin solunum yoluna geçişini engelleyen bir sfinkter

görevi görür. Larynx, boyun damar sinir paketi arasında ve 3.-6. boyun omurları seviyesinde bulunur. Fakat çocuklarda ve kadınlarda biraz daha yukarıda bulunur. Yeni doğanlarda larynx atlas'ın alt kenarı ile 4. boyun omurunun alt kenarı arasında uzanır. Daha sonra yavaş yavaş aşağıya iner ve ergenlik dönemine doğru erişkinlerdeki pozisyonunu alır. Larynx arkada laryngopharynx, önde deri ve fascialar yanlarda ise m. sternohyoideus, m. omohyoideus, m. thyrohyoideus, m. sternocleidomastoideus, boyun damar sinir paketi ve gl. thyroidea'nın yan loblarının üst bölümü ile komşuluk yapar (13).

Larynx yukarıda ligamentler ve m. thyrohyoideus aracılığı ile os hyoideum'a tutunur. Bu nedenle os hyoideum ile birlikte hareket eder. Larynx'ın en üst kısmını oluşturan epiglottis, dil kökü ile yakın komşuluk eder ve buraya mukoza plikalarının oluşturduğu bağlar vasıtası ile bağlanmıştır. Aşağıda ise trakea ile devam eder. Larynx solunum yolunu daraltacak ve hatta tamamiyle kapatacak bir mekanizmaya sahiptir. Bu nedenle yabancı cisimlerin akciğerlere kaçmasını önleyebilir (14).

Kıkırdak invazyonu, karotis kılıfı ve submukozal yayılım yoluyla transglottik tutulum da MR taramasıyla iyi bir şekilde incelenmektedir. Spiral BT'nin kolaylıkla bulunabilmesi ve tarama sürelerinin son derece hızlı olması nedeniyle BT, larynx için değerli ve sıklıkla kullanılan bir tarama yöntemi olmaya devam etmektedir. BT aynı zamanda larynx görüntülemesi yapılan hastalar için de caziptir çünkü bu hastaların çoğunda KOAH ve/veya sekresyon zorluğu vardır. Tedavi sonrası larynx görüntülemesinde MRG'nin değeri BT'ninkini aşıya da, yine de yanlış negatif veya yanlış pozitif yorumlar ortaya çıkabilir. PET, özellikle BT ile birleştirildiğinde yararlı bir yardımcıdır (15).

3.4. Glandula Thyroidea

Tiroid bezi triiyodotironin ve tiroksin hormonlarını sentezler. Kontrastsız BT'de tiroid, yüksek iyot konsantrasyonu nedeniyle aşırı zayıflama gösterir. Tiroid normal olarak intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben homojen olarak artar. Boyun görüntülemesinde tiroid nodüllerine sıklıkla rastlanmaktadır. Tiroid büyümesinin raporlanması, genişlemenin kapsamının ve trakea, yemek borusu ve boyun damarları üzerindeki herhangi bir kitle etkisinin açıklamasını içermelidir (16). Trakeal bası varsa, basının kraniyokaudal uzunluğu ve kesit alanının azalma derecesi tahmin edilmelidir. Rekürren laringeal sinirin sıkışması nedeniyle felç oluşabileceğinden ses telleri asimetri belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Felç, ipsilateral piriform sinüs ve laringeal ventrikülün dilatasyonu, ipsilateral ariepiglotik kıvrımın medial rotasyonu ve kalınlaşması ve ipsilateral aritenoid kıkırdağın anteromedial yer değiştirmesi ile kendini gösterir.

İki üst paratiroid bezi en sık tiroid bezinin üst kutuplarının dorsalinde bulunur ve iki alt paratiroid bezi en sık alt tiroid kutbunun alt, dorsal veya lateralinde bulunur. Çapları 5 mm'ye kadar ulaşır ve küçük boyutları nedeniyle genellikle rutin boyun BT'sinde iyi görülmezler. Bu bezler hiperplazi veya adenom nedeniyle büyüdüğünde BT'de tespit edilebilir. Bu nedenle paratiroid bezi tespit edildiğinde ve hastanın serum kalsiyum düzeyi yüksek olduğunda, altta yatan nedenin paratiroid hastalığı olup olmadığını belirlemek için endokrin değerlendirmenin önerilmesi akıllıca olacaktır (17).

3.5. Vasküler yapılar

A. carotis communis, vena jugularis interna ve arteria vertebralis boyunda seyrederek ve standart kontrastlı boyun BT ile kolaylıkla değerlendirilebilir. Boyunun ana kan damarları dikey olarak uzanır ve aksiyel görüntülerde daireseldir. Kıvrımlı damarlar veya eğik bir düzlemde görüntülenen damarlar oval olabilir. Boyun BT, bu damarların yuvarlak veya oval lenf düğümlerinden ayırt edilmesine yardımcı olmak için sıklıkla dahili kontrastla gerçekleştirilir. Kan damarları aynı zamanda lenf düğümlerinden de ayırt edilebilir çünkü damarların boyutu birçok aksiyel görüntüde nispeten sabit kalır. Geliştirilmemiş MR görüntülemesinde, kan damarlarındaki akış artefaktları değişken sinyal yoğunluğu üretebilir. Özel BT anjiyografi, arteriyel hastalığın spesifik değerlendirmesinde genellikle üstün olmasına rağmen, standart yumuşak doku boyun BT görüntülerinde birçok arteriyel anormallik tespit edilebilir. Bu nedenle her boyun BT incelemesinde şah damarı ve vertebral arterlerin izlenmesi gerekmektedir. Normalde karotid ve vertebral arterlerin duvarları, dış ve luminal yüzeyleri boyunca düzgün bir konturlara sahiptir ve 1-2 mm ölçülerinde kalınlıkları aynıdır. Arteriyel lümenlerin çapı, internal karotid arterin başlangıcında normal lümen genişlemesi olan karotis ampulü dışında genellikle aynıdır. Vertebral arterler boyunun arkası boyunca ilerleyerek C2-C6 omurlarının enine foramenlerinden geçer (20).

Kontrastlı boyun BT görüntülerinde çok sayıda damar görülmektedir. En büyük ve en önemli damarlar intrakraniyal dural venöz sinüslerden çıkıp mediastene kadar uzanan internal juguler damarlardır. Normal iç şah damarlarının çapı sıklıkla asimimetrikdir. İç şah damarlarında ara sıra görülebilen kapakçıklar ve opaklaşmış ve opaklaşmamış kanın karışmasından kaynaklanan heterojen kontrastlanma, tromboz ile karıştırılmamalıdır (21).

Nervus vagus: larynx, pharynx, flexura coli sinistra'ya kadar n.vagus karın içindeki organlara kadar ilerler. Fakat sağ ve sol tarafta seyirleri biraz farklıdır. Sağ n. vagus, a. subclavia'nın birinci bölümünü çaprazlayarak göğüs boşluğu'na girer. Burada Sağ plexus pulmonalis posterior, plexus oesophagealis

posterior, özofagus'un ön tarafında diafragmayı geçtikten sonra sol n. vagus ile birleşerek plexus coeliacus'u oluşturur. Sol vagus ise sol a. subclavia ile a. carotis communis arasından göğüs boşluğu'na girer. Sol plexus pulmonalis posterior, plexus oesophagealis anterior oluşturduktan sonra truncus vagalis anterior adı ile diaphragmadan geçip sağ n. vagus ile birlikte plexus coeliacus'un yapısına katılır.

Nervus accessorius: Foramen jugulareden çıkar çıkmaz boyun arka üçgenine doğru yönlendirilir. İçden de olabileceği gibi genellikle VJi'yı dıştan çaprazlar. M. SCM'un üst kısmından kasa girer, kasın içinde ilerledikten sonra, boyun arka üçgenine girer. M. trapezius'a, girmeden önce arka üçgende m. levator scapula üzerinde ilerler. Ansa servicalis: Larynx'in önünde yer alan şerit kasların inervasyonunu sağlar. C1-C4'ün birleşmesi ile oluşan plexus cervicalis, duyuşsal, motor ve sempatik dallardan oluşur ve boyun bölgesindeki kas ve yapıların innervasyonunu sağlar (13).

Lenf nodülleri (nodi lymphoidei colli): Nodi submentales: her iki tarafın m. digastricus'unun ön karımları arasında bulunan 1-2 adet nodüldür. Afferentleri alt dudakın orta kısmını, ağız döşemesini ve dilin uç kısmını drene eder. Efferentleri, kısmen nodi submandibulares'e, kısmen de nodulus jugulo-omohyoideus'a (derin boyun lenf nodüllerine ait) açılır. Nodi submandibulares: Hemen hemen her zaman görülen bu lenf nodülüne starh'in lenf nodülü de denilmektedir. Gl. submandibularis'in üç yüzünde de bazen küçük lenf nodülleri bulunabilir. Bu nodüllerin afferentleri göz kapaklarının medial yarısı, yanak, burnun yan tarafları, üst dudak, alt dudakın lateral kısımları, diş etleri ve dil kenarının ön kısımlarını drene eder. Nodi cervicales anteriores (nodi colli anteriores): larynx ve trachea'nın ön tarafında düzensiz ve sayısı çok değişiklik gösteren bir lenf nodülü grubudur. Nodi (cervicales laterales) profundi: Bunlar çok sayıda büyük nodüller olup, derin fasyanın derininde bulunurlar. Bu nodüller trachea, oesophagus ve pharynx'in yan tarafında ve vagina carotica boyunca, apertura thoracis superior'dan kafanın tabanına kadar uzanan bir zincir oluştururlar. Bu gruba ait lenf nodülleri buldukları yer ve komşularının isimlerine göre aşağıdaki şekilde isimlendirilirler. Nodi supraclaviculares: Trigonum omoclaviculare'de clavicula'nın üzerinde bulunan derin boyun lenf nodülleridir. Plexus brachialis ve v. subclavia ile yakın komşuluk yaparlar. Nodi retropharyngeales: Pharynx'in arkasında bulunan derin boyun lenf nodülleridir. Tonsilla pharyngea ile tonsilla palatina'nın lenfatiklerinin bir kısmı buraya açılır (13).

Boyundaki adenopati enfeksiyon, inflamatuvar hastalık ve malignite gibi birçok farklı durumdan kaynaklanabilir. Her ne kadar akla ilk gelen

akut durumlar olsa da, ayırıcı tanıda malignite mutlaka kalmalıdır. Normal lenf düğümleri, BT'de oval bir morfoloji, yağlı bir hilus, düzgün kenarlar ve kasta homojen izo-zayıflama gösterir. Servikal lenf düğümleri belirlenmiş kriterlere göre seviyelere (I-VII) ve anatomik gruplara (supraklaviküler, parotis, retrofaringeal ve oksipital istasyonlar) sınıflandırılabilir. Viral enfeksiyonlar çocuklarda ve genç erişkinlerde reaktif adenopatinin en yaygın nedenidir. BT, çevreleyen yağ şeritleri olmaksızın hafif büyümüş ve kontrastlanan düğümleri ortaya koymaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar tipik olarak daha belirgin nodal genişlemeye neden olur ve aynı zamanda çevredeki inflamatuvar değişikliklere de neden olur. Çocuklarda lenf düğümleri süpürasyona uğrayabilir ve bu düğümler periferik kontrastlanma ile merkezi olarak hipoattenuasyona uğrar (21).

Görüntüleme topluluğu, lenfadenopatiyi değerlendirmek için uygun bir yönteme ilişkin öneriler konusunda bölünmüş durumda. CT, kullanılabilirliği, hızı ve mükemmel uzaysal çözünürlüğü nedeniyle hala çok popüler olmaya devam ediyor. Lenf düğümleri genellikle yağın içine gömülmüştür ve yağ, BT ile iyi bir şekilde tasvir edilir. Alternatif olarak MRI üstün yumuşak doku kontrastına ve çok düzlemlili yeteneklere sahiptir. MRI'nin teşhis gücünü daha da geliştirmek amacıyla, dekstran kaplı ultra küçük süperparamanyetik demir oksit (USPIO), patolojik düğümlerle karşılaştırıldığında normal düğümlerin siderositik yeteneklerine dayanan bir lenf düğümü kontrast maddesi olarak geliştirildi. Ancak 24 ila 36 saatlik görüntüleme süreleri gibi teknik faktörler, yaygın kullanımını sınırlamıştır (22).

3.6. Kaslar

Musculus sternocleidomastoideus: Boynun yan tarafında bulunan bu kas, iki parçadan oluşur. Pars sternalis: Manubrium sterni'nin ön kenarından, Pars clavicularis: Kısa bir kiriş aracılığı ile clavicula'nın 1/3 medialinden başlayarak her iki parça boynun ortalarına doğru kalın bir kitle şeklinde birleşerek processus mastoideus'da ve ince bir aponeuroz aracılığı ile de linea nuchalis superior'un dış yarısında sonlanır. Nervus accessorius tarafından innerve olur. Propriyoseptif bilgi servikal pleksustan gelen dallar yoluyla gerçekleşir.

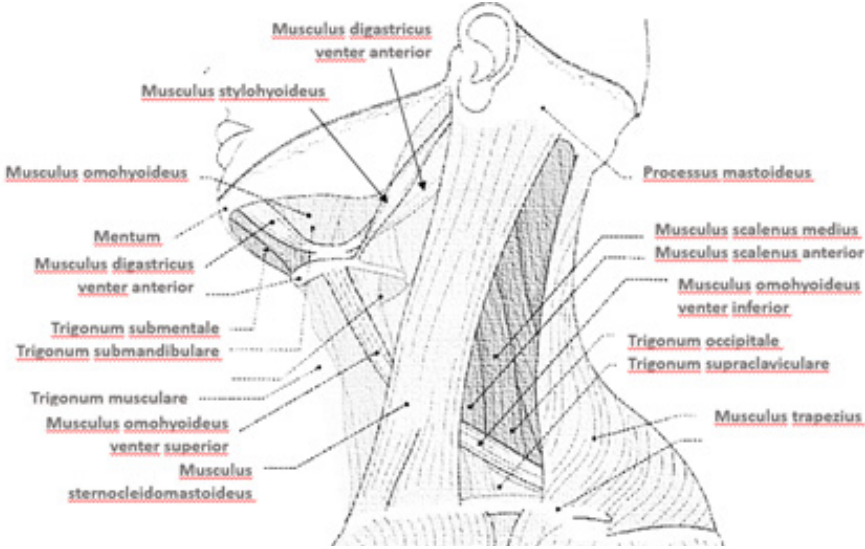
Musculus trapezius: Linea nuchae superior'un medial üçte birlik kısmından, yedinci servikal vertebralara kadar olan ligaman nuchae'den, 12. torasik vertebranın spinöz çıkıntısı ile interspinal ligamentlerden başlar. Üst lifler klavikula ve akromiyuma, alt lifler ise torasik omurlardan skapular omurgaya yapışır. Bu kasın hareketi, skapulayı glenoid fossa yukarı bakacak şekilde döndürmektir. Trapezius omuz kuşağının yer çekimine karşı en önemli

kasıdır. Nervus accessorius tarafından innerve olur. Propriyoseptif bilgi servikal pleksustan gelen dallar yoluyla gerçekleşir; bazı motor lifleri ayrıca servikal pleksus yoluyla trapezius'u innerve eder.

Musculus omohyoideus: Proksimalde sternohyoid bağlantı noktasının hemen lateralindeki hyoid kemiğe tutunur. Arteria carotis interna için bir rehber noktadır. Ansa cervicalis tarafından innerve edilir.

3.7. Üçgenler

Boyun anatomik olarak ön (anterior) ve arka (posterior) olmak üzere iki üçgen bölgeye ayrılır: M. sternocleidomastoideus boynu ön ve arka olmak üzere iki üçgen sahaya ayırır.



Resim 2. Boyundaki üçgen bölgeler ve kaslar (1)

Regio cervicalis anterior (trigonum cervicale anterius) Arkadan; musculus sternocleidomastoideus'un ön kenarı, önden; boynun orta hattı, yukarıdan; mandibula'nın alt kenarı tarafından sınırlanmıştır. Regio cervicalis lateralis (trigonum cervicale posterius); alttan; clavicula, önden, musculus sternocleidomastoidues'un arka kenarı ve arkadan; musculus trapezius'un ön kenarı tarafından sınırlanmıştır. Trigonum anterior çeşitli boyun kasları aracılığı ile dört küçük üçgen bölüme daha ayrılır: Trigonum submentale, trigonum submandibular, trigonum caroticum ve trigonum musculare. Trigonum posterior ise trigonum occipitale ve supraclaviculare olmak üzere iki üçgen bölünür.

Tablo 2. Boyun üçgenleri ve içinden geçen yapılar (2-5)

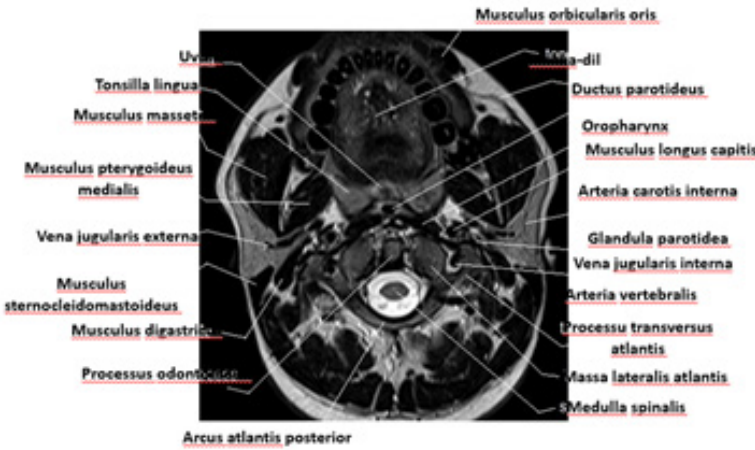
Boyun bölgesi	Üçgen adı	Sınırları	İçinden geçen yapılar
Trigonum anterior	Trigonum submentale	Digastricus'un ön karnı Os hyoideum'un gövdesi Çene altının orta hattı	V. jugularis anterior'u oluşturan küçük venler, Submentallenf düğümleri
	Trigonum submandibulare	Stylohyoideus Digastricus'un venter posterior'u Digastricus'un venter anterior'u Mandibula'nın alt kenarı	Glandula submandibularis Gl. parotidea'nın alt parçası, Submandibular lenf düğümleri, A., V. facialis, A.V. submentalis, A. carotis interna/externa, V. jugularis interna, N. vagus, N. hypoglossus, N. glossopharyngeus
	Trigonum caroticum	Digastricus'un venter posterior'u Omohyoideus'un venter superior'u Sternocleidomastoideus'un ön kenarı	A. carotis communis A. carotis externa A. carotis interna V. jugularis interna N. vagus N. accessorius N. hypoglossus
	Trigonum musculare	Omohyoideus'un üst karnı Sternocleidomastoideus'un ön kenarı Boynun ön orta hattı	Gl. thyroidea Gl. parathyroidea
Trigonum posterior	Trigonum occipitale	Trapezius Sternocleidomastoideus Omohyoideus'un alt karnı	N. accessorius, A.V. transversa colli, Plexus brachialis'in en üst parçası, A. occipitalis, Plexus cervicalis'in deri dalları
	Trigonum supraclaviculare	M. sternocleidomastoideus M. omohyoideus'un alt karnı Clavicula	A. subclavia Plexus brachialis'in truncusları Supraclaviküler lenf düğümleri (Virchow düğümü) V. jugularis externa

4. Görüntüleme

4.1. Standart MRG

Boyun MR'ı anatomik bölgeye ve değerlendirilen sürece uygun hale getirilmelidir. Standart bir baş sarmalı genellikle suprahoid bölgenin ve kafatası tabanının göreceli olarak lokalize muayeneleri için yeterlidir. İnfrahoid boyun bir boyun bobini gerektirir. Yüzey bobinleri, standart kafa bobinleriyle karşılaştırıldığında sinyal-gürültü oranını (SNR) neredeyse %50 artırabilir; ancak anatomik kapsam sınırlı olabilir. Aksiyal, koronal ve sagittal diziler önemlidir. Güçlendirilmemiş eksemel T1 ağırlıklı görüntüler anatomik ilişkileri gösterir ve yağ içine gömülü lezyonları (örn. lenf nodu lezyonları) tespit edebilir. T1 ağırlıklı koronal görüntülerde yalancı ses telleri, gerçek ses telleri, laringeal ventrikül ve ağız tabanı. T1 ağırlıklı sagittal görüntüler epiglot öncesi boşluk ve nazofarinks hakkında yararlı bilgiler sağlar. T2 ağırlıklı transaksiyel görüntüler dokuyu karakterize eder, kas içindeki tümörü tespit eder, kistleri gösterir ve tedavi sonrası fibrozun tekrarlayan tümörden ayırt edilmesine yardımcı olur. Hızlı spin-eko (FSE) T2 ağırlıklı görüntüleme, nispeten kısa çekim süresi gibi ek bir avantaja sahiptir (23).

Gradyan moment sıfırlama, akış telafisi, kardiyak geçitleme ve ön doyumluk darbeleri hareket artefaktlarını en aza indirir. Dikkat dağıtıcı artefaktları daha da azaltmak için faz ve kodlama gradyanları en iyi ön-arka yönde yönlendirilir.



Resim 3. Boynun radyolojik görüntüsü (24)

4.2. *Standard Spiral CT*

Baş ve boynun Standart Spiral BT taraması, söz konusu anatomik bölgeye göre uyarlanmalıdır. Dijital lateral keşif radyografisi, tarama aralıklarının planlanmasına yardımcı olabilir. Spiral (sarmal) BT taraması, çoğu tıp merkezinde hızla geleneksel dinamik BT'nin (kesit dilim çekim) yerini alıyor. Hasta tarama portalından geçerken röntgen tüpünün ve dedektör sırasının sürekli dönüşünü içeren Spiral BT, sessiz solunum sırasında büyük hacimli dokuların hızlı bir şekilde taranmasına izin verir, genellikle gerekli intravenöz kontrast madde miktarını azaltır, birçok şeyi ortadan kaldırır. Daha yavaş taramalarla görülen hareket artefaktının azaltılmasını sağlar ve çok düzlemlili ve üç boyutlu (3D) yeniden yapılandırmalara olanak tanır (24,25).

4.3. *BT ve MRI karşılaştırması*

MRI, çoğu durumda BT'ye kıyasla boyun hakkında daha iyi anatomik bilgi sağlar; ancak BT'ye üstünlüğü tüm uygulamalarda kesin olarak kanıtlanmamıştır. Çok sıralı dedektör spiral tekniğinin kullanımı, özellikle vasküler görüntüleme için BT uygulamalarını büyük ölçüde geliştirirken, gelişmiş sekanslar ve bobin tasarımı da son birkaç yılda MRI'yı önemli ölçüde geliştirdi. Bununla birlikte, MRG'nin belirgin bir avantajı, üstün yumuşak doku kontrastı ve kan damarlarının, kitlelerin ve bitişik yumuşak dokuların kolayca ayırt edilmesini sağlayan çok düzlemlili görüntüdür. MR taraması özellikle BT'de kitle ile çevredeki yumuşak doku yapıları arasındaki ayrımın zayıf olduğu hastalar için faydalıdır. MRI genellikle bu lezyonları hastanın yeniden konumlandırılmasına gerek kalmadan üç ortogonal düzlemde tanımlayabilir. BT taraması ve anatomik gösterimi öncelikle transvers düzlemle sınırlı olmasına rağmen, çok sıralı dedektör spiral tekniğini kullanan hacim taraması izotropik vokseller sağlar ve çok düzlemlili yeniden biçimlendirilmiş BT görüntülemenin esnekliğini önemli ölçüde genişletmiştir (26-29).

5. Sonuç

Boynun anatomisi ve radyolojik görüntülenmesi oldukça komplekstir. Boyun, gövde ile baş arasında, başın serbest ve rahat hareket etmesini sağlayan bir bölgedir. Hayati ve işlevsel yapıları içerdiği için, insan vücudundaki cerrahi açıdan en karmaşık anatomik bölgelerden biridir. İçerdiği sinir, damar, solunum ve sindirim yapıları nedeniyle anatomisi oldukça karmaşıktır ve kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Boynun anatomisi uzun süredir klinisyenler ve radyologlar için zorlu bir çalışma bölgesi olmuştur. Pek çok küçük ama kritik

yapı, kompakt ama oldukça esnek olan bu bölgeden göğüs kafesine geçer. Servikal yapıların karmaşık üç boyutlu ilişkilerini bir radyoloğun iki boyutlu aksiyal rekonstrüksiyonlarından ayırmak zor olabilir.

Kaynakça

1. Bielamowicz SA, Storper IS, Jabour BA, et al: Spaces and triangles of the head and neck. *Head Neck* 1994;383
2. Carlson GW: Surgical anatomy of the neck. *Surg Clin North Am.* 1993;73:837.
3. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117601
4. paul sutcliffe savita L. anatomy, Head and Neck, Deep Cervical Neck Fascia. NCBI Bookshelf-S StatPearls Publ LLC. Published online 2022:1-7
5. Schmalfuss IM, Mancuso AA, Tart RP: Postcricoid region and cervical esophagus: Normal appearance at CT and MR imaging. *Radiology* 2000;214:237.
6. Standring, S. *Gray's Anatomy*. Fortieth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. Spain: 2008.
7. Moore KL, Persaud TVN. *Clinically Oriented Embryology*, 8th Edition. In: Dalçık H, Yıldırım M editör. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyoloji*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2009;160- 167.
8. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. In: Yıldırım M editör. *Gray's Anatomi*. 1.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2007;750-762.
9. Büyükkertan, M., Balcıoğlu HA. Baş ve Boyunun Fasyal Boşlukları ve Klinik Anlamı. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;1(3):269-280
10. Cohen, S. & Hargreaves, KM. (Ed) *Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult* (10th ed.). Mosby Elsev, 2010.
11. Grodinsky, M., & Holyoke, E.A. (1938). The fasciae and fascial spaces of the head, neck and adjacent regions. *American Journal of Anatomy*, 1938;63(3):367-408.
12. Kitamura S. Anatomy of the fasciae and fascial spaces of the maxillofacial and the anterior neck regions. *Anatomical science international*. 2017;93(1):1-13.
13. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, Dördüncü Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara, Türkiye. 2006.
14. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. Fourth Edition. Lippincott Williams Wilkins. Baltimore, USA, 1999.

15. Li RM, Kiemeney M. Infections of the Neck. *Emerg Med Clin North Am* 2019;37(1):95–107.
16. Kumbhar SS, O'Malley RB, Robinson TJ, et al. Why thyroid surgeons are frustrated with radiologists: lessons learned from pre- and postoperative US. *RadioGraphics* 2016;36(7):2141–2153.
17. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2014;34(2):276–293.
18. Standring, S. *Gray's Anatomy*. Fortieth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. Spain, 2008.
19. Valerie C. Scanlon, Tina Sanders. Fifth Edition, *Essentials of Anatomy and Physiology*, F.A. Davis Company. 2007.
20. Saba L, Sanfilippo R, Montisci R, Suri JS, Mallarini G. Carotid artery wall thickness measured using CT: inter- and intraobserver agreement analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(2):13–18.
21. Saba L, Anzidei M, Sanfilippo R, et al. Imaging of the carotid artery. *Atherosclerosis* 2012;220(2):294–309.
22. Rodallec MH, Marteau V, Gerber S, Desmottes L, Zins M. Craniocervical arterial dissection: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *RadioGraphics* 2008;28(6):1711–1728.,
23. Abdel Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. *Neuroradiol J* 2017;30(3):205–215.
24. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):17–W25
25. Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, Saito N, Castro-Aragon I, Sakai O. Imaging of cervical lymphadenopathy in children and young adults. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(5): 1105–1113.
26. Ishigami K, Averill SL, Pollard JH, McDonald JM, Sato Y. Radiologic manifestations of angioedema. *Insights Imaging*. 2014;5(3):365–374.
27. Lecler A, Obadia M, Savatovsky J, et al. TIPIC Syndrome: Beyond the Myth of Carotidynia, a New Distinct Unclassified Entity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(7):1391–1398.
28. Williams DW *An imager's guide to normal neck anatomy*. *Semin Ultrasound CT MR* 18:157, 1997
29. Woodson GE: *Anatomy of the neck and larynx*. In Meyerhoff W, Rice D (eds): *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1992:667.

BÖLÜM III

PROSTAT ANATOMİSİ

Prostate Anatomy

DANIŞ AYGÜN

(Arş.Gör.Dr), Pamukkale Üniversitesi, Anatomi A.D.

daygun@pau.edu.tr,

ORCID: 0000-0002-6165-3422

1. Morfolojisi

Glandula prostatica, Diaphragma Urogenitale'nin üst yüzünde yerleşmiş, kestane büyüklüğünde bir erkek genital sistem yapısıdır. Şekil olarak kestaneye benzetilse de facies inferolateralis, facies anterior ve facies posterior olmak üzere üç yüzü, Apex Prostatae ve Basis Prostatae olmak üzere tepesi ve tabanı vardır ki tabanı mesane'ye, tepesi ise diaphragma urogenitale'ye oturmaktadır. Merkezinde ise uretranın pars prostatica parçası vardır. Bulunduğu yere daha dikkatli baktığımızda facies anterior'un symphysis pubica'ya yakın, facies inferolateralis'in ise musculus levator ani'ye yakın olduğu görülmektedir (1).

Komşuluklarından klinik açıdan en önemlisi ise arka taraftaki rectum ile olanıdır ki bu prostat kanseri ve/ veya prostat hipertrofisi açısından bize muayenede önemli bilgiler verir.

Glandula prostatica iki kapsülle çevrilidir ve bu kapsüller arasında venöz ağ bulunurken iç kapsül beze yapışıktır. Bezin iç yapısına baktığımızda ise loblarını görürüz. Lobus anterior, lobus posterior, lobus lateralis ve lobus medialis olarak 4 lobdan oluşmaktadır. Lobus anterior urethranın önündeki bölümdür ve salgı yapma özelliği yoktur. Lobus posterior urethranın arkasındaki bölümdür ve klinikte kanser olma durumu en yüksek bu bölümdedir. Lobus lateralis urethranın lateralinde, lobus medialis ise urethra ve ductus ejaculatoriusların arasında kalan bölümdür. Klinikte bu bölüm hipertrofiye olduğunda idrar akışında problemler gözlenir.

Glandula prostatica alkali özellikte bir salgı üretir ve bu sayede vagina içindeki asidik ortam nötralize edilir. Bu salgıyı urethraya aktaran çok fazla kanal vardır.

2. Embriyolojisi

Gil Vernet prostat embriyolojisinin kapsamlı bir kronolojik tanımını yaptı (2). Raporunda kaudal bezin ürogenital sinüs mezenşimi tarafından indüklendiği belirtiliyor. Ara bez ve kranyal bez, wolffian ve ürogenital sinüs mezenşiminin füzyonundan oluşan bir mezenkima alanı tarafından oluşturulur. Birincisi boşalma kanallarını çevreler ve aynı zamanda seminal kesecik büyümesine neden olur. İkincisi periüretal sfinkterik kompleks ve kraniyal bez gelişiminden sorumludur. Gil Vernet'in ara bezin geliştiği bölgede iki tip mezenşimin teması ve daha sonra füzyonuyla ilgili gözlemi, bu bezlerin kısmen wolffian mezenkiminin etkisi altında olduğunu düşündürmektedir. Gil Vernet'e göre stromal dokunun epitelial dokuya oranı kranyal bezde kaudal bezden daha fazladır (3).

3. Damar Ve Sinir Yapısı

3.1. Arter Yapısı

Arteria prostatica, arteria vesicalis inferior ve arteria rectalis media bu yapıyı besleyen ana damarlardır. Arteria prostatica, arteria vesicalis inferior ve arteria rectalis media arteria iliaca interna'nın posterior divisionundan çıkan dallarıdır (4).

3.2. Venöz Drenajı

Her iki kapsül arasına yerleşmiş olan Pleksus venosus prostaticus ağı ve vena iliaca internanın dalları ile venöz drenajı olur.

3.3. İnervasyon

Sempatik sistemden gelen inervasyonu Lumbal 1 ve 2. Segmentlerden, Parasempatik sistemden gelen inervasyonu ise Sacral 2,3 ve 4. Segmentlerden gelir.

3.4. Lenfatik Dolaşımı

Lenfatik drenajı nodi iliaci interna ve nodi iliaca externa lenf nodlarına olur.

4. Klinik Anatomisi

Klinik açıdan özellikle erkek üriner ve genital sistemi etkileyen bu organ fizik muayene ve ultrasonografi başta olmak üzere iyi incelenmeli ve aşağıdaki

hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır. Ultrason görüntülemesinde prostat ve yakınındaki yapılar anatomik olarak ayrılmalıdır (5).

4.1. Benign Prostat hipertrofisi (BPH)

BPH mekanizması en iyi Reischauer'in gözlemleriyle açıklanmaktadır: proksimal üretra boyunca mezenkimatöz alanlar hem fibromusküler hem de glandüler neoformasyona neden olur. Stroma ve epitel arasındaki etkileşimler BPH gelişiminden sorumludur (3)

4.2 Prostat Kanseri

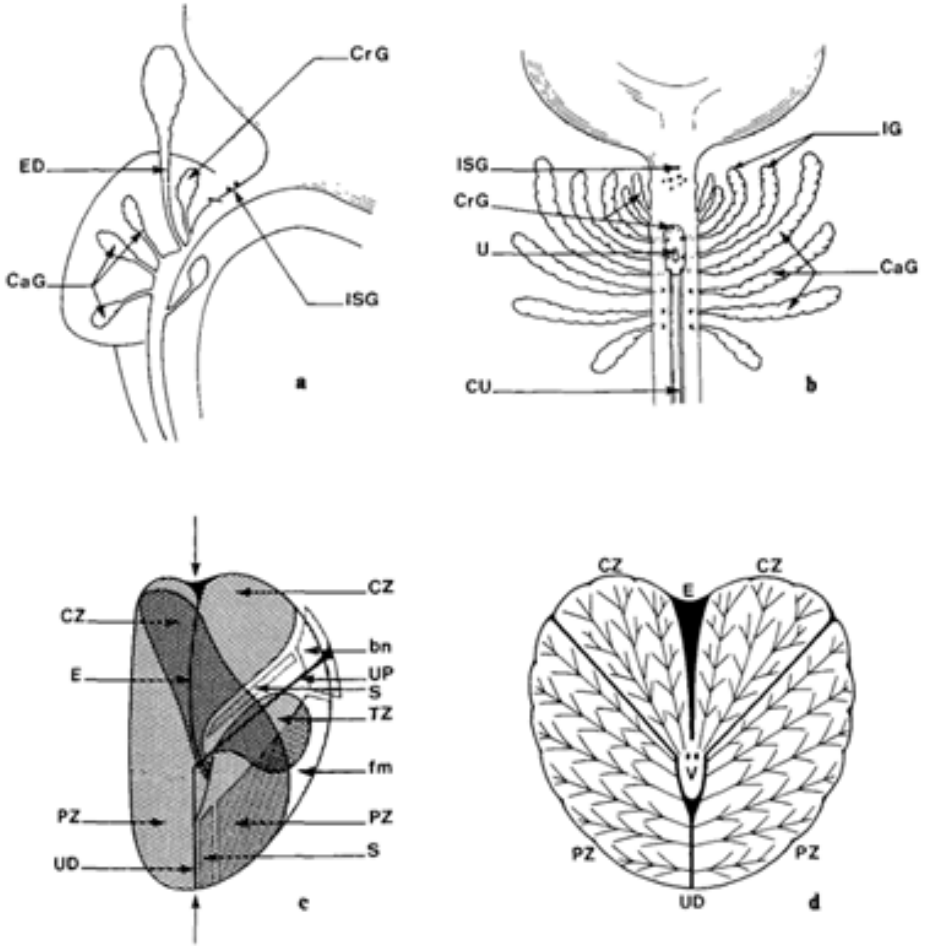
Kanserlerin yüzde altmışı periferik bölgede ortaya çıkar, %40'ı ortaya çıkar BPH tarafından genişleyebilen geçiş bölgesinde ve %1-5'i wolffian kökenli olduğu varsayılan ve seminal veziküller gibi kanser oluşumuna nispeten bağışık olduğu düşünülen merkezi bölgede ortaya çıkar (3, 6).

4.3 Prostatit

McNeal, histolojik değerlendirmelerde en sık gözlenen prostatit paterni olan kronik spesifik olmayan prostatitin genellikle periferik bölgeyle sınırlı olduğunu belirtmiştir. Nadiren korpora amylacea'nın çok yaygın olarak bulunduğu merkezi bölgeyi etkileyebilir. BPH üreten glandüler bölgelerde, spesifik olmayan kronik prostatit öncelikle nodüler genişleme içermeyen glandüler bölgede görülür. Sfinkterik yapıları içeren skleroz, McNeal tarafından prostat hastalığı olarak değil, mesane boynu hastalığı olarak sınıflandırılmıştır (3, 7).

5. Sonuç

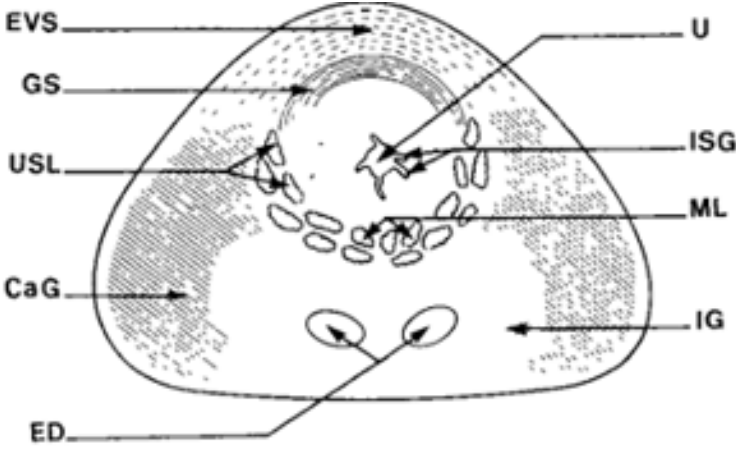
Sonuç olarak glandula prostatica gerek klinik açıdan gerekse morfolojik açıdan önemli bir yapıdır. Bu yapının anatomisinde birçok küçük kanal, içinde farklı özelliklerde loblar, çevresinde ise kapsüller bulunmaktadır. (Şekil 1-2) Yaptığı salgı sayesinde de üreme için önemli bir erkek üreme organıdır.



Şekil 1: Yetişkin prostat bezindeki lobüler alt bölümün Gil Vernet modelinde şematik gösterimi. Asinusların ve toplama sistemlerinin sagittal (a) ve koronal (b) görünümleri. CaG = Kuyruk bezi; CrG = kraniyal bez; IG = ara bez; ISG = intrasfinkterik bezler; ED = ductus ejakulatorius; U = utrikül; CU = crista urethralis. c,d McNeal modelinde yetişkin prostat bezinde lobüler alt bölümün şematik gösterimi. Histolojik bölgelerin sagittal (c) ve koronal (d) görünümleri.

PZ = Çevresel bölge; CZ = merkezi bölge; TZ = geçiş bölgesi; E = boşalma kanalları; UD = distal üretra; UP = proksimal üretra; BN = mesane boynu; V = verumontanum; FM = fibromüsküler stroma; S = sfinkter.

Kaynak: Viliers (3)



Şekil 2: Bir çocuk prostatının taban ile verumontanum arasındaki enine kesiti, Gil Vernet'in lobüler altbölümünü şematik göstermektedir. CaG = Kaudal bez; ML = medyan lob; USL = alt sfinkterik loblar; IG = ara bez; U = üretra; GS = genital sfinkter; EVS = dış mesane sfinkteri; ISG = intrasfinkterik bezler; ED = ductus ejakulatorius

Kaynak: Viliers (3)

Kaynakça:

1. Arifoglu, Y., *Her yönüyle Anatomi*. Vol. 3. 2021: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
2. Vernet, S.G., *Patología urogenital: Biología y patología de la próstata. Tomo II-Volumen I*. 1953: Paz Montalvo.
3. Viliers, A., A. Steg, and L.J.E.u. Boccon-Gibod, *Anatomy of the prostate: review of the different models*. 1991. **20**(4): p. 261-268.
4. Bilhim, T., et al., *Angiographic Anatomy of the Male Pelvic Arteries*. 2014. **203**(4): p. W373-W382.
5. Villers, A., et al., *Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomical variations*. 1990. **143**(4): p. 732-738.
6. McNeal, J.E., et al., *Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance*. 1988. **139**(1): p. 61-65.
7. McNeal, J.J.M.U., *The prostate gland: morphology and pathobiology*. 1988. **9**: p. 36-54.

BÖLÜM IV

LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİNDE PREANALİTİK SÜREÇLERİN ETKİSİ

The Effect of Preanalytical Processes in Laboratory Evaluation

ALI UNCU

*(Uzm. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Bölümü, e mail; mdauncu@gmail.com
ORCID:0000-0003-4358-8687*

1. Giriş

Günümüzde sağlık hizmetinin en önemli saç ayaklarından birisi hiç şüphesiz tıbbi laboratuvarlardır. Tıbbi laboratuvarlar hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavilerinin takibinde çok önemli bir role sahiptirler. Laboratuvar süreci üç aşamadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla analiz öncesi evre (preanalitik evre), analiz evresi (analitik evre) ve analiz sonrası evre (postanalitik evre) şeklindedir. Yapılan çalışmalar laboratuvar hatalarının %65-70 kadar olan bölümünün preanalitik evrede, %30-35 kadar olan bölümünün analitik evrede ve %5 kadar olan bölümünün ise postanalitik evrede gerçekleştiğini göstermektedir. (1)

Preanalitik evre, hekimin test isteminden başlayan ve numunenin (kan, idrar, gaita vb.) laboratuvarda analizine kadar geçen süre olarak tanımlanır. Başka bir deyişle, bu aşama, test istemini, hastanın numuneyi toplamaya hazırlanmasını, numunenin toplanmasını, toplanan numunenin saklanmasını, laboratuvara taşınmasını ve numunenin analiz için hazırlanmasını içerir.

Preanalitik evre süreçlerinin büyük bir bölümü laboratuvar dışında gerçekleşmektedir. Dolayısı ile laboratuvar dışı birimlerin de sürece katılımını gerektirdiğinden izlenmesi ve kontrol edilmesi diğer evrelere göre daha zordur. Preanalitik evre hatalarının yönetimi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmasına

rağmen uygulamalar standardize edilememiştir. Bu nedenle preanalitik süreçte hataların en aza indirilebilmesi için laboratuvar ve test istemi yapan klinik birimler arasında güçlü bir iş birliğinin bulunması gerekmektedir. (2)

2. Preanalitik Aşama ve Değişkenlik Kaynakları

Geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarda laboratuvar hatalarının çok büyük bir bölümü analitik evreye ait hatalardan oluşurken, teknolojik gelişmeler sayesinde analitik yöntemlerin standardize edilmesi, iç ve dış kalite kontrol uygulamaları ile yerini preanalitik hatalara bırakmıştır. (3) Preanalitik hata faktörlerini üç grupta inceleyebiliriz. Bunlar;

- i. Numune Toplama Öncesinde yapılan hatalar
- ii. Numune Toplama Sırasında yapılan hatalar
- iii. Numune Toplama Sonrası ve Analiz Arasında yapılan hatalar şeklindedir.

Preanalitik evrede meydana gelen hatalar, hastalar için gereksiz prosedürlere ve ek araştırmalara neden olmaktadır. Bu nedenle sağlık sisteminin iş yükününün artmasına ve maliyet artışına neden olmaktadır. (4)

Preanalitik dönemde sık olarak görülen hatalar Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Sık Karşılaşılan Preanalitik Hatalar (5)

Sık Karşılaşılan Preanalitik Hatalar	
FAZ	HATA
Numune Toplama Öncesinde Yapılan Hatalar	Hatalı Test İstemi Yetersiz hasta hazırlığı (Açlık süresinin sağlanamaması) Uygun olmayan zamanlama (örn. dip ilaç seviyesinin çok erken alınması) Hastanın Yanlış Tanımlanması
Numune Toplama Sırasında Yapılan Hatalar	Yanlış kap/yanlış katkı maddesi Kısa çekimler ve yanlış antikoagülan/kan oranı Hemokonsantrasyon Hemoliz
Numune Toplama Sonrası ve Analiz Arasında Yapılan Hatalar	Yetersiz Karıştırma/pıhtılar Numunenin yanlış etiketlenmesi Laboratuvara uygunsuz taşıma Analiz öncesi hazırlık hataları: Eksik santrifüjleme, yanlış saklama veya analizden önce alikot alma

2.1. Numune Toplama Öncesinde Yapılan Hatalar

Bu dönemde yapılan hata kaynaklarını kontrol edilebilir ve kontrol edilemeyen faktörler olmak üzere iki gruba ayırabiliriz. Kontrol edilebilir faktörler ve kontrol edilemeyen faktörlerden oluşmaktadır.

2.2. Kontrol Edilebilir Faktörler

Numune toplama öncesinde kontrol edilebilir faktörleri diyet, egzersiz, ilaç kullanımı ve stres şeklinde gruplandırabiliriz.

2.2.1. Diyet

Laboratuvar sonuçları üzerinde önemli etkilere neden olan bir faktördür. Ancak bu durum geçicidir ve kolayca kontrol edilebilmektedir. Kişinin açlık ve tokluk durumuna göre çalışılan testlerde değişiklikler meydana gelmektedir. Yemek yemek; öğünün yağ içeriğine bağlı olarak, potasyum, trigliserit, alkalin fosfataz ve 5 hidroksiindolasetik asidin (5-HIAA) plazma düzeylerini yükseltebilir. Açlık süresi bazı testlerin sonuçlarında değişikliklere neden olabilmektedir. 48 saatlik açlık sonrası serum bilirubin düzeyleri yükselebilirken, 72 saatlik açlık, sağlıklı kadınlarda plazma glukoz düzeyini 45 mg/dL'ye kadar düşürebilir. Erkeklerde ise 72 saatlik açlık sonrasında plazma trigliserit düzeyi, gliserol ve serbest yağ asitlerinde artış gösterirken, plazma kolesterol düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır.

Gaitada gizli kan testleri, bir peroksidaz kaynağı olan et, balık, demir ve yaban turpu alımından etkilenerek yalancı pozitif gizli kan reaksiyonuna neden olabilir. (6) Ayrıca Pepto-Bismol gibi bizmut içeren antiasitlerin tüketimi de gaitada gizli kan testlerinde yanlış pozitif sonuçlar vermektedir.

Bireylerin tükettikleri bazı gıdalar veya uyguladıkları diyet rejimleri, serum veya idrar bileşenlerini etkileyebilir. Uzun süreli vejetaryen diyetlerde; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinde, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Bu diyetlerde dışarıdan takviye alınmadığı durumlarda B12 vitamini eksikliği de ortaya çıkabilmektedir (7)

Et tüketiminin fazla olması veya protein açısından zengin bir diyet, serum üre, amonyak ve ürik asit düzeylerini artırabilir. Atkins diyeti gibi yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetler idrardaki ketonları büyük ölçüde artırır ve serum kan üre nitrojenini (BUN) yükseltmektedir. Doymamış-doymuş yağ

asidi oranı yüksek besinler serum kolesterolünü düşürebilirken, pürin açısından zengin bir diyet ürat değerini artıracaktır.

Muz, ananas, domates ve avokado gibi yiyecekler serotonin açısından zengindir. Bu gıdaların tüketilmesinden sonra idrarda 5-HIAA'nın düzeyi yüksek olarak ölçülebilir. Kafein açısından zengin içecekler, plazma serbest yağ asitlerini yükseltir ve adrenal medulla ve beyin dokusundan katekolamin salınımına neden olur.

Alkol alımı plazma laktat, ürik asit ve trigliserit konsantrasyonlarını artırmaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, γ -glutamil transferaz (GGT), ürik asit ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) yüksekliği kronik alkol kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Kolesterol, trigliseritler ve apoB lipoproteinlerin serum konsantrasyonları obezite ile ilişkilidir. Obezitede serum Laktat Dehidrogenaz (LDH) aktivitesi, kortizol üretimi, glukoz düzeyi plazma insülin konsantrasyonu artar, glukoz toleransı bozulur. Obez erkeklerde testosteron konsantrasyonu azalır (7)

2.2.2. Egzersiz yapmak

Fiziksel aktivitenin laboratuvar sonuçları üzerinde geçici ve uzun süreli etkileri olmaktadır. Egzersiz, kreatin fosfokinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH düzeylerini yükseltebilir ve pıhtılaşmayı, fibrinolizi ve trombositleri aktive edebilir (8) Bu değişiklikler, enerji amaçlı artan metabolik aktivitelerle ilişkilidir. Genellikle egzersizin sonlandırılmasından hemen sonra egzersiz öncesi seviyelere dönmektedir.

Egzersizin uzun süreli etkileri CK, aldolaz, AST ve LDH değerlerini yükseltebilir. Kronik aerobik egzersiz, CK, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve LDH gibi kas enzimlerinin plazma konsantrasyonundaki daha az artışla ilişkilidir. Uzun mesafe sporcularında serum gonadotropin ve seks steroid konsantrasyonlarında azalma görülürken, prolaktin seviyeleri yükselmektedir (6)

2.2.3. İlaç Kullanımı

İlaçlar, belirli kimyasal testler için amaçlanan reaktiflerle beklenmeyen reaksiyonlara sahip olabilir. Etkileşen potansiyel ilaçların listesi son derece uzundur ve belirli bir analit için bazı yöntemler güçlü bir şekilde etkilenebilirken diğer yöntemler hiç etkilenmeyebilir. Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına dayanan analitik yöntemler, askorbik asit (C vitamini) gibi yutulan maddelerden olumlu veya olumsuz etkilenebilir. Bu etkileşim, otomatik analizörlerde serumun kimyasal testinde gözlemlenir (9) ve aynı zamanda idrarda glikoz testinde de

ortaya çıkabilir (indirgeyici madde yöntemi için pozitif girişim; enzimatik yöntemle negatif etkileşim).

Gizli kan için dışkı testinde, diyetteki etlerden (miyogloblin) veya sebzelerden (yaban turpu) elde edilen peroksidazlar, dezenfektan olarak kullanılan topikal iyot veya klor gibi guaiac bazlı yöntemlerle yanlış pozitif sonuç verebilir.

2.2.4. Stres

Zihinsel ve fiziksel stresler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve katekolaminlerin üretimini tetikler. Toplam kolesterolün hafif stresle arttığı ve HDL kolesterolün %15'e kadar düştüğü bildirilmiştir (6) Hiperventilasyon asit baz dengesini etkiler. Bunun soucunda lökosit sayısı, serum laktatı veya serbest yağ asitleri yükselir.

2.3. Kontrol Edilemeyen Faktörler:

Numune toplanma öncesi kontrol edilemeyen faktörler yaş, cinsiyet, ırk ve diurnal varyasyonu içermektedir. Bu faktörlere eklenebilecek diğer bir kontrol edilemeyen faktör ise hamileliktir. Yaş, cinsiyet ve ırk gibi faktörler ilgili testler için referans limitleri üzerinden değerlendirilmektedir. Bu nedenle özel bir dikkat gerektirmez.

2.3.1. Diurnal Varyasyon

Hormonlar, demir, asit fosfataz, sodyum, potasyum ve fosfat gibi çoğu elektrolitin idrarla atılımı test edilirken bu durumla karşılaşılabilir. (6)

2.3.2. Yaş

Serum bileşenlerinin değerleri yaş ile önemli farklılıklar göstermektedir. Dört farklı yaş grubu tanımlanmıştır. Bunlar;

- i. Yenidoğan
- ii. Çocukluktan ergenliğe geçiş
- iii. Yetişkin
- iv. Yaşlı yetişkin şeklindedir. (7)

Yenidoğanda; Bilirubin konsantrasyonu doğumdan sonra yükselmekte ve yaklaşık 5 günde zirve yapar. Fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı vakalarında, bilirubin seviyeleri yükselmeye devam eder. Bu genellikle

fizyolojik sarılık ile yenidoğanın hemolitik hastalığını ayırt etmede zorluğa neden olmaktadır. Yenidoğanlarda baskın Hemoglobin F düzeyi daha yüksektir. Yetişkinlerde ise Hemoglobin F yerini Hemoglobin A'ya bırakmaktadır. Bebekler, düşük glikojen rezervleri nedeniyle yetişkinlerden daha düşük bir glikoz seviyesine sahiptir. İskelet büyümesi ve kas gelişimi ile sırasıyla serum alkalin fosfataz ve kreatinin seviyeleri de artar. Yenidoğanda görülen yüksek ürik asit düzeyi yaşamın ilk 10 yılında azalır ve daha sonra özellikle erkek çocuklarda 16 yaşına kadar yükselir (7)

Serum bileşenlerinin çoğu, kadınlarda menopoz başlangıcına ve erkeklerde orta yaşa kadar yetişkin yaşamı boyunca sabit kalır. Orta yaşa kadar toplam kolesterolde yılda yaklaşık 2 mg/dL (0,05 mmol/L) ve trigliseritlerde yılda 2 mg/dL (0,02 mmol/L) artışlar bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda görülen kolesterol artışı, östrojen seviyelerindeki azalmaya bağlanmıştır. Ürik asit seviyeleri erkeklerde 20'li yaşlarda zirve yapar ancak kadınlarda orta yaşa kadar zirve yapmaz. 50 yaşından sonra erkekler testosteron salgılama hızında ve konsantrasyonunda azalma yaşarken, kadınlarda hipofiz gonadotropinlerinde, özellikle folikül uyarıcı hormonda (FSH) artış görülür (7)

Cinsiyet: Ergenlikten sonra, erkekler genellikle kadınlara göre daha yüksek alkalin fosfataz, aminotransferaz, kreatin kinaz ve aldolaz seviyelerine sahiptir; bu erkeklerin daha büyük kas kütesinden kaynaklanmaktadır. Kadınlar daha düşük magnezyum, kalsiyum, albümin, hemoglobin, serum demiri ve ferritin seviyelerine sahiptir. Menstrüel kan kaybı demir değerlerinin düşmesine katkıda bulunmaktadır (7)

2.2. Numune Toplama Sırasında Yapılan Hatalar

Numune toplama sırasında yapılan hatalar; Kimlik belirleme hatası, kan alma zamanı, hasta pozisyonu, venöstazis, infüzyon yapılan damardan kan alınması, tam kan, serum ve plazma cinsinden uygun örnek alınmaması, aç karnına alınması gereken örneklerin yeterli açlık sağlanmadan alınması, tüp çeşitlerine göre belirlenmiş kan alma sırasına uyulmaması ve kalıcı kateterden kan alırken gerekli önlemlerin alınmaması şeklindedir.

2.3.1. Örnek Kabul Edilebilirlik ve Tanımlama Sorunları

Tüm numuneler, numune hacmi, özel kullanım ihtiyaçları ve kap tipini içeren yerleşik prosedürlere göre toplanmalı, etiketlenmeli, taşınmalı ve işlenmelidir. Spesifik prosedürlerin izlenmemesi, örneğin reddedilmesine neden

olabilir. Uygun olmayan numune tipi, yanlış koruyucu, hemoliz, lipemi, pıhtılar vb. ret nedenleridir. Numune reddi maliyetli ve zaman alıcıdır.

Yanlış numune alımı, özellikle tüpteki kan numunesi yanlış etiketlendiğinde hastaya zarar verebilir. The Joint Commission 2015 Laboratuvar Ulusal Hasta Güvenliği Hedeflerinin ilk hedefi “hastaları doğru bir şekilde tanımlamaktır.” Barkodlar veya radyofrekans teknolojisi içeren hasta bileklikleri, pozitif hasta tanımlamasını destekler. Tam entegre, bilgi teknolojisi tabanlı bir preanalitik süreç de tanımlanmıştır (10) Transfüzyon için örnek toplama sırasında veya transfüzyon sırasında hastaların yanlış tanımlanması, yaşamı tehdit eden bir tıbbi hata olabilir. Örnek toplama sırasında hastayı yanlış tanımlama insidansının yaklaşık 1000’de 1 olduğu ve 12.000 hastadan 1’inin o kişi için tasarlanmamış bir ünite kan aldığı bildirilmiştir (11), (12)

Tablo 2: Numune Red Nedenleri

Numune Red Nedenleri
Hemoliz/Lipemi
Antikoagüle edilmiş bir numunede bulunan pıhtılar
Test aç kalmayı gerektirdiğinde aç olmayan numune
Kısa çekimler, yanlış hacim
Uygun olmayan taşıma koşulları (Amonyak testi için buz)
İstek ve numune etiketi arasındaki tutarsızlıklar
Etiketlenmemiş veya yanlış etiketlenmiş numune
Kontamine numune/sızdıran kap

2.3.2. Postür

Kan alımı sırasında hasta postürünün laboratuvar sonuçları üzerine çeşitli etkileri vardır. Postüral değişikliklerden etkilenen elementler albümin, total protein, enzimler, kalsiyum, bilirubin, kolesterol, trigliseritler ve proteinlere bağlı ilaçlardır. Dik pozisyon, hidrostatik basıncı artırarak plazma hacminin azalmasına ve protein konsantrasyonunun artmasına neden olur. Sırtüstü pozisyondan dik pozisyona geçerken albümin ve kalsiyum seviyeleri yükselebilir.

Tablo 3: Günlük Değişim, Duruş ve Stresten Etkilenen Testler.

Günlük Değişim, Duruş ve Stresten Etkilenen Testler	
Kortizol	En yüksek 04.00 - 06:00 En düşük 20:00 – 12:00; Saat 20:00’de 08:00’e göre %50 daha düşük;Stres ile artmaktadır
Adrenokortikotropik Hormon	Geceleri daha düşük; stres ile artan
Plazma Renin aktivitesi	Geceleri daha düşük; Ayakta sırtüstü pozisyondan daha yüksek
Aldosteron	Geceleri daha düşük
İnsülin	Geceleri daha düşük
Büyüme Hormonu	Öğleden sonra ve akşam daha yüksek
Asit Fosfotaz	Öğleden sonra ve akşam daha yüksek
Tirotksin	Egzersizle artar
Prolaktin	Stres ile daha yüksek 04:00 ve 08:00 ile 20:00 ve 10:00’da daha yüksek seviyeler
Demir	Sabahın erken saatlerinden geç saatlere kadar zirve yapar; Gün içinde %30’a kadar azalır
Kalsiyum	Sırtüstü pozisyonda %4 azalma

2.3.3. Toplama Zamanlaması

Laboratuvar sonuçlarının üzerinde toplama zamanlaması, çok önemli bir rol oynamaktadır. Numune alımı için kişilere sirkadyen ritim etkisinin sınırlı olduğu sabah saatlerinde yaklaşık 8 ila 10 saatlik açlık sonrasında kan vermesi önerilmektedir. Bazı durumlarda numunelerin belirli bir zamanda alınması gerekir. Planlanan zaman çizelgesine uyulmaması, hatalı sonuçlara ve hastanın durumunun yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Zamanlanmış numuneler, genellikle hastanın durumundaki değişiklikleri izlemek, ilaç düzeyini belirlemek veya bir maddenin ne kadar iyi metabolize edildiğini ölçmek gibi çeşitli nedenlerle istenir. Örneğin, klinisyen yükselip yükselmediğini belirlemek için bir kardiyak belirtecini izlemek isteyebilir. Terapötik ilaç izlemede, bir ilacın dip ve tepe seviyeleri sıralanabilir. Dip örnekleri kandaki en düşük düzeyi yansıtır ve genellikle ilaç uygulanmadan 30 dakika önce alınır. Doruk örneği ise ilaç verildikten kısa bir süre sonra alınır; gerçek toplama süresi ilaca göre değişir. İlaç üreticileri, en düşük ve en yüksek toplama süreleri arasında geçmesi gereken sürenin uzunluğunu belirtirler.

2.3.4. Turnike Kullanımı ve Lokal Metabolizma Etkisi

Numune alımında turnike kullanımının lokal metabolizmaya etkisi ilginçtir. Kolun bir turnike ile kasılmasından bir dakika sonra, damardan interstisyuma önemli miktarda su ve iyon transferi meydana gelir. Hemokonsantrasyonun bir sonucu olarak serum enzimlerini, proteinleri ve proteine bağlı maddeleri (kolesterol, kalsiyum ve trigliseritler dahil) artırabilir.

Uzun süreli turnike uygulaması sonucunda oluşan hipoksi meydana gelmektedir. Hipoksi lokal metabolizmada değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler sonrasında kısmi karbondioksit basıncı, potasyum ve laktat konsantrasyonu artar. Bu artış pH da düşüğe sonuçlanır. Ek olarak, doku faktörünün salınmasıyla bağlantılı homeostaz değişiklikleri vardır. Öncelikle potasyum konsantrasyonunda artışa neden olduğu için numune alımı sırasında kol egzersizi (yumruk açma kapama) tavsiye edilmez, hatta yasaktır. Bu nedenlerden dolayı turnike süresi bir dakikayı geçmemeli ve damar girişinden hemen sonra turnike açılmalıdır.

2.3.5. Toplama Sisteminin Seçimi ve Antikoagülanların Etkisi

Toplama sistemi kapalı veya açık numune toplama sistemini içerir. Açık toplama sisteminde aspirasyon tekniği kullanılır. Klasik bir iğne ve bir Luer-konik şırıngadan oluşur. Venipunktürden sonra, serbestçe akan kan doğrudan test tüpüne veya piston hafifçe çekilerek alınır. Kapalı sistemde ise vakum tekniği kullanılmaktadır. Bir iğne ucu, holder ve vakumlu kan alma tüplerinden oluşmaktadır. Kapalı sistem; numune alımını yapan personelin kan yoluyla bulaşma riskini en aza indirmesi, eklenen koruyucu veya antikoagülana bağlı olarak renk kodlu toplama tüplerinin kullanılması nedeniyle açık sisteme göre daha çok tercih edilmektedir. Kapalı sistemin diğer bir avantajı ise kan antikoagülan (koruyucu) oranının korunmasıdır.

Çalışılacak testlere göre tüplerin antikoagülan (heparinat, sitrat, oksalat vb.) içerikleri farklılıklar göstermektedir. Antikoagülanın belirlenen katyonu içermemesi gerektiğinden, katyon testleri için antikoagülan seçimi yapılırken dikkat edilmelidir. Örneğin, EDTA'nın potasyum ile kullanılması numunede oldukça patolojik potasyum konsantrasyonlarına yol açacaktır. EDTA, iki değerlikli katyon konsantrasyonunu belirlemek için uygun değildir çünkü bu katyonları bir kompleks oluşturmak üzere bağlar, sonuçların yanlış bir şekilde düşük konsantrasyonda bulunmasına neden olmaktadır. Bazı durumlarda, glikoz konsantrasyonunu belirlemek için antikoagülana sodyum florür gibi başka bir madde (koruyucu) eklenir. Sodyum florür eklenmesi, kırmızı kan

hücrelerinde glikoliz inhibisyonuna neden olacak ve böylece zamanla glikoz konsantrasyonunda bir düşüşü önleyecektir.

Ayrıca, antikoagülan içeren bir toplama seti kullanılıyorsa, alınan kanın alındıktan hemen sonra hafifçe karıştırılması gerektiğini unutmamalıyız. Karıştırma yapılmadığında antikoagülan etki sınırlanır ve istenmeyen kan pıhtılaşması meydana gelir. Kırmızı kan hücresi hemolizini önlemek için kan alımı için uygun bir iğne lümeni seçilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

2.3.6. Tüpler Arasında Numune Transferi

Numune toplamada bazen karşılaşılan ciddi bir hata, hematolojik analiz için EDTA içeren mor kapaklı tüpteki bir numunenin bir kısmının klinik kimya analizi için kırmızı/sarı kapaklı biyokimya tüpüne dökülmesidir. EDTA, numunenin potasyum konsantrasyonunu yapay olarak yaşarla bağdaşmayacak bir değer olan 25 mEq/L civarındaki değerlere çıkaran bir potasyum tuzudur. EDTA'nın kendisi, potasyumu kalsiyumla değiştiren bir iyon değiştiricidir. Bu nedenle, kırmızı/sarı kapaklı tüp numunesindeki kalsiyum seviyeleri büyük ölçüde 0'a kadar düşük değerlere düşürülür. Numunelerindeki çok düşük kalsiyum seviyeleri ve çok yüksek potasyum seviyeleri, EDTA kontaminasyonundan kaynaklanan bir hata işareti olarak alınmalıdır.

2.3.7. İnfüzyon ve Transfüzyonun Etkisi

İnfüzyon nedeniyle laboratuvarında analiz edilen bazı testlerin sonucunda değişiklikler görülebilir. Bu değişikliklerin nedeni infüzyon içeriğidir. Diğer bir neden ise numune alımı sırasında meydana gelen kontaminasyon nedeniyle ortaya görülmektedir. Örneğin, glukozun potasyum ile infüzyonu, glukoz ve potasyum seviyelerinde yanlış bir artışa neden olur. Lipit emülsiyonunun infüzyonu sonucunda serum şilöze neden olmaktadır. Yüksek laktat konsantrasyonu (>15 mmol/l) içeren Hartmann infüzyonları laktat konsantrasyonunda yanlış bir artışa neden olur. Bu nedenle bir infüzyondan sonra numune alımı sırasında belirli kurallara uyulmalıdır. İdeal olan uygulama infüzyonun 15 dakika durdurulması ve numune alımının infüzyonun uygulanmadığı koldan yapılmasıdır.

Preanalitik aşama ile ilgili olarak, transfüzyon yaşı dikkate alınmalıdır. Eritrosit konsantrasyonunun yaşı arttıkça, kırmızı eritrosit metabolizmasına bağlı olarak sodyum ve glukoz konsantrasyonları azalırken, aksine potasyum ve laktat konsantrasyonları artmaktadır.

2.4. Numune Toplama Sonrası ve Analiz Arasında Yapılan Hatalar

Numunenin alımından laboratuvarda analiz edilmesine kadar geçen süre içerisinde meydana gelen hataları içermektedir. Hatalar numunenin laboratuvara taşınması, analiz aşaması öncesindeki santrifüjleme veya ön işleme tabi tutulması safhalarında meydana gelmektedir. Örneğin antikoagülan içeren tüplere kan alımından sonra tüpler hafifçe alt üst edilmelidir. Burada amaç kan ile antikoagülan maddenin yeterli olarak karışmasını sağlayarak pıhtılaşmayı önlemektir. Antikoagülan madde içermeyen tüplere alınan kan örneklerinde numunenin pıhtılaşmasına olanak sağlamak için laboratuvara taşınmadan önce yaklaşık 30 dakika (pıhtılaşma için gereken kesin süre, toplama setinin üreticisi tarafından belirtilir) beklenilmesi önerilmektedir. Pıhtılaşma sürecini beklemeden kanın laboratuvara gönderilmesi hemolize ve örneğin bozulmasına neden olabilir. Hemoliz; yalnızca eritrosit içeriğinin seruma veya plazmaya salınmasıyla ve ardından test edilen malzemede bu maddelerin konsantrasyonundaki artışla ilgili değildir. Hemoliz; serum veya plazmanın rengini doğrudan etkileyerek fotometrik analizde hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Tablo 3, hemolizin seçilen biyokimyasal tahliller üzerindeki etkisini açıklamaktadır. (8)

Tablo 4: Hemolizin Etkileri

Konsantrasyon veya aktivitede artış	Potasyum, Magnezyum, Demir LDH, AST, ALT, CK,
Konsantrasyon veya aktivitede azalma	GGT, ALP, Amilaz

Numunelerin laboratuvara taşınma süreci ve bu süreç öncesinde saklama koşulları analiz sonuçları üzerindeki etkileri oldukça önemlidir. Özellikle periferdeki sağlık kuruluşlarından belli merkezlerdeki laboratuvarlara çalışmak üzere gönderilen numunelerin taşıma süreleri farklılık göstermektedir. Bu süreç içinde taşıma koşulları analizi yapılacak farklı testler için özel koşullar gerektirebilir. Bu koşullara dikkat edilerek taşıma süreci standardize edilmeli maksimum taşıma süresi belirlenmelidir. Numuneler, dökülmeye karşı korunmalı, sıcaklık kontrollü taşıma kutularında taşınmalıdır. Ayrıca numunelerin taşıma sırasında sallanması en aza indirilmeli, ışığa doğrudan maruz kalmaktan korunmalıdır. Bu koşullara uyulmadığı takdirde analiz edilecek numunelerdeki bazı maddelerin konsantrasyonlarında değişiklikler kaçınılmazdır. Örneğin, taşıma süresinin belirlenen zamanı aşması durumunda kan elementlerinin anaerobik glikolizinden dolayı glukoz konsantrasyonundaki azalma veya laktat

konsantrasyonundaki artış gözlenebilir. Diğer bir örnek ise plazma amonyak testi için verilebilir. Plazma amonyak testi için numune mutlaka buz üzerinde laboratuvara taşınmalı ve numune alınımından sonra 20 dakika içinde analiz edilmelidir.

İdrar tetkiklerinin laboratuvar analizleri kimyasal, bakteriyolojik ve mikroskopik incelemeler olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. İdrar numunelerinin elde edilmesi için temiz yakalama, zamanlı, 24 saatlik ve kateterize olmak üzere çeşitli toplama yöntemleri kullanılmaktadır. Rastgele örnekler herhangi bir zamanda toplanabilir, ancak kişinin uyandıktan sonra verdiği idrar numunesi bileşen konsantrasyonu için idealdir, çünkü genellikle en konsantre olanıdır ve uyku sırasında azalan solunum nedeniyle daha düşük bir pH'a sahiptir. Rastgele idrar örnekleri, cam veya plastik, kimyasal olarak temiz bir kaptan toplanmalıdır. Bakteriyolojik incelemeler için en çok temiz tutulan orta akış örneği istenir. Temiz bir idrar numunesinin uygun şekilde toplanması için özen gösterilmelidir. Bunun için hasta ilk olarak dış genital organını antiseptik bir bezle temizlemelidir. Temizlik sonrası hasta idrarını yapmaya başlar, devamında orta akışı durdurur ve idrarın ilk kısmını atar, ardından kalan idrarı steril bir kaptan toplar. Zamanlanmış numuneler, "sıfır zamanından" başlayarak belirlenmiş aralıklarla alınır. Toplama süresi, sonraki her kaptan not edilir. 24 saatlik toplam hacim toplama için idrar örneklerinin elde edilmesi en zor olanıdır ve hasta iş birliğini gerektirir. Eksik koleksiyon en sık görülen sorundur. Bazı durumlarda, çok fazla numune toplanır. Hastane içi toplama genellikle hemşireler tarafından denetlenir ve genellikle ayaktan toplamaya göre daha güvenilirdir. Pediatrik koleksiyonlar, dışkı kontaminasyonunu önlemek için özel dikkat gerektirir. Hastalara eksiksiz yazılı ve sözlü talimatlar vererek, yanlış toplama tekniği nedeniyle testin geçersiz olabileceğine dair bir uyarı vererek 24 saatlik örneklerin toplanmasındaki sorunlardan kaçınılabilir. Tercih edilen kap kırılmaz, 4 L (yaklaşık) ölçülerinde, plastik ve kimyasal olarak temiz, doğru koruyucu önceden eklenmiş olmalıdır. Hastaya ilk sabah numunesini atması, zamanı kaydetmesi ve sonraki 24 saat boyunca sonraki her işemeyi toplaması hatırlatılmalıdır. Toplanan toplam hacim ölçülür ve talep formuna kaydedilir, 24 saatlik numunenin tamamı iyice karıştırılır ve 40 mL'lik bir alikot analiz için sunulur. Üretra ve mesanenin kateterizasyonu enfeksiyona neden olabilir, ancak bazı hastalarda gereklidir (örn., hastalar işemeyi yapamadığı veya işemeyi kontrol edemediğinde idrar toplamak için). Üretral kateterler ayrıca bir sistoskop aracılığıyla üretere yerleştirilebilir. Önce mesane idrarı toplanır, ardından mesane yıkanır. Üretral idrar örnekleri, mesaneyi böbrek enfeksiyonundan ayırmada

veya diferansiyel üretral analizde yararlıdır ve her bir böbrek pelvisinden (sol ve sağ etiketli) ayrı ayrı elde edilebilir. Sabah ilk idrar sitolojik inceleme için idealdir. İdrar bütünlüğünün korunması için idrar örneğinin korunması esastır. Korunmamış idrar numuneleri hem mikrobiyolojik ayrışmaya hem de doğal kimyasal değişikliklere tabidir. Mikropların büyümesini önlemek için numune, toplandıktan hemen sonra buzdolabına konulmalı ve gerektiğinde belirtilen kimyasal koruyucuyu içermelidir. Bazı belirlemeler için, 24 saatlik idrar toplama işlemi yapılırken analitleri korumak için kimyasal bir koruyucunun eklenmesi en iyisi olabilir. İdeal olarak, numuneler hızlı bir şekilde laboratuvara teslim edilmeli ve alındıktan sonra 1 saat içinde analiz edilmelidir. Tablo 5. Bekleyen idrar örneklerinde meydana gelen değişiklikleri göstermektedir.

Tablo 5: Beklemiş idrar numunelerinde meydana gelen değişiklikler.

Bekleyen İdrar Örneklerinde Meydana Gelen Değişiklikler	
Sonuç	Sebepe
Renk değişiklikleri	Kromojen veya diğer idrar bileşenlerinin (örn. hemoglobin, melanin, homogentisik asit, porfirinler) parçalanması veya değiştirilmesi
Koku değişiklikleri	Bakteriyel büyüme, ayrışma
Bulanıklık artışı	Artan bakteri, kristal oluşumu, amorf materyalin çökmesi
Hatalı düşük pH	Amonyak üreten bakteriler tarafından asitlere ve alkollere dönüştürülen glikoz; karbondioksit (CO ₂) kaybı
Hatalı yüksek pH	Ürenin bakteriler tarafından parçalanması, amonyak oluşumu
Yanlış negatif glikoz	Bakteriler tarafından kullanım (glikoliz)
Yanlış negatif keton	Asetonun buharlaşması; asetoasetatın bakteriler tarafından parçalanması
Yanlış negatif bilirubin	Işıkla yok edildi; biliverdine oksidasyon
Yanlış negatif Ürobilinojen	Işıkla yok edildi
Yanlış pozitif nitrit	Numune boşaltıldıktan sonra bakteriler tarafından üretilen nitrit
Yanlış negatif nitrit	Nitrit nitrojene dönüşür ve buharlaşır.
Artan bakteriüri	Bakteriler analizden önce numunede çoğalır.
Hücrelerin/dökümlerin parçalanması	Kararsız ortam, özellikle alkali idrar, hipotonik idrar veya her ikisinde

Numuneler laboratuvara teslim edilip laboratuvara alınır alınmaz ya doğrudan analiz edilirler (tam kan kullanıldığında) ya da serum veya plazma elde etmek için santrifüjlenmeleri gerekir. Eritrositlerden mükemmel serum (plazma) ayrımı ve plazmada mükemmel lökosit sedimantasyonunun sağlanması için santrifüjleme sırasında gerekli koşullara uyulmalıdır. Santrifüjleme sırasında hız (göreceli merkezkaç kuvveti) çok yüksekse, hücreler kırılabilir ve içerikleri serbest kalabilir. Birçok analit, örneğin hormon tahlilleri için daha düşük ortam sıcaklıklarında (soğutulmuş santrifüjler) santrifüjleme gerektirmektedir. J e l ayırıcı tüplerin yeniden santrifüjlenmesi psödohiperkalemi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ilk santrifüjleme işleminden sonra, hücresel tabaka içinde jelin altında yeni bir serum tabakasının geliştiğini gösterilmiştir. Saklama sırasında, potasyum hücresel tabakadan yeni serum tabakasına sızar ve bu tabakada hiperkalemi oluşturur. Tüp santrifüjlendiğinde, yeni serum tabakası jel tabakasının üzerine çıkacak ve analiz için serumda psödohiperkalemiye neden olacaktır. Aynı çalışmada gerçek hipokalemi olan hastalarda yalancı normokaleminin tekrar santrifüjlemeden sonra yanlılıkla bildirilebileceğini de göstermişlerdir (13), (14) Benzer şekilde, Laktat Dehidrogenaz ve serbest hemoglobin, hücre tabakasından sızıntı nedeniyle yeniden santrifüjlemede yüksekselebilmektedir.

3. Yaygın İnterferanslar

İnterferans bir analitin ölçüm yapılan örnekteki konsantrasyon veya aktivitesini değiştiren maddelerin etkileri olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvarda ölçümlerde preanalitik dönemde interferansa sık olarak neden olan etkenler ve etkileri şu şekildedir.

3.1. Sigara İçmek

Tütün kullanan kişilerde kullanmayan kişilere göre kan karboksihemoglobin seviyeleri, plazma katekolaminleri ve serum kortizol seviyeleri daha yüksektir. Bu hormonlardaki değişiklikler genellikle eozinofil sayısında azalmaya neden olurken, nötrofiller, monositler ve plazma serbest yağ asitlerinde artışa neden olurlar. Kronik sigara kullanımı sonucunda kanda; Hb konsantrasyonu, eritrosit ve lökosit sayısı artmakta, MCV değeri yükselmektedir. Ayrıca plazma laktat, insülin, epinefrin ve büyüme hormonu seviyeleri de artmaktadır. B12 vitamini seviyeleri önemli ölçüde azalabilir. Sigara kullanımı vücudun bağışıklık tepkisini de etkilemektedir. Sigara içenlerde IgA, IgG ve IgM daha düşük, IgE seviyeleri daha yüksektir. Sigara içmeyen erkeklerle karşılaştırıldığında, sigara

için erkeklerde azalmış sperm sayısı ve motilite ve artmış anormal morfoloji bildirilmiştir (7)

3.2. Numune Toplanması ile İlişkili Değişkenliler

Bu değişkenlikler hemoliz, lipemi, ikter, hemokansantasyon ve hemodilüsyon ilişkili faktörleri içermektedir.

Hemokonsantrasyon ve hemodilüsyon problemlerini önlemek için kan alınmadan önce hasta 15 ila 20 dakika sırtüstü pozisyonda oturtulmalıdır (7) Uzun süreli turnike uygulaması hemokonsantrasyona neden olabilir, bu da analitlerin ve hücrel bileşenlerin konsantrasyonlarını artırır. Hemoliz ve sonuçlarını yukarıda belirtmiştik

İkterik veya lipemik serum, laboratuvar analizinde ek zorluklar sağlar. Serum bilirubini 25 mg/L değerine yaklaştığında, albümin, kolesterol ve total protein testlerinde etkileşim gözlemlenebilir.

Lipemi, serum trigliserit seviyeleri 400 mg/dL'yi aştığında ortaya çıkar. Amilaz, ürik asit, üre, kreatinin kinaz, bilirubin ve total protein testlerinde inhibisyon gözlemlenebilir. Artefaktlı absorban okumalarını düzeltmek için ultrasantrifüjleme gerekli olabilir. Ultrasantrifüjler yüksek hızlıdır ve yerçekiminin 165.000 katı merkezkaç kuvvetine ulaşabilir. Ultrasantrifüjler, klinik testlerle etkileşimi önlemek için gerekli olan şilomikronların serumunu temizlemek için kullanılır (15)

KAYNAKÇA

1. Narayanan, S. (2000). The preanalytic phase. An important component of laboratory medicine. *Am J Clin Pathol*, 113, 429-52.
2. Lippi, G., Bassi, A., Brocco, G. (2006). Preanalytic error tracking in a laboratory medicine department: results of a 1-year experience. *Clin Chem*, 52(7), 1442-1443.
3. Plebani (2006), Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?, *Clin Chem Lab Med*, 44(6), 750-759.
4. Stankovic AK, DeLauro E: Quality improvements in the preanalytical phase: Focus on urine specimen workflow, *Med Lab Obs*. 42:20, 22.
5. Plebani M: The detection and prevention of error in laboratory medicine, *Ann Clin Biochem* 47:101–110, 2010
6. Dufour DR: Sources and control of preanalytical variation. In Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors: *Clin Chem: Theory, analysis, correlation*, ed 4, St. Louis, 2003, Mosby, pp 64–82.

7. Young DS: Effects of preanalytic variables on clinical laboratory tests, ed 3, Washington, DC, 2007, AACC Press.

8. Garza D, Becan-McBride K: Phlebotomy handbook: blood specimen collection from basic to advanced, ed 9, Upper Saddle River, N, 2014, Prentice Hall.

9. Meng QH, Irwin WC, Fesser J, et al.: Interference of ascorbic acid with chemical analytes, *Ann Clin Biochem* 42:475–477, 2005

10. Barak M, Jaschek R: A new and effective way for preventing pre-analytical laboratory errors, *Clin Chem Lab Med* 52(2):e5–e8, 2014.

11. Linden JV, Wagner K, Voytovich QE, et al.: Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience, *Transfusion* 40:1207, 2000.

12. Dzik WH, Murphy MF, Andreu G, et al.: An international study of the performance of patient sample collection, *Vox Sang* 85:40–47, 2003.

13. Hira K, Ohtani Y, Rahman M, et al.: Pseudohyperkalaemia caused by recentrifugation of blood samples after storage in gel separator tubes, *Ann Clin Biochem* 38:386–390, 2001

14. Hira K, Noriaki A, Fukui T: Pseudonormokalaemia caused by recentrifugation of blood samples after storage in gel- separator tubes, *Ann Clin Biochem* 41:82–83, 2004

15. Bermes EW, Young DS: General laboratory techniques, procedures, and safety. In Burtis CA, Ashwood ER, editors: *Tietz fundamentals of clinical chemistry*, ed 5, Philadelphia, 2001, WB Saunders, pp 2–29

BÖLÜM V

NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN FARMAKOTERAPİSİ

Pharmacotherapy of Neuromuscular Blocking Agents

IRMAK FERAH OKKAY¹ & UFUK OKKAY²

¹ (Doç. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD.

e-mail: irmakferah@atauni.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8836-9547

² (Doç. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD.

e-mail: ufukokkay@atauni.edu.tr

ORCID: 0000-0002-2871-0712

1. Giriş

1942’de kürarın kas gevşemesi amacı ile intravenöz olarak kullanılması anestezide bir dönüm noktası olmuştur (1). Nöromüsküler blokör ilaçlar nikotinik asetilkolin reseptöründe nöromüsküler iletimi seçici olarak bloke ederek iskelet kaslarının geçici olarak felç olmasına neden olurlar. Yeterli gevşeme, anestezik ajanların konsantrasyonunun düşürülüp daha az yan etki nedeniyle, genel anestezinin daha iyi tolere edilmesini sağlamıştır (2). Günümüzde anestezisi altındaki hastalarda endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak (3), cerrahi koşulları iyileştirmek (4) ve kas felci sağlamak için nöromüsküler bloke edici ajanlar uygulanmaktadır (5).

2. Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar

Kürar, Güney Amerika’da avcılarının oklarına sürdükleri zehirli bitkilerden biridir. 16. yüzyılda Avrupalı kaşifler, Güney Amerika’nın Amazon Havzası’ndaki yerlilerin, hayvanları öldürmek için iskelet kası felcine neden olan bir ok zehiri

olan kürar kullandıklarını keşfettiler. Aktif bileşik, d-tübokürarin ve modern sentetik analogları, anestezi ve cerrahi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (6).

Motor sinir terminalindeki nöromusküler iletim mekanizması, preganglionik kolinerjik sinirlerin iletim mekanizmasına benzer şekildedir. Bir aksiyon potansiyelinin motor sinir terminaline ulaşması, bir kalsiyum akışına ve nörotransmitter asetilkolin salınımına neden olur. Asetilkolin daha sonra, motor son plağında bulunan nikotinik reseptörleri aktive etmek için sinaptik aralık boyunca yayılır. Yetişkin nikotinik muskarinik reseptörü iki alfa peptit, bir beta, bir gama ve bir delta peptit olmak üzere beş peptitten oluşur. İki asetilkolin molekülünün α - β ve δ - α alt birimlerindeki reseptörlere bağlanması kanalın açılmasına neden olur. Ardından sodyum ve potasyumun kanal boyunca müteakip hareketi, son plak zarının kademeli bir depolarizasyonu ile ilişkilidir. Voltajdaki bu değişiklik, motor son plak potansiyeli olarak adlandırılır. Uç plak potansiyelinin büyüklüğü salınan asetilkolin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Eğer potansiyel küçükse, geçirgenlik ve son plak potansiyeli, impuls son plak bölgesinden kas zarının geri kalanına yayılmadan normale döner. Fakat, son plak potansiyeli büyükse bitişik kas zarı depolarize olur ve aksiyon potansiyeli tüm kas lifi boyunca yayılır. Kas kasılması daha sonra uyarılma-kasılma eşleşmesi ile başlatılır. Serbest kalan asetilkolin hem difüzyon hem de enzimatik yıkım yoluyla lokal asetilkolinesteraz enzimi tarafından son plak bölgesinden hızla uzaklaştırılır. Son plak fonksiyonunun blokajı iki temel mekanizma ile gerçekleştirilebilir. Birincisi, asetilkolinin antagonist nöromusküler bloke edici ilaçlarla (yani, nondepolarizan nöromusküler bloke edici ilaçlar) farmakolojik blokajı olup bu ilaçlar asetilkolinin reseptörüne ulaşmasını engeller ve böylece depolarizasyonu engeller. Bu non-depolarizan alt grubun prototipi d-tübokürarin'dir. İkinci blokaj mekanizması, asetilkolin gibi bir depolarize edici agonistin fazlalığı ile uzun süren bir depolarizasyon yoluyla olur. Son plakta kolinerjik reseptörleri etkilemek suretiyle, onun gibi lokal depolarizasyon yaparlar. Bu depolarizasyon, birkaç milisaniyelik depolarizasyonun aksine, uzun süreli olur ve dakikalarca devam eder. Bunun sonucu olarak son plakta desensitizasyon gelişir; asetilkolin molekülleri bu durumdaki kas taban plağına etki yapamayacakları için kas felç edilmiş olur. Depolarizasyon suretiyle bloke eden ilaçların prototipi süksinilkolindir. Benzer bir depolarize edici blokaj, sinaptik aralıkta yüksek konsantrasyonlara ulaştığında asetilkolin tarafından ya da nikotin ve diğer nikotinik agonistler tarafından da sağlanabilir. Bununla birlikte, süksinilkolin dışındaki depolarizan ilaçlar tarafından üretilen nöromusküler blok tam olarak kontrol edilemez ve klinik değeri yoktur (7).

3. Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Temel Farmakolojisi

Mevcut tüm nöromüsküler bloke edici ilaçlar, asetilkolin ile yapısal bir benzerlik taşır. Örneğin, süksinilkolin uç uca bağlı iki asetilkolin molekülüdür. Tüm nöromüsküler bloke edici ilaçlar oldukça polar bileşiklerdir ve oral yoldan etkili değildir; parenteral olarak uygulanmaları gerekir.

3.1. Nondepolarizan Gevşetici İlaçlar

Bu grupta yer alan ilaçlar izokinolin türevleri ve steroid türevleri olmak üzere ayrılabilir. İzokinolin türevleri arasında atraküryum, cisatraküryum ve tübokürrarin yer alırken; steroid türevleri arasında panküronyum, roküronyum ve veküronyum bulunmaktadır.

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar yüksek oranda iyonizedir, hücre zarlarını kolayca geçmez ve periferik dokulara güçlü bir şekilde bağlanmaz. Bu nedenle, dağılım hacimleri kan hacminden biraz daha fazla olup 80-140 mL/kg'dır. Nondepolarizan gevşeticiler tarafından üretilen nöromüsküler blokajın süresi, güçlü bir şekilde eliminasyon yarılanma ömrü ile ilişkilidir. Böbrek tarafından itrah edilen ilaçların tipik olarak daha uzun yarılanma ömürleri vardır ve bu da daha uzun etki sürelerine ulaşmayı (> 35 dakika) sağlar. Karaciğer tarafından elimine edilen ilaçlar, daha kısa yarı ömür ve etki sürelerine sahip olma eğilimindedir.

Artık yaygın klinik kullanımda olmamasına rağmen, d-tubokürrarin, prototip nöromüsküler blokör olarak kabul edilir. Küçük dozlarda nondepolarizan kas gevşeticiler uygulandığında, asetilkolin ile yarışarak nikotinik reseptör bölgesinde etki gösterirler. En az potense sahip non-depolarizan gevşeticiler (örn. roküronyum) en hızlı başlayan ve en kısa etki süresine sahip olanlardır. Daha büyük dozlarda, nondepolarizan ilaçlar, daha yoğun bir motor blokajı oluşturmak için iyon kanalına girebilir. Bu etki nöromüsküler iletimi daha da zayıflatır ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (örn. neostigmin, edrofonyum, piridostigmin) nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini antagonize etme yeteneğini azaltır. Nondepolarizan gevşeticiler ayrıca "prejunctional" sodyum kanallarını bloke edebilir. Bu eylemin bir sonucu olarak, kas gevşeticiler sinir ucundaki asetilkolinin mobilizasyonunu engeller ve uyarılmış sinir seğirmesi kasılmalarının azalmasına neden olur.

Anestezi sırasında 0.1-0.4 mg/kg i.v. tübokürrarin uygulaması başlangıçta motor zayıflığa neden olur, ardından iskelet kasları sarkık (flaccid) hale gelir ve elektrik stimülasyonuna karşı uyarılamaz hale gelir. Genel olarak, daha

büyük kaslar (örn. karın, gövde, paraspinoz, diyafram) nöromüsküler blokaja daha dirençlidir ve daha küçük kaslardan (örn. yüz, ayak, el) daha hızlı felçten çıkar. Diyafram genellikle en son felç olan kastır. Ventilasyonun yeterince sürdürüldüğü varsayıldığında, iskelet kası felci ile ilgili herhangi bir advers etki meydana gelmez. Kas gevşeticilerin uygulanması kesildiğinde, kasların felçten çıkmaları genellikle ters sırada gerçekleşir ve önce diyafram fonksiyon kazanır. 0.3 mg/kg i.v. tubokurarinin farmakolojik etkisi genellikle 45-60 dakika sürer. Etki süresine ek olarak, nondepolarizan gevşeticileri ayıran en önemli özellik, hastanın trakeasının ne kadar hızlı entübe edilebileceğini belirleyen bloke edici etkinin başlama süresidir. Halihazırda mevcut olan nondepolarizan ilaçlar arasında en hızlı etki süresi 60-120 saniye ile rokuronyuma aittir (8).

3.2. Nondepolarizan Nöromüsküler Blokajın Tersine Dönmesi

Kolinesteraz inhibitörleri, nondepolarizan ilaçların neden olduğu nöromüsküler blokajı etkili bir şekilde antagonize eder. Neostigmin ve piridostigmin, esas olarak asetilkolinesterazın inhibisyonu yoluyla motor son plağında asetilkolin mevcudiyetini artırarak nondepolarizan nöromüsküler blokajı antagonize eder. Bahsi geçen kolinesteraz inhibitörleri, daha az bir ölçüde, asetilkolinin motor sinir terminalinden salınmasını da artırır. Buna karşılık, edrofonyum, yalnızca asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ederek nöromüsküler blokajı antagonize eder. Edrofonyumun etkisi daha hızlı başlar, ancak derin nöromüsküler blokaj varlığında nondepolarizan blokörlerin etkilerini tersine çevirmede neostigminden daha az etkili olabilir.

Bu farklılıklar rezidüel bloktan kurtulma, cerrahinin tamamlanmasından sonra kalan nöromüsküler blokaj ve hastanın uyanma odasına hareketini belirlemede önemlidir. Şüphelenilmeyen rezidüel blok, özellikle hastalar erken iyileşme döneminde santral depresan ilaçlar almışsa, hipoventilasyona yol açarak hipoksiye ve hatta apneye yol açabilir. Sugammadeks, onaylanmış yeni bir geri döndürme ajanıdır. Sugammadeks, rokuronyuma 1:1 oranında sıkıca bağlanan modifiye edilmiş bir γ -siklodekstrindir. Sugammadeks, plazmadaki rokuronyuma bağlanarak serbest ilaç plazma konsantrasyonunu azaltır. Sugammadeks, veküronyum ve pankuronyum gibi diğer steroidal nöromüsküler blokörlere de bağlanarak etkilerini tersine çevirebilir (daha az ölçüde). Sugammadeksin güvenliliğini ve etkililiğini inceleyen klinik çalışmalarda 0.5 ile 16 mg/kg arasında değişen dozlar kullanılmıştır. Yüzeysel nöromüsküler blokajı tersine çevirmek için 2 mg/kg, derin blokajı tersine çevirmek için 4 mg/kg ve rokuronyum uygulamasını takiben hemen geri döndürme için 1 mg/

kg doz aralığı önerilmektedir. Sugammadeks-rokuronyum kompleksi böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda tipik olarak 24 saat içinde değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tam üriner eliminasyon çok daha uzun sürebilir. Bununla birlikte, rokuronyum ile oluşan güçlü kompleks nedeniyle, bu tür hastalarda kullanımdan 48 saat sonrasına kadar nöromüsküler blokajın tekrarlama belirtileri kaydedilmemiştir (9).

3.3. Depolarizan Gevşetici İlaçlar

Depolarizan gevşetici ilaçların prototipi süksinilkolindir. Süksinilkolinin son derece kısa etki süresi (5-10 dakika), sırasıyla karaciğer ve plazmada bütirilkolinesteraz ve psödokolinesteraz tarafından hızlı hidrolizinden kaynaklanmaktadır. Plazma kolinesterazı yoluyla parçalanma, süksinilkolin eliminasyonu için baskın yoldur. Süksinilkolinin birincil metaboliti olan süksinilmonokolin hızla süksinik asit ve koline parçalanır. Motor son plağında çok az plazma kolinesteraz olduğundan, süksinilkolin kaynaklı bir blokaj, son plaktan hücre dışı sıvıya difüzyonu ile sonlanır. Bu nedenle, dolaşımdaki plazma kolinesteraz seviyeleri, motor son plağına ulaşan ilaç miktarını belirleyerek süksinilkolinin etki süresini etkiler (10).

Faz I blok (depolarize edici) — Süksinilkolin, klinik olarak yararlı tek depolarizan bloke edici ilaçtır. Süksinilkolin, nikotinik reseptör ile reaksiyona girerek kanalı açar ve motor son plağının depolarizasyonuna neden olur ve bu da bitişik zarlara yayılarak kas motor birimlerinin kasılmalarına neden olur. Süksinilkolin sinapsta etkili bir şekilde metabolize edilmediğinden, depolarize olan zarlar depolarize kalır ve sonraki impulslara karşı (yani bir depolarize edici blokaj durumu) tepkisiz kalır. Nondepolarizan ilaçların aksine, bu faz I (depolarize edici) blok, kolinesteraz inhibitörleri tarafından tersine çevrilmez, aksine artar.

Faz II blok (duyarsızlaştırma) — Süksinilkolin'e uzun süre maruz kalındığında, başlangıçtaki son plak depolarizasyonu azalır ve zar repolarize olur. Bu repolarizasyona rağmen, membran desensitize olduğu için kolaylıkla tekrar depolarize edilemez. Bu duyarsızlaştırma aşamasının mekanizması belirsizdir fakat yapılan bazı çalışmalar, süksinilkolin'in nöromüsküler bloke edici etkisinin II. fazında kanal bloğunun reseptördeki agonist etkiden daha önemli hale gelebileceğini göstermektedir.

0.75-1.5 mg/kg i.v. süksinilkolin uygulamasının ardından, 30 saniye içinde göğüs ve karın üzerinde geçici kas fasikülasyonları meydana gelir, ancak genel anestezi ve önceden küçük dozda bir nondepolarizan kas gevşetici uygulanırsa

bu etkiler zayıflar. Felç hızla gelişirken (<90 saniye), kol, boyun ve bacak kasları başlangıçta gevşer, ardından solunum kasları gelir. Süksinilkolinin plazmada ve karaciğerde kolinesteraz tarafından hızlı hidrolizinin bir sonucu olarak, nöromüsküler bloğun süresi tipik olarak 10 dakikadan az sürer.

4. Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Klinik Farmakolojisi

4.1. Nöromüsküler Bloke Eden İlaçların Kullanım Alanları

4.1.1. Cerrahi Gevşeme

Nöromüsküler bloke edici ajanların ana klinik önemi, cerrahi operasyonları kolaylaştırmak için iskelet kasının, özellikle karın duvarının gevşemesini sağlamak için cerrahi anestezide bir adjuvan olarak kullanımındır. Nöromüsküler blokörlerin en önemli uygulamalarından biri, özellikle intraabdominal ve intratorasik prosedürlerde intrakaviter cerrahiyi kolaylaştırmasıdır. Kas gevşemesi, çıkıkların ve kırıkların düzeltilmesi gibi çeşitli ortopedik prosedürlerde de değerlidir.

4.1.2. Endotrakeal Entübasyon

Kısa süreli nöromüsküler bloke edici ajanlar genellikle endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için kullanılır ve bir genel anestezi ajanla kombinasyon halinde laringoskopi, bronkoskopi ve özofagoskopiyi kolaylaştırmak için kullanılmaktadır.

Faringeal ve laringeal kasları gevşeterek, nöromüsküler bloke edici ilaçlar laringoskopiyi ve endotrakeal tüpün yerleştirilmesini kolaylaştırır. Endotrakeal tüp yerleşimi yeterli bir hava yolu sağlar ve genel anestezi sırasında pulmoner aspirasyon riskini en aza indirir.

4.1.3. Havalandırma Kontrolü

Çeşitli nedenlere (örn. şiddetli bronkospazm, pnömoni, kronik obstrüktif hava yolu hastalığı) bağlı solunum yetmezliği olan kritik hastalarda, yeterli gaz değişimini sağlamak ve ateletaziyi önlemek için ventilasyonu kontrol etmek gerekli olabilir. Yoğun bakım ünitesinde, göğüs duvarı direncini azaltmak, oksijen kullanımını azaltmak ve ventilatör senkronizasyonunu iyileştirmek için sıklıkla nöromüsküler bloke edici ilaçlar uygulanır.

4.1.4. Konvülsiyonların Tedavisi

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar (örn., süksinilkolin) ara sıra status epileptikus, lokal anestezi toksisitesi veya elektrokonvülsif terapi ile ilişkili

konvülsiyonların periferik (motor) belirtilerini hafifletmek için kullanılır. Bu yaklaşım nöbetlerin kasla ilişkili belirtilerini ortadan kaldırmada etkili olmakla birlikte, nöromüsküler bloke edici ilaçlar kan-beyin bariyerini geçemediği için merkezi süreçlere etkisi yoktur.

Nöromüsküler bloke edici ajanlar parenteral olarak, neredeyse her zaman intravenöz olarak uygulanır. Potansiyel olarak tehlikeli ilaçlar olduğundan, uzman hekimler tarafından ve solunum ve kardiyovasküler resüsitasyon ekipmanlarının hemen el altında olduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

4.2. İlaç Seçimi

Bir nöromüsküler bloke edici ajanın terapötik seçimi, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaca özgü eliminasyon modlarına dikkat edilerek, girişimsel prosedürün süresiyle tutarlı bir farmakokinetik profil elde etmeye ve kardiyovasküler riskleri veya diğer yan etkileri en aza indirmeye dayanmalıdır. Nöromüsküler bloke edici ajanların yan etkilerini ve farmakokinetik davranışlarını ayırt etmede iki özellik yararlıdır. İlki, ilaç etkisinin süresi ile ilgilidir: Bu ajanlar, uzun, orta veya kısa etkili olarak sınıflandırılırlar. D-tubokurarin ile kalıcı blokaj ve ameliyattan sonra tam geri dönüşün zorluğu, metokurin, doksakuryum ve panküronyum ile orta süreli ajanlar olan veküronyum ve atrakuryum gibi ajanların gelişmesine yol açmıştır. Bunu, kısa etkili bir ajan olan mivakuryumun geliştirilmesi izlemiştir. Çoğu zaman, uzun etkili ajanlar daha güçlüdür ve düşük konsantrasyonların kullanılmasını gerektirir. Roküronyum, orta süreli ancak hızlı başlangıçlı ve düşük potensli bir ajandır. Gantaküryum, hızlı indüksiyon anesteziinde süksinilkolinin yerini almak üzere tasarlanmış yeni bir ultra kısa etkili, kompetitif nöromüsküler bloke edici ajan sınıfının ilkidir (11).

4.3. Yan Tesirleri

4.3.1. İskelet Kası Felci

Nöromüsküler bloke edici ilaçların piyasaya sürülmesinden önce, intrakaviter operasyonlar için derin iskelet kası gevşemesi, yalnızca kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde derin depresan etkiler üretecek kadar derin volatil (inhale) anestezi seviyeleri ile elde edilebiliyordu. Nöromüsküler bloke edici ilaçların birlikte kullanımı, derin anestezinin neden olduğu kardiyorespiratuar depresan etkiler olmadan her türlü cerrahi prosedür için yeterli kas gevşemesini sağlamayı mümkün kılar.

4.3.2. Kardiyovasküler Etkiler

Veküronyum, cisatrakuryum ve roküronyumun kardiyovasküler etkileri minimal düzeydedir. Diğer nondepolarizan kas gevşeticiler (panküronyum ve atrakuryum gibi), otonomik veya histamin reseptörleri ile ilişkili kardiyovasküler etkiler oluşturabilir. Tubokürarin ve daha az ölçüde atrakuryum, sistemik histamin salınımının bir sonucu olarak hipotansiyona neden olabilir ve daha yüksek dozlarda, tubokürarin ile ganglionik blokaj meydana gelebilir. Bir antihistaminik ilaç ile yapılan premedikasyon, tubokürarinin neden olduğu hipotansiyonu azaltır. Panküronyum, sistemik vasküler dirençte çok az veya hiç değişiklik olmaksızın kalp hızında orta derecede bir artışa ve kalp debisinde daha küçük bir artışa neden olur. Panküronyumun neden olduğu taşikardi birincil olarak bir vagolitik etkiden kaynaklansa da, adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımı ve norepinefrinin nöronal alımının blokajı ikincil mekanizmalar olabilir. Bronkospazm, histamin salgılayan nöromusküler blokör kullanımına bağlı (örn. atrakuryum) oluşabilir, ancak genel anestezi indüksiyonundan sonra, bronkospazmın en yaygın nedeni endotrakeal tüp olarak karşımıza çıkmaktadır. Süksinilkolin, özellikle halotan anestezisi sırasında uygulandığında kardiyak aritmilere neden olabilir. İlaç hem sempatik hem de parasempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörler ve kalpteki muskarinik reseptörler (örneğin, sinüs düğümü) dahil olmak üzere otonomik kolinoseptörleri uyarır. Süksinilkolin'e verilen negatif inotropik ve kronotropik cevaplar antikolinergik bir ilaç (örn. glikopirolat, atropin) uygulanarak azaltılabilir. Yüksek dozlarda süksinilkolin ile pozitif inotropik ve kronotropik etkiler gözlenebilir. Öte yandan, ilk dozdan 5 dakikadan daha kısa bir süre sonra ikinci bir süksinilkolin dozu verildiğinde tekrar tekrar bradikardi gözleendiği rapor edilmiştir. Oluşan bu geçici bradikardi, tiyopental, atropin, ganglionik bloke edici ilaçlar ve küçük dozda bir nondepolarizan kas gevşeticisi (örn. roküronyum) ile ön tedavi yapılarak önlenir. Direkt miyokardiyal etkiler, artmış muskarinik stimülasyon ve ganglionik stimülasyon oluşan bu bradikardi cevabına katkıda bulunur.

4.3.3. Diğer Yan Tesirleri

Nöromusküler bloke edici ajanların önemli istenmeyen etkileri arasında uzamış apne, kardiyovasküler kollaps, histamin salınımından kaynaklanan etkiler ve nadiren anafilaksi yer alır. Postoperatif dönemde solunumun yeterli hale gelmemesi her zaman direkt olarak ilaca bağlı aşırı kas felcine bağlı olmayabilir. Hava yolunun tıkanması veya ameliyat prosedürü sırasında hiperventilasyona sekonder azalmış arteriyel PCO₂ veya kompetitif blokörlerin

etkisini çevirmek için kullanılan aşırı miktarda neostigminin nöromüsküler depresan etkisi de söz konusu olabilir. Vücut sıcaklığındaki değişiklikler; elektrolit dengesizliği, özellikle K^+ ; süksinilkolin yıkım hızında azalmaya neden olan düşük plazma bütirilkolinesteraz seviyeleri; latent miyastenia gravis, Eaton-Lambert miyastenik sendromu veya akciğerin küçük hücreli karsinomu gibi habis hastalığın varlığı; iskelet kaslarına giden kan akışının azalması; ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna (sisatrikuryum, roküronyum, veküronyum) veya azalmış böbrek fonksiyonuna (pankuronyum) bağlı olarak kas gevşeticilerin eliminasyonunda azalmaya neden olan faktörler arasındadır. Dehidrate veya klinik durumu ağır hastalara nöromüsküler blokörler uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Depolarize edici ajanlar, intraselüler bölgelerden hızla K^+ salabilir; bu durum elektrolit dengesizliği sırasında bu ilaçları alan hastalarda uzamış apne oluşumunda önemli bir faktör olabilir. Süksinilkolin kaynaklı hiperkalemi, bu ilacın hayatı tehdit eden bir dezavantajdır. K^+ dağılımındaki bu tür değişiklikler, digoksin veya diüretikler alan konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda özellikle endişe vericidir. Aynı nedenle, yoğun yumuşak doku travması veya yanığı olan hastalarda dikkatli olunmalı veya depolarizan bloke edici ajanlardan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda genellikle daha yüksek dozda kompetitif bir blokör ajan endikedir. Ek olarak, süksinilkolin uygulaması travmatik olmayan rabdomyoliz, oküler laserasyonlar, parapleji veya kuadrupleji ile omurilik yaralanmaları veya müsküler distrofileri olan hastalarda kontrendikedir veya büyük dikkatle verilmelidir. Acil entübasyon veya hava yolunun sağlanması gerekli olmadıkça 8 yaş altındaki çocuklar için süksinilkolin artık endike değildir çünkü hiperkalemi, rabdomyoliz ve kardiyak arrest gözlemlenmiştir. Yenidoğanlar ayrıca kompetitif nöromüsküler bloke edici ajanlara karşı gelişmiş bir duyarlılığa sahip olabilir (12).

4.3.4. Hiperkalemi

Yanıkları, sinir hasarı veya nöromüsküler hastalığı, travması olan hastalarda, kavşak dışı (extra-junctional) asetilkolin reseptörlerinde proliferasyon gelişebilir. Süksinilkolin uygulaması sırasında, muhtemelen fasikülasyonlara bağlı olarak kaslardan potasyum salınır. Kavşak-dışı reseptörlerinin çoğalması yeterince fazlaysa, kalp durmasıyla sonuçlanacak kadar potasyum salınabilir. Bu durumda süksinilkolin kullanımından kaçınmak en iyisidir.

4.3.5. Artan Göz İçi Basıncı

Süksinilkolin uygulaması, hızlı bir biçimde gelişen göz içi basıncında artışıyla ilişkilendirilebilir (< 60 saniye). Sebebi, miyofibrillerin tonik kasılması

veya oküler koroidal kan damarlarının geçici genişlemesinden kaynaklı olabilir. Göz içi basıncındaki artışa rağmen, travma nedeniyle ön kamara (anterior chamber) açık olmadıkça oftalmolojik operasyonlarda süksinilkolin kullanımı kontrendike değildir.

4.3.6. Artmış İntragastrik Basıncı

Bazı hastalarda süksinilkolin ile ilişkili fasikülasyonlar intragastrik basıncın artmasına neden olarak mide içeriğinin regürjitasyon ve aspirasyon riskini artırabilir. Bu komplikasyonun gecikmiş mide boşalması olan hastalarda (örn. diyabetliler), travmatik yaralanma, özofagus disfonksiyonu ve morbid obezitesi olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

4.3.7. Kas Ağrısı

Miyaljiler, kas kitlesi fazla olan hastaların ve yüksek dozlarda (> 1.5 mg/kg) süksinilkolin alan hastaların postoperatif yaygın şikayetidir. Kas fasikülasyonlarına bağlı miyaljilerin gerçek insidansını belirlemek, anestezi tekniği, ameliyatın türü ve ameliyat sırasındaki pozisyon gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle zordur. Ancak miyalji insidansının %1 ile %20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ağrının, felç başlangıcından hemen önce bitişik kas liflerinin senkronize olmayan kasılmalarından kaynaklı olabileceği de düşünülmektedir.

4.3.8. Malign hipertermi

Malign hipertermi, belirli anesteziklerin ve nöromusküler bloke edici ajanların uygulanmasıyla tetiklenen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir olaydır. Klinik özellikler arasında; kontraktür, rijidite ve iskelet kasından ısı üretiminden kaynaklanan ciddi hipertermi (5 dakikada 1°C'ye kadar artışlar), hızlanmış kas metabolizması, metabolik asidoz ve taşikardi sayılabilir. İskelet kasının sarkoplazmik retikulumundan kontrolsüz Ca^{+2} salınımı malign hipertermi için başlatıcı olaydır. Halojenli hidrokarbon anestetiklerin (örn. halotan, izofluran ve sevofluran) ve tek başına süksinilkolin yanıtı hızlandırdığı bildirilmiş olsa da, vakaların çoğu depolarizan bloke edici ajan ve anestetik kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Tedavi, iskelet kasının sarkoplazmik retikulumundan Ca^{+2} salınımını bloke eden intravenöz dantrolen uygulaması ile yapılır. Malign hipertermide hızlı soğutma, %100 oksijen inhalasyonu ve asidozun kontrolü ek tedavi olarak düşünülmelidir (8).

4.4. İlaç Etkileşimleri

4.4.1. Anestezikler

İnhale anestezikler, nondepolarizan kas gevşeticiler tarafından oluşturulan nöromüsküler blokajı doza bağlı bir şekilde güçlendirir. İnhale anestezikler, kas gevşeticilerin etkilerini şu sırayla artırır: izofluran, sevofluran, desfluran, halotan, ve nitroz oksit (en az).

Süksinilkolinin uçucu anesteziklerle nadir bir etkileşimi, iskelet kasındaki depolardan anormal kalsiyum salınımının neden olduğu bir durum olan malign hipertermidir.

4.4.2. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin (örneğin, aminoglikozidler) nöromüsküler blokajı artırdığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.

4.4.3. Lokal Anestezikler ve Antiaritmik İlaçlar

Küçük dozlarda lokal anestetikler, prejunctional nöral etki yoluyla posttetanik gücü baskılayabilir. Büyük dozlarda, lokal anestezikler nöromüsküler iletimi engelleyebilir. Bu yüksek dozlarda lokal anestezikler, nikotinic reseptör iyon kanallarının bloke edilmesinin bir sonucu olarak asetilkolin kaynaklı kas kasılmalarını bloke eder. Deneysel olarak, kinidin gibi sodyum kanal bloke edici antiaritmik ilaçlarla benzer etkiler gösterebilirler. Bununla birlikte, kardiyak aritmiler için kullanılan dozlarda, bu etkileşimin klinik önemi çok azdır veya hiç yoktur. Daha yüksek bupivakain dozları, kullanılan kas gevşeticiden bağımsız olarak kardiyak aritmilerle ilişkilendirilmiştir.

4.4.4. Diğer Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar

Süksinilkolinin son plak-depolarizan etkisi, küçük dozda bir nondepolarizan blokör uygulanarak antagonize edilebilir. Süksinilkolin uygulamasıyla ilişkili fasikülasyonları önlemek için, süksinilkolin öncesinde felç edici olmayan küçük bir dozda nondepolarizan ilaç (örn., d-tübakülar, 2 mg i.v. veya panküronyum, 0.5 mg i.v.) verilebilir. Bu doz genellikle fasikülasyonları ve postoperatif miyaljileri azaltmasına rağmen, gevşeme için gereken süksinilkolin miktarını %50-90 oranında artırmak gerekir ve uyanık hastalarda zayıflık hissi yaratabilir. Bu nedenle, süksinilkolin öncesi “ön-kürarizasyon” artık yaygın olarak uygulanmamaktadır (5).

4.5. Hastalıkların ve Yaşlanmanın Nöromusküler Tepki Üzerindeki Etkileri

Pek çok hastalık, nondepolarizan kas gevşeticilerin ürettiği nöromusküler blokajı azaltabilir veya artırabilir. Myastenia gravis hastalığında, bu ilaçlar tarafından üretilen nöromusküler blokaj artar. İleri yaşta, ilaçların karaciğer ve böbrekler tarafından eliminasyonunun azalmasının bir sonucu olarak, nondepolarizan gevşeticilerin etki süresi uzar. Sonuç olarak, yaşlı hastalarda (> 70 yaş) nöromusküler bloke edici ilaçların dozu azaltılmalıdır. Tersine, şiddetli yanıkları olan ve üst motor nöron hastalığı olan hastalar, nondepolarizan kas gevşeticilere dirençlidir. Bu desensitizasyon muhtemelen ekstrasynaptik reseptörlerin proliferasyonundan kaynaklanmaktadır.

4. Sonuç

Sonuç olarak, nöromusküler bloke edici ilaçlar, anestezi uygulamalarında kasları geçici olarak felç ederek cerrahi prosedürleri kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, anestezi altındaki hastalarda entübasyonu kolaylaştırmak, cerrahi koşulları iyileştirmek ve kas felci sağlamak amacıyla kullanılır. Nondepolarizan ve depolarizan olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılırlar. İlaç seçimi, hastanın klinik durumuna ve prosedürün süresine bağlı olarak yapılmalıdır. Bu ilaçlar genellikle uzman hekimler tarafından intravenöz yoldan uygulanmalıdır ve potansiyel olarak tehlikeli yan etkileri nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yan etkiler arasında iskelet kası felci, kardiyovasküler etkiler, hiperkalemi, artan göz içi basıncı, artmış intragastrik basınç, kas ağrısı ve nadiren anafilaksi yer alır. Malign hipertermi gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilir. Hastalara göre farklı yan etki profilleri gösterebilirler ve doz ve uygulama dikkatlice planlanmalıdır. Sonuç olarak, nöromusküler bloke edici ilaçlar anestezi uygulamalarında vazgeçilmez araçlardır, ancak uzman hekimler tarafından dikkatlice kullanılmalı ve hastaların durumuna göre doğru ilaç seçimi yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Griffith HR. The Use of Curare in Anesthesia and for Other Clinical Purposes. *Can Med Assoc J.* Feb 1944;50(2):144-7.
2. De Jong RH. Controlled relaxation. II. Clinical management of muscle-relaxant administration. *JAMA.* Dec 12 1966;198(11):1163-6. doi:10.1001/jama.198.11.1163

3. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. May 2003;98(5):1049-56. doi:10.1097/00000542-200305000-00005
4. Blobner M, Frick CG, Stauble RB, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc*. Mar 2015;29(3):627-36. doi:10.1007/s00464-014-3711-7
5. Stauble CG, Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. Aug 2020;33(4):490-498. doi:10.1097/ACO.0000000000000891
6. Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol*. Jan 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S277-86. doi:10.1038/sj.bjp.0706404
7. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ*. Dec 2003;27(1-4):201-6. doi:10.1152/advan.00025.2003
8. Rodriguez-Blanco J, Rodriguez-Yanez T, Rodriguez-Blanco JD, et al. Neuromuscular blocking agents in the intensive care unit. *J Int Med Res*. Sep 2022;50(9):3000605221128148. doi:10.1177/03000605221128148
9. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 14 2017;8(8):CD012763. doi:10.1002/14651858.CD012763
10. Foldes FF, McNall PG, Borrego-Hinojosa JM. Succinylcholine: a new approach to muscular relaxation in anesthesiology. *N Engl J Med*. Oct 16 1952;247(16):596-600. doi:10.1056/NEJM195210162471603
11. Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, et al. Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by L-cysteine adduction to and inactivation of the olefinic (double-bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology*. Jul 2010;113(1):58-73. doi:10.1097/ALN.0b013e3181dc1b5b
12. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. Aug 1 2008;78(3):365-70.

BÖLÜM VI

GLUTATYON: ANTİOKSİDAN SAVUNMA VE SAĞLIK

Glutathione: Antioxidant Defense and Health

PINAR GÜLLER

(Doç. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum.

ptaser@atauni.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8482-7889

1. Giriş

Bir yetişkinin her yıl maruz kaldığı serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri gibi oksidatif strese neden olan ajanların miktarı endojen (bireysel sağlık ve metabolik kaynaklar) ve ekzojen (yaşam tarzı ve çevresel etkenler) gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle oksidanlara yıllık ortalama maruziyet için kesin bir sayısal veri sağlamak zordur. Ancak bazı ekzojen kaynaklar şu şekilde özetlenebilir;

Çevresel Faktörler: Hava kirliliği ve kişinin yaşadığı veya çalıştığı yerde kirleticilere maruz kalma düzeyi, çevredeki hava ve suyun kalitesi gibi etkenler.

Diyet ve Yaşam Tarzı: İşlenmiş gıdalar, şeker ve sağlıksız yağlar açısından zengin bir diyet, daha yüksek oksidatif strese katkıda bulunabilir.

Sigara ve Alkol: Sigara ve aşırı alkol tüketimi oksidatif stresin başlıca kaynaklarıdır. Örneğin bir nefes sigara dumanında yaklaşık 1014-16 serbest radikal bulunduğu bildirilmiştir (1).

Egzersiz: Düzenli egzersiz genel olarak sağlık açısından faydalı olsa da yoğun veya uzun süreli egzersiz serbest radikallerin ve oksidatif stresin üretimine yol açabilir. Aşırı egzersiz ile mitokondri oksijeninin yaklaşık %2-5'i serbest radikal yapımında kullanılır (2).

Yaş: Vücudun antioksidan savunma sistemi hücrelerin yaşlanmasıyla zamanla zayıflayabileceğinden oksidatif stres yaşla birlikte artma eğilimindedir.

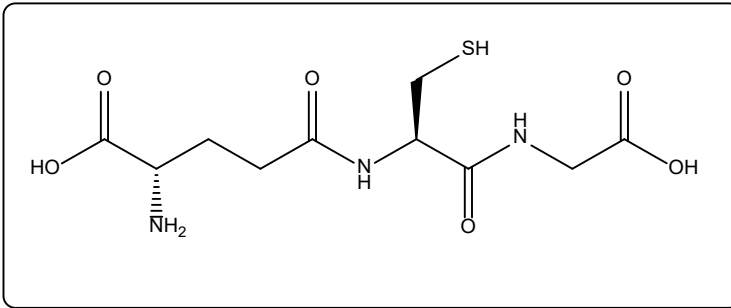
Sağlık Koşulları: Otoimmün hastalıklar, kronik inflamasyon ve diyabet gibi bazı hastalıklar vücuttaki oksidatif stresi artırabilmektedir.

Canlılarda tüm bu faktörlerin etkilerini hafifletmek için görev yapan enzimatik ve enzimatik olmayan doğal antioksidan savunma sistemleri vardır.

Bu bölümde sadece üç aminoasitten oluşan küçük bir molekül olan glutatyonun yapısını, sentezini, hücrenin oksidatif stresle mücadelesindeki rolünü ve hücrenin korunmasında ve normal yaşam döngüsünde sergilediği farklı fonksiyonları ele alacağız.

2. Glutatyonun Yapısı

Glutatyon, neredeyse tüm memeli dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Tüm hücre tiplerinde hücre içi serbest sülfhidril gruplarının büyük bir bölümünü oluşturan protein yapısında olmayan tiyoldür. Glutatyon tiyolle indirgenmiş (GSH) ve disülfitle oksitlenmiş (GSSG) formlarda bulunur (3). GSH baskın formdur ve toplam glutatyonun %98'inden fazlasını oluşturur (4,5).



Şekil 1. İndirgenmiş glutatyonun (GSH) yapısı.

GSH'nin yapısında (Şekil 1) bulunan glutamat ve sistein arasındaki peptit bağı α -karboksil grubu yerine glutamat'ın γ -karboksil grubu aracılığıyla oluşur. Bu bağ bir peptit bağı olmasına rağmen, farklı taraftan bağlandığı için bu alışılmadık bağı hidrolize edebilen tek enzim, yalnızca belirli hücre tiplerinin dış yüzeylerinde bulunan γ -glutamiltanspeptidazdır (GGT). Sonuç olarak GSH, peptidazlara ve hücre içi bozulmaya karşı dirençlidir ve yalnızca hücre dışı olarak GGT'yi eksprese eden hücreler tarafından metabolize edilir. Bu, salınan GSH'ın parçalanmasına ve onu oluşturan amino asitlerin hücreler tarafından alınmasına ve GSH'a yeniden dahil edilmesine olanak sağlar (γ -glutamil döngüsü).

Ökaryotik hücrelerin sitozol (glutasyonun %80-85'i), mitokondri (glutasyonun %10-15'i) ve endoplazmik retikulum (glutasyonun küçük bir yüzdesi) olmak üzere üç ana GSH rezervuarı vardır (6,7).

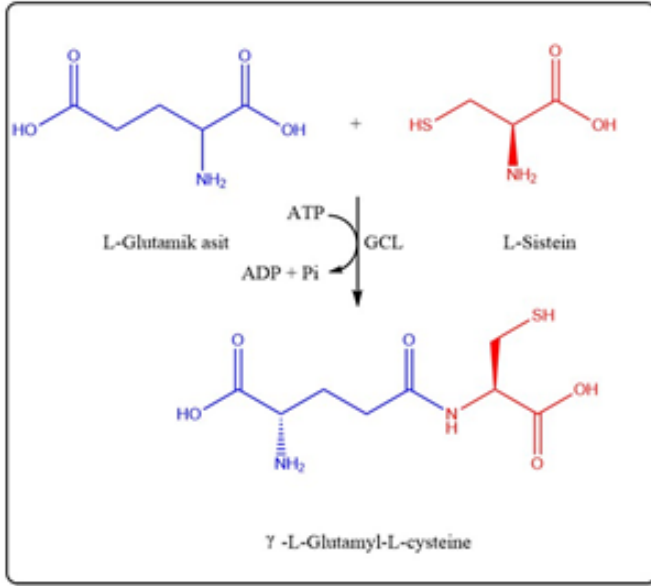
3. Glutasyon Sentezi

GSH, tüm organizmalarda benzer bir metabolik yolda iki basamakta ATP'ye bağımlı enzimler tarafından glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir.

3.1. Glutamat ve sisteinden γ -glutamilsistein oluşumu

Sentezin ilk basamağı hız sınırlayıcı basamaktır ve γ -glutamilsistein sentetaz (GCL; EC 6.3.2.2) tarafından katalizlenir ve 1 mol ATP gereklidir. GCL, maya ve bakterilerde tek bir genden kodlanan ancak meyve sinekleri, kemirgenler ve insanlarda farklı genler tarafından kodlanan ~73 kDa (GCLC) ve ~31 kDa (GCLM) ağırlığında iki alt birimden oluşur (8-11).

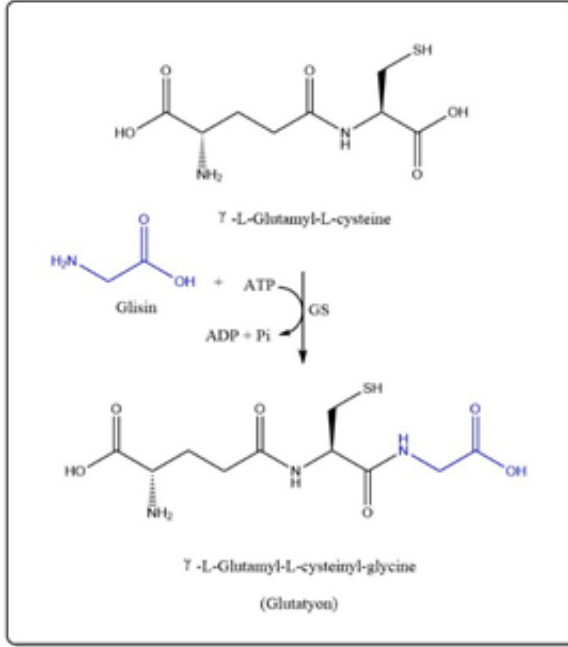
GCLC, alt birimi tüm katalitik aktiviteden sorumludur ve GSH tarafından feedback mekanizmasıyla inhibe olur. GCLM alt birimi enzimatik olarak aktif değildir ancak GCL'nin glutamata afinitesini artırır (K_m 'sini düşürür) ve GSH için K_i 'yi yükselterek önemli bir düzenleyici fonksiyon oynar (8,12) Redoks durumu, holoenzim oluşumu yoluyla GCL aktivitesini etkileyebilir (13).



Şekil 2. Glutamat ve sisteinden γ -glutamilsistein oluşumu

3.2. GSH sentezi

Sentezin ikinci adımı GSH sentetaz (ya da GSH sentaz, GS, EC 6.3.2.3) tarafından katalize edilen ATP bağımlı γ -L-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (GSH) sentezidir (Şekil 3). GS, ~ 118 kDa'luk iki özdeş alt birimden oluşur. GCL aktivitesi ve sistein varlığı glutasyon sentezi hızını düzenleyen en önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (14). Glisin ve ATP gibi diğer faktörler de belirli koşullar altında GSH içeriğini etkileyebilir (15,16).



Şekil 3. γ -L-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine sentezi

GS'nin aktivitesi, GCL'nin aksine GSH tarafından feedback inhibisyonu vasıtasıyla ayarlanmaz. GCL'nin katalizlediği reaksiyonun hız sınırlayıcı kabul edilmesinin sebebi ürünü olan γ -glutamilsistein, GS varlığında son derece düşük konsantrasyonlarda mevcut olmasıdır (17).

4. Glutayonun fonksiyonu

GSH, biyokimyasal fonksiyonlarının çoğunu sisteinil kısmının sülfhidril (-SH) grubu vasıtasıyla yerine getirir. Bu sülfhidril grubu, hücrel toksik maddelerle doğrudan veya glutasyon S-transferaz (GST) enzim ailesinin katalizi yoluyla reaksiyona girer ve güçlü bir nükleofildir.

GSH, antioksidan savunma, redoks potansiyelinin sürdürülmesi, ksenobiyotiklerin ve/veya metabolitlerinin detoksifikasyonu, sisteinin depolanması, hücre çoğalması ve apoptozun düzenlenmesi, bağışıklık fonksiyonunun modülasyonu ve fibrogenezi gibi birçok hayati fonksiyona hizmet eder (17).

GSH;

- Antioksidan savunmada singlet oksijenin, hidroksil radikallerinin ve süperoksit radikallerinin doğrudan kimyasal nötrleştirilmesi
- Çeşitli antioksidan enzimler için kofaktör
- C ve E vitaminlerinin yenilenmesi
- Ksenobiyotiklerin GST katalizliğinde detoksifikasyonu
- Cıvanın hücrelerden ve beyinden taşınması
- Hücre çoğalması ve apoptozun düzenlenmesi
- Mitokondriyal fonksiyon ve mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) bakımı için hayati öneme sahiptir.

5. Oksidatif Sters

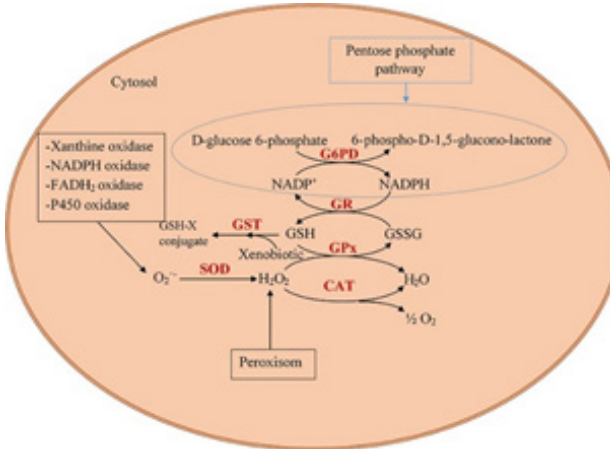
Oksidatif Stres (OS), antioksidanlar ve oksidanlar lehine bir dengesizlik olarak tanımlanır ve bu durum moleküler hasara neden olur (18,19). OS, vücudun antioksidan savunma sistemlerinin serbest radikalleri ortadan kaldıramadığı durumlarda ortaya çıkar. Reaktif nitrojen ve oksijen türleri (RNS ve ROS olarak da bilinir) serbest radikallerdir. Hücrelerin metabolik reaksiyonları, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bununla birlikte, serbest radikallerin hücreler içinde optimal seviyelerin ötesinde aşırı birikmesi, protein, lipid ve DNA gibi hücresel yapılara ve dokulara zarar verme potansiyeline sahiptir. Bu oksidatif hasar, hücre içi iletişimi, hücre zarı geçirgenliğini ve enzim aktivitesini değiştirebilir. OS'nin çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak da oluşabildiği bilinmektedir. Yaşlanma, sigara içme, açlık, toksik maddelere maruz kalma, uzun süreli ağrı, enfeksiyonlar, radyasyon ve stres bunlardan bazılarıdır (18, 20). OS, çok sayıda bozuklukta önemli bir rol oynar. OS'nin hücre hasarı ve oksidatif DNA hasarı nedeniyle otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve erken yaşlanma da dahil olmak üzere çeşitli hastalık ve rahatsızlıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hücrelerde antioksidan savunma sistemleri, OS'nin etkilerini azaltmak için görev yapar (21, 22).

6. Glutasyon ve Antioksidan Sistem

Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek OS'in etkilerini azaltır. Antioksidan sistem, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon redüktaz ve glutasyon S-transferaz gibi enzimler ve E ve C vitaminleri, glutasyon (GSH) ve fenolik bileşikler gibi enzimatik olmayan bileşenlerden oluşmaktadır.

Hücrelerde hidrojen peroksitin üretimi oksidaz enzimlerinin katalizledikleri reaksiyonlar sonucu oluşan süperoksidin (O_2^-) dismutasyonu ile gerçekleşir (Şekil 4). SOD'nin katalizlediğinde iki tane O_2^- molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturur. Bu reaksiyonu SOD katalizleyebildiği gibi reaksiyon kendiliğinden de gerçekleşebilir (23). Oluşan H_2O_2 ve peroksizomlardan gelen H_2O_2 moleküller oksijene ve suya ayrışır ve reaksiyonu CAT kataliz eder. GPx ise iyi bir indirgeyici olan GSH kullanarak çeşitli organik ve inorganik hidroperoksitleri hidroksi bileşiklerine indirgeyebilen enzim ailesini oluşturur (24).

GPx bir selenoproteindir ve katalitik aktivitesi sırasında selenyum, hidroperoksit tarafından selenik asit ara ürününe oksitlenir. Daha sonra bu ara ürün elektron donörü tarafından indirgenir. GSH kullanıldığında, selenodisülfür, indirgenmiş GPx'i üretmek için ikinci bir GSH molekülü tarafından parçalanır. Reaksiyon esnasında enzimin oksidasyon durumu GSH ve hidroperoksitlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Glutasyon peroksidazlar hemen hemen her dokuda aktiftir. Örneğin gastrointestinal sistemdeki izoenzim, diyetle alınan ksenobiyotiklerin metabolizması sonucu oluşan hidroperoksitlere karşı bir bariyer sağlar. Böylelikle bu izoenzimler bölgesel redoks dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (25).



Şekil 4. Hüresel ROS üretimi ve GSH ve antioksidan enzimlerin iş birliği (26)

GSH'ı kofaktör olarak kullanan bir diğer enzim ailesi GST'lerdir. GST'ler mikrozom, mitokondri ve sitozolde eksprese olan enzim ailesidir ve çevresel kirleticiler, antitümör ajanlar ve kimyasal karsinojenler gibi zararlı ksenobiyotiklerin detoksifikasyon reaksiyonlarını kataliz eder. Aslında sadece ekzojen ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda görev yapmaz. Aynı zamanda kirletici maddelere maruz kalmış, veya mikotoksinle kontamine olmuş aşırı pişmiş gıda ya da kirli su tüketildikten sonra hücre içinde üretilen endojen doymamış epoksitleri, aldehitleri, hidroperoksitleri ve kinonları da etkisiz hale getirerek oksidatif strese karşı koruma sağlarlar (27). Şekil 4'de de görüldüğü gibi hem GPx hem de GST aktiviteleri sonucunda toplam hücre içi GSH seviyesinde düşürülebilir. $[GSH]/[GSSG]$ oranı normal fizyolojik koşullar altında 10'un üzerindedir ve hücrenin antioksidatif kapasitesini gösterir. Bu, hücreyel redoks durumunun bir göstergesidir. Hücrede GSH seviyesinin azalması durumunda GSH/GSSG oranını korumak için GSSG'nin aşırı üretimi veya hücre tarafından GSSG'nin fazlasının salınımı görülebilir. Böylece hücrede GSH gereksinimi artar. GSH konsantrasyonunun azalması ile GSH sentezinden sorumlu olan GCLC aktivitesi artar ve hücrede GSH sentezlenir. Hücre için GSH elde etmenin diğer bir yolu da GPx'in aktivitesi neticesinde oluşan GSSG'den GSH'ın geri kazanımıdır. Bu reaksiyon ise bir flavoenzim olan GR tarafından katalizlenir ve GSSG'nin GSH'a indirgenmesinde elektron vericisi olarak NADPH kullanır. Yapılan çalışmalar çok fazla oksidatif strese neden olan ajanlara maruz kalmanın, mRNA içeriğinin artmasına da neden olduğu göstermiştir. Daha ileri deneysel veriler, GR aktivitesinin GSH metabolizmasındaki önemini göstererek, enzimatik aktivitenin strese tepki olarak düzenlendiğini ortaya koymuştur (28). Özellikle eritrosit hücrelerinde GSH'ın ve GR'nin koruyucu etkisi son derece önemlidir. Eritrosit hücrelerinde GR aktivitesi için gerekli olan NADPH'nin tek kaynağı ise pentoz fosfat yoludur (PFY). NADPH eritrositlerde PFY'nun oksidatif reaksiyonlarından ikisini dönüşümsüz katalizleyen glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglukanat dehidrogenaz tarafından katalizlenen reaksiyonlardan sağlanır (29).

7. Glutasyon Takviyesi

Yukarıda belirtilen nedenlerden ötürü, antioksidan açısından zengin gıdaların diyetle dahil edilmesi, stres yönetimi ve çevresel toksinlere maruziyetin azaltılması, OS etkilerinin azaltılmasında çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada, GSH takviyesiyle antioksidan dengesinin iyileştirilmesi yoluyla diyabetik ilerlemenin geciktirilmesinin mümkün olduğu ortaya koyulmuştur (30). Bir besin takviyesi olarak GSH'ın kullanımının, karaciğer anormalliklerinin ve diyabet

komplikasyonlarının iyileştirilmesinde (31-33) otizm tedavisinde (34) ve viral enfeksiyondan korunmada çeşitli sistemik etkiler sergilediği gözlenmiştir (35).

Kaynaklar

1. Church DF, Pryor WA. Free Radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect*, 1985;64:111-126.
2. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003;189:41-54.
3. Kaplowitz N, Aw TY, Ookhtens M. The regulation of hepatic GSH, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985;25:714-744.
4. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases, *Biol. Chem.* 2009;390:191-214.
5. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis, *Mol. Aspects Med.* 2009;30:1-12.
6. Hwang C, Sinsky AJ, Lodish HF. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum, *Science* 1992;257:1496-1502.
7. Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity, *Mol. Aspects Med.* 2009;30:29-41.
8. Huang C, Anderson ME, Meister A. Amino acid sequence and function of the light subunit of rat kidney γ -glutamylcysteine synthetase, *J. Biol. Chem.* 1993;268:20578-20583.
9. Gipp JJ, Chang C, Mulcahy RT. Cloning and nucleotide sequence of a full-length cDNA for human liver γ -glutamylcysteine synthetase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;185:29-35.
10. Gipp JJ, Bailey HH, Mulcahy RT. Cloning and sequence of the cDNA for the light subunit of human liver γ -glutamylcysteine synthetase and relative mRNA levels for heavy and light subunits in human normal tissues, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;206:584-589.
11. Dalton TP, Chen Y, Schneider SN, Nebert DW, Shertzer HG. Genetically altered mice to evaluate glutathione homeostasis in health and disease, *Free Radic. Biol. Med.* 2004;37:1511-1526.
12. Huang C, Chang L, Anderson ME, Meister A. Catalytic and regulatory properties of the heavy subunit of rat kidney gamma-glutamylcysteine synthetase. *J. Biol. Chem.* 1993;268(26):19675-19680.
13. Franklin CC, Backos DS, Mohar I, White CC, Forman HJ, Kavanagh TJ. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate-cysteine ligase. *Mol Asp Med.* 2009;86-98.

14. Lu CS. Regulation of glutathione synthesis, *Mol. Aspects Med.* 2009;30:42-59.
15. Noctor G, Arisi ACM, Jouanin L, Valadier MH, Roux Y, Foyer C. The role of glycine in determining the rate of glutathione synthesis in poplar. Possible implications for glutathione production during stress, *Physiol. Plant.* 1997;100: 255-263.
16. Ogawa K, Hatano-Iwasaki A, Yanagida M, Iwabuchi M. Level of glutathione is regulated by ATP-dependent ligation of glutamate and cysteine through photosynthesis in *Arabidopsis thaliana*: mechanism of strong interaction of light intensity with flowering, *Plant Cell Physiol.* 2004;45:1-8.
17. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2013;1830(5):3143-3153.
18. Sies H, Berndt C, Jones, DP. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017;86:715-748.
19. Sies H, Jones DP. Oxidative stress. In *Encyclopedia of Stress*, 2nd ed.; Fink, G., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands;2007:Volume 3, pp. 45-48.
20. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp. Neurol.* 2016;277:58-67.
21. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front. Aging Neurosci.* 2010;12.
22. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*, 2004;3(3):205-214.
23. Miao L, Clair DKS. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease, *Free Radic. Bio. Med.* 2009;47: 344-356.
24. Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohe' R, et al. The diversity of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol* 1995;252B:38-53.
25. Nakashima I, Takeda K, Kawamoto Y, Okuno Y, Kato M, Suzuki H. Redox control of catalytic activities of membrane-associated protein tyrosine kinases. *Arch Biochem Biophys* 2005;434:3-10.
26. Güller U, Önalın Ş, Arabacı M, Karataş B, Yaşar M, Küfrevioğlu Öİ. Effects of different LED light spectra on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): in vivo evaluation of the antioxidant status. *Fish Physiol. Biochem.* 2020;46:2169-2180.
27. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:51-88.
28. Güller P, Budak H, Şişecioğlu M, Çiftci M. An in vivo and in vitro comparison of the effects of amoxicillin, gentamicin, and cefazolin sodium

antibiotics on the mouse hepatic and renal glutathione reductase enzyme. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020;34(7): e22496.

29. Kesebir AÖ, Güller P, Kalın R, Özdemir H, Küfrevioğlu Öİ. Methyl benzoate derivatives as inhibitors of pentose phosphate pathway, which promotes cancer progression and drug resistance: An in silico study supported by in vitro results. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2022;69(3):1275-1283.

30. Pimson C, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Improvement of antioxidant balance in diabetes mellitus type 1 mice by glutathione supplement. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2014;27(6):1731-1737.

31. Gorla N, de Ferreyra EC, Villarruel MC, de Fenos OM, Castro JA. Studies on the mechanism of glutathione prevention of carbon tetrachloride induced liver injury. *Br J Exp Pathol.* 1983;64(4):388-395.

32. Sugimura Y, Yamamoto K. Effect of orally administered reduced- and oxidized-glutathione against acetaminophen-induced liver injury in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1998;44(5):613-624.

33. Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr.* 2002;132(5):897-900.

34. Kern JK, Geier DA, Adams JB, Garver CR, Audhya T, Geier MR. A clinical trial of glutathione supplementation in autism spectrum disorders. *Med Sci Monit.* 2011;17(12):CR677-CR682.

35. Magnani M, Fraternali A, Casabianca A, et al. Antiretroviral effect of combined zidovudine and reduced glutathione therapy in murine AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13(13):1093-1099.

BÖLÜM VII

SİRKADİYEN RİTMİN DÜZENLENMESİNDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ ROLÜ

The Role of Intestinal Microbiota in Regulating Circadian Rhythm

SEVTAP KABALI¹ & MEHTAP ÜNLÜ SÖĞÜT²

¹ (Öğr. Gör.) Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
e-mail: sevtap.kkurtaran@omu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-4524-8205

² (Doç. Dr.) Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
e-mail: mehtap.sogut@omu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9461-6428

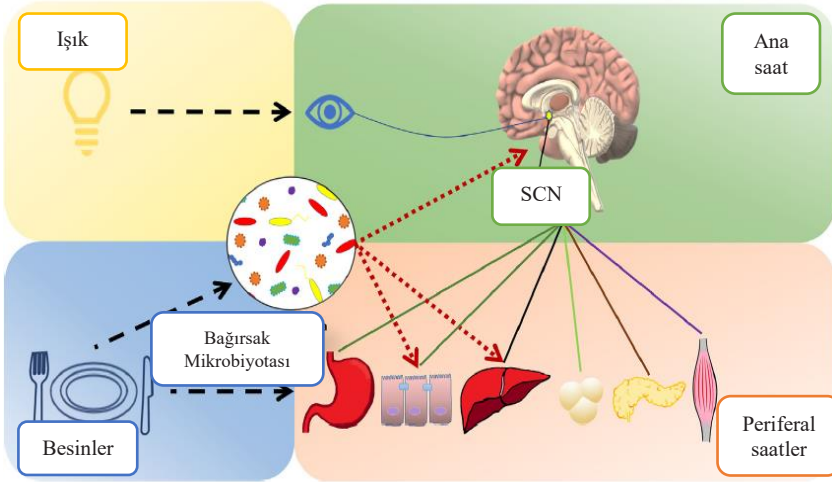
1. Giriş

Sirkadiyen saat olarak da bilinen sirkadiyen ritim, canlıların 24 saat boyunca buldukları ortamdaki aydınlık-karanlık döngüsüne biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal olarak uyum sağlamalarıdır. Bazı endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenen sirkadiyen ritim, fizyolojik homeostazın sağlanması ve sağlık için oldukça önemlidir. Çevresel işaretleyiciler (zeitgeber), metabolik ve fizyolojik davranışları içeren moleküler saatler sirkadiyen ritmi kontrol etmektedir (1).

Sirkadiyen ritimler birçok dokudaki gen ekspresyonunu ve çeşitli biyolojik süreçleri çevresel faktörlere bağlı olarak düzenlemektedir (2). Sirkadiyen ritimlerde meydana gelen bozulmalar veya disregülasyonlar obezite, diyabet, inflamatuvar yanıtın oluşması, nörodejeneratif hastalıklar ve bilişsel disfonksiyonlar gibi çeşitli kronik hastalıklara neden olabilmektedir (3).

2. Merkezi ve Periferal Sirkadiyen Ritimler

Memelilerde sirkadiyen ritimler merkezi ve periferal olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Sirkadiyen davranış ritimlerinin ana zamanlayıcısı suprakiazmatik nükleustur (SCN) ve hipotalamusta bulunmaktadır. Ventral hipotalamusta yer alan SCN, farelerde yaklaşık 10.000 nöron, insanlarda ise 50.000 nörondan oluşan bir yapıdır. Ana saat, çevreden başta ışık olmak üzere beslenme ve sıcaklık gibi sinyalleri alır ve sinyalleri periferal sirkadiyen ritim salınımlarını senkronize etmek için nörotransmitterler ve hormonlar aracılığıyla iletir (4). Böylece SCN’de bulunan ana saat kalp, karaciğer, mide, bağırsak, adipoz ve kas dokularında bulunan periferal saatleri üretmek yerine orkestra şefi gibi senkronizasyonunu sağlar (Şekil 1). Ana saat temelde aydınlık-karanlık döngüsünden etkilenirken, özellikle karaciğer ve bağırsakta bulunan periferal sirkadiyen ritimler beslenme zamanı ve diyetin kompozisyonu ile regüle edilebilmektedir (5).

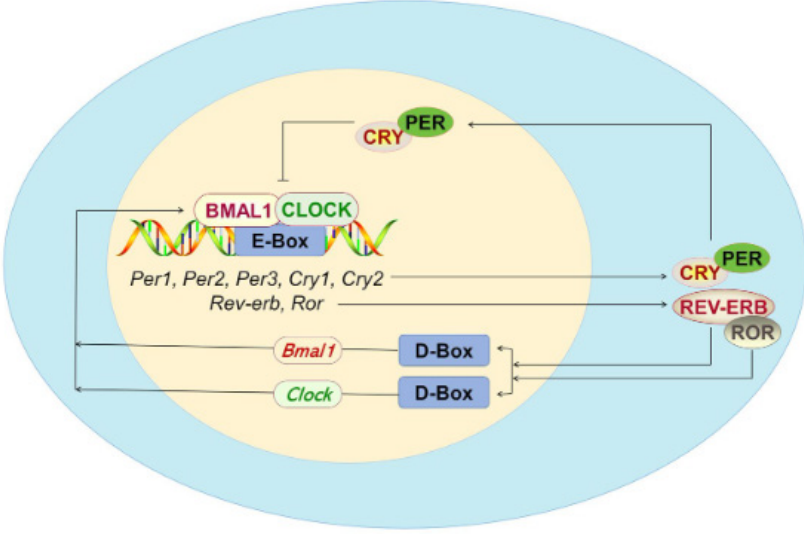


Şekil 1. Sirkadiyen ritmin regülasyonu ve bileşenleri (6).

2.1. Moleküler Sirkadiyen Saat Nasıl Çalışır?

Moleküler saat mekanizması, yaklaşık 24 saat süren transkripsiyonun aktivatörleri ve baskılayıcılarından, translasyonel düzenleyicilerden ve translasyon sonrası döngülerden oluşur. Circadian locomoto output cycles kaput (Clock), Periyot (Per1, Per2, Per3), Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorprotein 1 (Bmal1) ve Cryptochrome (Cry1, Cry2) gibi saat genleri, transkripsiyonel/translasyonel feedback döngüleri aracılığıyla

moleküler düzeyde sirkadiyen süreçleri düzenleyen proteinler üretmek için mesajcı ribonükleik asitleri (mRNA'lar) eksprese eder (7). Clock ve Bmal1 genleri ışık ile uyarıldığında birbirine bağlanır. Oluşan Clock:Bmal1 heterodimeri Per1, Per2, Per3, Cry1 ve Cry2 genlerinin promotor bölgelerine bağlanır ve bu genlerin transkripsiyonunu düzenler (8, 9). PER ve CRY proteinleri sitoplazmada birikir ve dimerize olur. Daha sonra Clock:Bmal1 kompleksinin aktivitesini baskılar. Bu negatif feedback mekanizması ile moleküler saat düzenlemesinin ilk döngüsü tamamlanır. İkincil döngü olarak, Clock:Bmal1 heterodimeri retinoik asitle ilişkili orphan reseptör alfa (ROR $\alpha/\beta/\gamma$), peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa (PPAR α) ve ters eritroblastozis virüs alfanın (REV-ERB α/β) transkripsiyonunu aktive etmektedir. Böylece moleküler sirkadiyen saat mekanizması düzenlenmektedir (10) (Şekil 2).



Şekil 2. Ritim gen düzenleme mekanizmalarının diyagramı (11).

2.2. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler

Sirkadiyen ritimlerin endojen kaynaklı olduğu bilinmekle beraber periferel dokularda bulunan moleküler saatler çevresel zeitgebelerden etkilenmektedir. Örneğin canlıların beslenme zamanı ve diyetin kompozisyonu açlık-tokluk döngüsünün değişmesine neden olarak bağırsaklarda ve karaciğerde bulunan moleküler saatleri düzenlemektedir. Diğer taraftan yapılan egzersizlerin kaslardaki ve akciğerdeki moleküler saatleri etkilediği bilinmektedir (12). Merkezi sirkadiyen ritimler ise temelde ışıktan etkilenmektedir. Vardiyalı

çalışma, gece elektronik cihazların kullanımı gibi gece yapay ışığa maruz kalmak sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olabilmektedir (13). Benzer şekilde uyku ve uyanıklık bozuklukları ve jet-lag durumu aydınlık-karanlık döngüsünde değişikliğe neden olmaktadır. Çevresel zeitgeberlerin sirkadiyen ritmi etkilemesinin yanı sıra bireylerin yaşlanması veya nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer vb.) fizyolojik döngüdeki bozulmalara yol açabilmektedir (14).

3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Sağlığa Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsağın içinde bulunan trilyonlarca mikroorganizmadan oluşmaktadır. Yaşam boyunca bağırsak mikrobiyotası birçok endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenir (15). Doğumdan hemen sonra yenidoğanın oksijenle temas etmesiyle gastrointestinal sistemde Proteobacteria ve Firmicutes gibi aerobik ve fakültatif bakterilerin kolonize olduğu bilinmektedir. Sonrasında oksijen anaerobik bakteri (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium*) yoğunluğunu azaltarak mikrobiyotayı şekillendirmektedir (16). Doğum yöntemi, antibiyotik kullanımı, anne sütü veya formüla ile beslenme bebeklik döneminde bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu önemli düzeyde etkilemektedir. Ergenlik ve yetişkinlik döneminde ise bağırsak mikrobiyotasının olgunlaştığı ve mikrobiyotanın %80-90'ını Bacteroidetes (*Bacteroides* ve *Prevotella*) ve Firmicutes (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus*) bakteri filumlarının oluşturduğu belirtilmektedir (16, 17).

Bağırsak mikrobiyotası immünolojik ve fonksiyonel aktivitesinden dolayı birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (18). Bağırsak mikrobiyomu içindeki bakteriler, besinlerden enerji eldesinde, faydalı ve fırsatçı bakteri kompozisyonunun dengelenmesi, serotonin, melatonin, kısa zincirli yağ asitleri, enzimler, vitaminler ve nörotransmitterlerin üretilmesinde rol oynamaktadır. Örneğin, bakterilerden üretilen K vitamini hem bağışıklık hem de metabolik işlevlerde yer almaktadır (19). Gama aminobütirik asit (GABA), dopamin ve serotonin ise hücreler arası sinyallerde ve bilişsel fonksiyonlarda önemli işlevlere sahiptir (20). Çeşitli aktivitelere sahip olan bağırsak mikrobiyotası ilginç bir şekilde bireylerin yaşamı boyunca durağan kalmamakla birlikte yapısında ve işlevinde günün saatine bağlı değişiklikler göstermektedir (21).

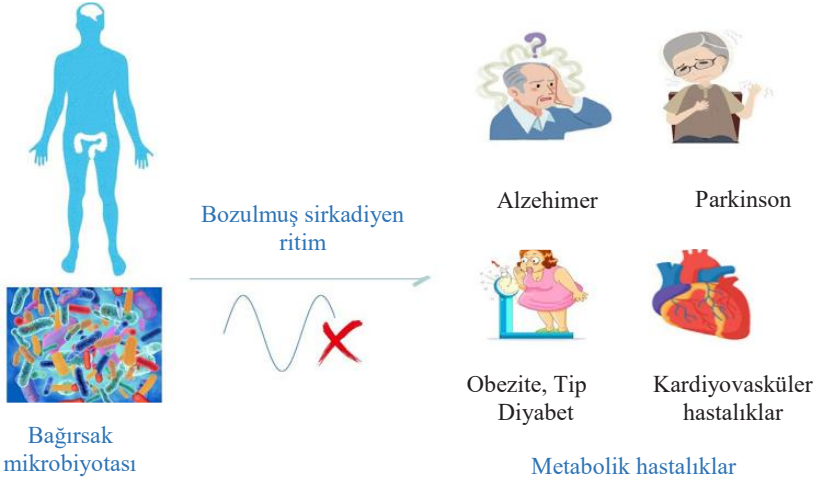
4. Sirkadiyen Ritim ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki Etkileşim

Konağın sağlığı ve metabolizması üzerinde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve fonksiyonu önemli bir etkiye sahiptir. Yaşamı boyunca sabit kalan konak genetiğinin aksine, bağırsak florasının bileşimi ve işlevi değişken

ve dinamiktir (22). Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun ve fonksiyonlarının sirkadiyen ritim gösterip göstermediği araştırılan bir konudur. Thaiss ve arkadaşları mevcut mikrobiyota kompozisyonunun yaklaşık %60'ını ritmik mikrobiyotanın oluşturduğunu ve fare modelinde karanlık fazda bakteri kolonizasyonunun aydınlık faza göre daha fazla olduğunu ileri sürmüştür (23). *Clostridiales*, *Lactobacillales* ve *Bacteroidales* gruplarının ise sirkadiyen ritim gösterdiği belirlenmiştir. Örnek olarak, fare modelinde *Lactobacillus reuteri* bolluğunun ışık varlığında önemli ölçüde arttığı, karanlıkta ise azaldığı saptanmıştır (21). Benzer şekilde *Cyanobacteria*'nın ışık varlığına göre sirkadiyen ritim gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının ışıktan bağımsız olarak çeşitli intrinsik faktörlerin etkisiyle sirkadiyen ritim göstermesi ile ilgili mekanizmalar henüz net olarak ortaya konmamıştır (4, 24).

Konak metabolizması bağırsak mikrobiyotasının regülasyonunda kritik rol oynamaktadır (25). Bakteriyel fonksiyonlarla ilgili olarak, karanlık fazda DNA hasar onarımı, hücre büyümesi ve enerji metabolizması ile ilgili yollar daha yüksekken; detoksifikasyon, motilite ve çevresel algılama ile ilgili yollar daha çok ışık fazında gerçekleşmektedir (21). Bununla birlikte kısa zincirli yağ asitlerinden (KZYA) özellikle asetat ve bütirat günlük dalgalanmalar sergilemektedir (26).

Sirkadiyen saat genleri, konak sağlığı açısından önemli metabolik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Örneğin sirkadiyen saat geni *Bmal1*, yağ asidi biyosentezi için uzun zincirli yağ asidi uzatması ve trigliserit parçalanması için triaçilgliserol hidrolaz gibi hız sınırlayıcı enzimleri kodlayan genleri doğrudan hedeflemektedir. Benzer şekilde *Clock* geni yağların emiliminden biyosentezine kadar bir dizi reaksiyonda görev almaktadır (27, 28). Sirkadiyen saat genlerin aktivitesindeki bozukluklar kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, nörodeneratif hastalıklar ve obezite gibi kronik hastalıklara neden olabilmektedir (Şekil 3) (29).



Şekil 3. Sirkadiyen ritmin bozulmasıyla ortaya çıkan hastalıkların bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi.

4.1. Diyetin Bağırsak Mikrobiyotasına ve Sirkadiyen Ritme Etkileri

Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritmini, konağın sirkadiyen ritmini ve fiziolojisini etkileyen beslenme ile ilgili bazı zeitgeberler bulunmaktadır. Besin ögesi içeriği, özellikle hayvansal ürünlerdeki antibiyotik kalıntısı, gıda katkı maddeleri, öğün saati, gece yeme sendromu vb. faktörler mikrobiyal sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Buna ek olarak yüksek yağlı ve şekerli diyetlerin bağırsak mikrobiyotasının ritmik osilasyonunu zayıflattığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (23, 30). Germ-free farelerde yüksek ve düşük yağlı diyetin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada merkezi ve hepatik sirkadiyen ritimlerin belirgin bir şekilde bozulduğu gen ekspresyon sonuçlarında ortaya konmuştur. Bununla birlikte yüksek ve düşük yağlı diyetle beslenme durumunda bakteriler tarafından üretilen KZYA'nin sirkadiyen saat gen ekspresyonunu doğrudan modüle ettiği rapor edilmiştir (31). Ding ve arkadaşları (32) yüksek yağlı diyetin gebelik dönemindeki farelerde hepatik ve adipoz doku sirkadiyen ritimler üzerindeki etkisini ve bu etkilere aracılık etmede bağırsak mikrobiyotasından üretilen KZYA'nin rolünü araştırmıştır. Buna göre yüksek yağlı diyetin obeziteyi indüklediği, adipoz ve hepatik dokuda sirkadiyen saat gen ekspresyonunu bozduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, bütirat üreten *Clostridiaceae_1*'in ritmik fazında değişimlere neden olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere melatonin uygulamasının sirkadiyen ritim genlerinin ekspresyonunda önemli bir değişikliğe neden

olmazken mikrobiyotanın ritmik eğilimlerinin farklı olduğu gösterilmiştir (33). Besinlerin içerdiği besin öğelerinin yanında besinlerin tüketim zamanı da sirkadiyen saatleri ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkilemektedir. Erkek ratlarda normal diyet, yüksek yağlı diyet ve zaman kısıtlı - yüksek yağlı diyet modellerinin sirkadiyen saat gen ekspresyonlarına (Per1, Cry1, Bmal1) ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre zaman kısıtlı – yüksek yağlı diyet ve sadece yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* sayılarının önemli ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, zaman kısıtlı – yüksek yağlı diyet alan farelerin sirkadiyen saat gen ekspresyonlarının normal diyet alan farelere göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir (34). Zaman kısıtlı diyet modelinin araştırıldığı başka bir çalışmada, aydınlık fazda 14-16 saat boyunca yeme erişimi olmayan farelerin erken yaş ve yetişkinlik dönemindeki bağırsak mikrobiyotasında önemli değişimler saptanmıştır (35). Zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkinliği birçok çalışmaya konu olmuştur. Genel olarak aralıklı açlık diyetlerinin bakteriyel çeşitliliği arttırdığı, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını iyileştirdiği ve daha yüksek KZYA üretilmesini sağladığı belirtilmektedir (36).

5. Sonuç

Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritmi canlıların fizyolojik, immünolojik ve metabolik sağlığı açısından oldukça önemli bir bileşendir. Bazı zeitgeberler ile bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, sayısı, ürettiği metabolitler ve fonksiyonel özellikleri değişim göstermektedir. Aydınlık-karanlık döngüsü, kullanılan ilaçlar, yüksek yağlı diyet ve aralıklı açlık diyetleri bağırsak mikrobiyotasının ritmini modüle edebilmektedir. Vardiyalı çalışan bireylerde ve çeşitli hayvan modelleri kullanılarak tasarlanan çalışmalarda sirkadiyen ritim ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşim araştırılmaktadır. Beslenme zamanlarının değiştirilmesi ve farklı diyet modellerinin uygulanması ile elde edilen sonuçlar doğrultusunda bağırsak mikrobiyotasının ritmik mekanizmaları açıklanmaktadır. Ancak bağırsak mikrobiyotasını ve sirkadiyen saatleri değiştiren faktörler göz önünde bulundurulduğunda birçok parametrenin bu bağlamda etkili olduğu unutulmamalıdır.

Kaynakça

1. Wang Y, Kuang Z, Yu X, Ruhn KA, Kubo M, Hooper LV. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science*. 2017;357(6354):912-6.

2. Noya SB, Colameo D, Brüning F, Spinnler A, Mircof D, Opitz L, et al. The forebrain synaptic transcriptome is organized by clocks but its proteome is driven by sleep. *Science*. 2019;366(6462):eaav2642.

3. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354(6315):994-9.

4. Mortaş H, Bilici S, Karakan T. The circadian disruption of night work alters gut microbiota consistent with elevated risk for future metabolic and gastrointestinal pathology. *Chronobiology international*. 2020;37(7):1067-81.

5. Voigt R, Forsyth C, Green S, Engen P, Keshavarzian A. Circadian rhythm and the gut microbiome. *International review of neurobiology*. 2016;131:193-205.

6. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep medicine reviews*. 2020;53:101340.

7. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. 1999;96(2):271-90.

8. Hussain MM, Pan X. Circadian regulation of macronutrient absorption. *Journal of Biological Rhythms*. 2015;30(6):459-69.

9. Liang X, FitzGerald GA. Timing the microbes: the circadian rhythm of the gut microbiome. *Journal of biological rhythms*. 2017;32(6):505-15.

10. Zhang H, Liu RW, Zhang B, Huo HD, Song ZQ. Advances in the Study of Circadian Genes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Integrative Cancer Therapies*. 2022;21.

11. Hu S, Luo L, Zeng L. Tea combats circadian rhythm disorder syndrome via the gut-liver-brain axis: potential mechanisms speculated. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022:1-22.

12. Youngstedt SD, Kline CE, Elliott JA, Zielinski MR, Devlin TM, Moore TA. Circadian phase-shifting effects of bright light, exercise, and bright light+exercise. *Journal of circadian rhythms*. 2016;14.

13. Burgess HJ, Molina TA. Home lighting before usual bedtime impacts circadian timing: a field study. *Photochemistry and photobiology*. 2014;90(3):723-6.

14. Ulusoy HG. Vardiyalı sağlık çalışanlarında sirkadiyen ritim ve beslenme durumunun değerlendirilmesi. 2020.

15. Ribeiro G, Ferri A, Clarke G, Cryan JF. Diet and the microbiota–gut–brain-axis: a primer for clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022;25(6):443-50.

16. Leylabadlo HE, Sanaie S, Heravi FS, Ahmadian Z, Ghotaslou R. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;81:104268.

17. Leylabadlo HE, Heravi FS, Soltani E, Abbasi A, Kafil HS, Parsaei M, et al. The role of gut microbiota in the treatment of irritable bowel syndrome. *Reviews in Medical Microbiology*. 2022;33(1):e89-e104.

18. Zoghi S, Abbasi A, Heravi FS, Somi MH, Nikniaz Z, Moaddab SY, et al. The gut microbiota and celiac disease: Pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022:1-21.

19. Ferranti E, Dunbar SB, Dunlop AL, Corwin EJ. 20 things you didn't know about the human gut microbiome. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2014;29(6):479.

20. Mazzoli R, Pessione E. The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:1934.

21. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014;159(3):514-29.

22. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Segal E, Elinav E. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut microbes*. 2015;6(2):137-42.

23. Thaïss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*. 2016;167(6):1495-510. e12.

24. Cohen SE, Golden SS. Circadian rhythms in cyanobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2015;79(4):373-85.

25. Wang H, Zhang H, Su Y. New insights into the diurnal rhythmicity of gut microbiota and its crosstalk with host circadian rhythm. *Animals*. 2022;12(13):1677.

26. Tahara Y, Yamazaki M, Sukigara H, Motohashi H, Sasaki H, Miyakawa H, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids induce circadian clock entrainment in mouse peripheral tissue. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-12.

27. Song D, Yang CS, Zhang X, Wang Y. The relationship between host circadian rhythms and intestinal microbiota: A new cue to improve health by tea polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;61(1):139-48.

28. Pan X, Zhang Y, Wang L, Hussain MM. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell metabolism*. 2010;12(2):174-86.

29. Yan R, Ho CT, Zhang X. Interaction between tea polyphenols and intestinal microbiota in host metabolic diseases from the perspective of the gut-brain axis. *Molecular nutrition & food research*. 2020;64(14):2000187.

30. Sun S, Araki Y, Hanzawa F, Umeki M, Kojima T, Nishimura N, et al. High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2021;93:108621.

31. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):681-9.

32. Ding L, Liu J, Zhou L, Jia X, Li S, Zhang Q, et al. A high-fat diet disrupts the hepatic and adipose circadian rhythms and modulates the diurnal rhythm of gut microbiota-derived short-chain fatty acids in gestational mice. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9.

33. Yin J, Li Y, Han H, Ma J, Liu G, Wu X, et al. Administration of exogenous melatonin improves the diurnal rhythms of the gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *Msystems*. 2020;5(3):e00002-20.

34. Ye Y, Xu H, Xie Z, Wang L, Sun Y, Yang H, et al. Time-restricted feeding reduces the detrimental effects of a high-fat diet, possibly by modulating the circadian rhythm of hepatic lipid metabolism and gut microbiota. *Frontiers in nutrition*. 2020;7:596285.

35. Hu D, Mao Y, Xu G, Liao W, Ren J, Yang H, et al. Time-restricted feeding causes irreversible metabolic disorders and gut microbiota shift in pediatric mice. *Pediatric Research*. 2019;85(4):518-26.

36. Ratiner K, Shapiro H, Goldenberg K, Elinav E. Time-limited diets and the gut microbiota in cardiometabolic disease. *Journal of diabetes*. 2022;14(6):377-93.

BÖLÜM VIII

MİKOZİS FUNGOİDES; KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYON VE GÜNCELLEME

Mycosis Fungoides; Clinicopathologic Corelation and Update

TÜLAY ZENGİNKİNET

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof.Dr Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı
ORCID: 0000-0003-3056-2074

1. Giriş

Primer kutane lenfomalar (PKL) tanı anında deri dışında tutulum olmayan deri lenfomaları olarak tanımlanır ve non-Hodking lenfomalar grubunda yer alır. Yüzde 75-80' ini kutane T hücreli lenfomalar, % 20-25 ini kutanöz B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır. Primer kutane T hücreli lenfomaların (PKTHL) yaklaşık yüzde 60' ını oluşturan Mikozis Fungoides (MF) en sık görülen PKTHL'dir. (1)

MF ilk olarak 1806 yılında Alibert tarafından tanımlanmış, 1835 yılında tümöral lezyonların mantara benzemesi nedeniyle MF olarak adlandırılmıştır. (2,3) 1870 yılında Bazin tarafından hastalığın yama, plak ve tümör evreleri tanımlanmıştır. (4)

MF'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, çevresel, immunolojik faktörlerler suçlanmaktadır. Son yıllarda hastalığın moleküler patogenezi hakkında önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

2. Sınıflama Ve Mikozis Fungoides Varyantları

PKL' ın sınıflaması 2018 yılında revize edilmiştir. Bu sınıflamaya göre MF, klasik MF ve varyantları olarak gruplandırılmıştır. Folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granulatöz gevşek deri MF'in üç varyantı olarak tanımlanmıştır. (Tablo 1) (1)

3. İmmunopatogeneze

MF'in, gelişimi ve progresyonu ile ilgili özellikle sinyal mekanizmaları ve mikroçevre bileşenleri suçlanmaktadır. (5) MF gelişiminde suçlanan malign sinyal mekanizmaları, TCR/PLC γ 1 sinyal yolağı, PKC/NF- κ B yolağı, JAK/STAT yolağı, CCR4/CCR7 sinyal yolağında görülen mutasyonları içermektedir ve pek çok yenilik bildirilmiştir. (Şekil 1) (6)

MF' de pek çok tümörde olduğu gibi neoplazi ve mikroçevre arasında bir dengeden bahsedilmektedir. Mikroçevrede etkili olan bileşenler dendritik hücreler ve myeloid kökenli süpresör hücreler, regülatör B hücreler (Breg), regülatör T hücreler (Treg), tümör ilişkili makrofajlar, tümör infiltrate eden lenfositler (TİL), NK hücreleri, eozinofiller, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücrelerden oluşmaktadır. (7)

4. Klinik Bulgular

Klasik MF daha çok orta yaşlarda, klinik olarak genellikle deride yama, plak ve tümöral lezyonlar olmak üzere 3 klinik formda görülür. En erken dönem olan yama döneminde atrofik, hafif eritemli maküller görülürken, plak döneminde bu yamaların daha infiltrate karakter aldığı gözlenir. Nadiren plak lezyonlar da tümöral evreye geçebilir.(Resim1) Genellikle hastalarda bu üç evrenini birbirini izlediği gözlemlenmektedir. Genel kabul erken MF' in yüzde 90'ından fazlasının tümör aşamasına ilerlemediği ve agresif olmayan bir seyir izlediği şeklindedir. Erken dönemde tanı konan MF hastalarının büyük bölümü tümör aşamasına ilerlemez ve deri dışı belirti göstermez. Geçmişte "Tümör d'emblee" olarak isimlendirilen ve MF' in yama ve plak dönemi izlemeden direkt tümöral lezyonlarla başlayan formu olarak bildirilen durumun, günümüzde diğer agresif kutane lenfomalar olduğu düşünülmektedir. (8)

MF lezyonları genellikle gövde, proksimal ekstremiteler gibi, " mayo bölgesi" olarak da adlandırılan, güneş görmeyen bölgelerde yerleşmektedir. Subjektif şikayet genellikle görülmez ancak nadiren kaşıntı görülebilir. Hastaların büyük kısmında yama lezyonlar hiç şikayet vermeden aylarca ve yıllarca devam edebilir. Bir kısım hastada ise yama, plak ve tümöral lezyonlar aynı anda gözlenebilir. Klasik MF nadir olarak eritrodermik formlara da ilerleyebilir. Eritrodermi geliştiğinde Sezary sendromu ile ayırıcı tanı yapılması çok önemlidir. Mukoza tutulumu nadirdir ve ileri evrede görülebilir. (9)

5. Nadir Görülen Alt tipler

MF klasik görünümünün dışında pek çok hastalığı taklit eder şekilde, farklı klinik formlarla görülebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda dermatolojinin

“büyük taklitçi”si olarak adlandırılır. (10) Büyük taklitçi MF’in çeşitli alt tipleri bildirilmiştir. Klinik, histopatolojik ve klinikopatolojik MF alt tipleri literatürde tanımlanmaktadır. (Tablo 2) (11)

6.Tanı

MF’de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Uzun süre devam eden lezyonlarda ilk alınan biyopsi nonspesifik olabilir. Hastalığın başlangıcından tanı konana kadar geçen süre birkaç ay ile uzun yıllar arasında değişmekle beraber ortalama 4-6 yıl olarak bildirilmiştir.(12) Tanısı tam olarak doğrulanamayan olgularda, literürde tanımlanan “4 puan algoritması” tanıya yardımcı olabilir. (Tablo 3) (13)

7. Histopatolojik Bulgular

MF’in klinik evrelerin histolojik özellikleri farklıdır. Yama dönem, en evre erken evre olup, yüzeysel dermiste likenoid paternde band tarzında lenfoid infiltratla karakterizedir. İnfiltrat küçük-orta çaplı kıvrıntılı özellikte olup, epitel bazalinde dizilir veya tek hücre şeklinde dağılır. Epitel içinde atipik lenfosit toplulukları (pautrier mikroabseleri) nadirdir. Dermiste kollajen liflerde artış izlenir. Plak evrede tanı daha kolaydır, epitelde akantoz, lenfoid infiltratta yama evresine göre şiddetlenme, yoğun Pautrier mikroabseleri vardır. Son evre olan tümör evre, bir progresyon evresi olup, diffüz dermal infiltrat ile karakterizedir. Epidermotropizm hafiftir veya yoktur. Pleomorfik/blastoid görünümde büyük serebriform hücreler var ve bunlar %25 den fazla ise büyük hücre transformasyonu olarak isimlendirilir. Transformé hücreler CD30 pozitif veya negatif olabilir. Bu evrede mitoz sık ve anormaldir. (14, 15)

Klasik MF dışındaki varyantlarda histopatolojide ek bulgular görülebilmektedir. Bu bulgular şu şekilde özetlenebilir.

7.1. Folikülotropik MF

Genellikle erişkinlerde görülmekle beraber çocuklar da etkilenebilir. Histolojik olarak folikül infindibulum veya infrainfindibulumda lokalize atipik lenfositler vardır. Atipik lenfositler folikül epiteline spongioz olmaksızın girer (folikülotropizm), Sıklıkla kıl folikülünde müsinoz degenerasyon (foliküler müsinozis) izlenir. Neoplastik hücreler derin yerleşimli olduğundan deri-hedefli tedavilere daha az yanıt verir ve progresyon riski yüksektir. (Resim 2) (16)

7.2.Pagetoid Retikgloz (PR)

Woringer-Kolopp olarak da isimlendirilir. PR nadir olup hem erişkin hem çocuklarda bildirilmiştir. Özellikle akral bölgelerde el ve ayakta tek lezyon olarak

izlenir. Histolojik olarak hiperkeratoz, psöriaziform hiperplazi, epidermisin tüm katlarında pagetoid paternde yayılan tek veya gruplar yapan orta-büyük çaplı serebriform morfolojide yaygın olarak CD4-, CD8+ atipik lenfoid hücreler izlenir. (17)

7.3. Granülomatöz Gevşek Deri

Klinik olarak özellikle aksilla, kasık gibi intertriginöz alanlarda kutis laksa benzeri kitlesel, sarkık, infiltrate eritemli, atrofik görünümde lezyonlar yapar. Histolojik olarak dermis ve subkutan yağ dokuya dağılan granülomatöz inflamasyon mevcuttur. Elastik lif kaybı, elastofagositoz ve emperiopolezis (lenfosit fagositozu) görülebilen diğer bulgulardır. Lenfositler sıklıkla CD4+, nadiren CD8+ fenotiptedir. (18)

8. İmmünohistokimyasal İnceleme Ve T Hücre Reseptör Klonalitesi (TCR)

MF' in histopatolojik değerlendirmelerinde CD2, CD3, CD5, CD7 T hücre alt tip belirteçleri olup, CD4 ile CD8 ile beraber ilk tercih edilen antikorlardır. Matür T hücre belirteçlerinin kaybı, neoplazi lehine olup en sık CD7'de izlenir. CD30 ekspresyonu, transformasyonun mutlak göstergesi olmayıp ileri evre hastalarda artar ve kötü gidişin bağımsız prediktif faktörüdür. (19) TCR klonalitesi özellikle arada kalın vakalarda çok yardımcı olup, tek başına MF tanısında yardımcı değildir. (20)

9. Tedavi

MF tedavisinde amaç hastalığın ilerlemesini durdurmak, aktif hastalığı en aza indirmek, remisyon ve sağ kalım süresini uzatmaktır. Ancak tam kür yoktur. Tedavi seçenekleri hastanın yaşı, immün durumu, komorbiteler, progresyon hızı ve tedavi toleransı gibi faktörlere bağlı olmakla beraber, en önemli faktör hastalığın evresidir. Hastalığın evrelendirmesi deri, kan, lenf nodu ve visseral organ tutulumuna göre değişmektedir. MF hastalarında evreleme TNMB istemine göre yapılmaktadır. Evre 1a -2a erken evre MF ve evre2b-4b hastaları ileri evre MF olarak nitelendirilmektedir. (21)

Erken evre MF'de deriyi hedefleyen tedaviler (topikal kortikosteroidler, topikal nitrojen mustard, topikal carmustin, imiquimod, topikal tazarotene, beksarotene vb.), fototerapi (PUVA, darbant UVB, UVA-1) ve radyoterapi ön plana çıkarken, ileri evrede kemoterapi, radyoterapi, biyolojik tedaviler ve kemik iliği transplantasyonları gündeme gelmektedir. (22)

10.Sonuç

MF kutane lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur ve yavaş progresyonla karakterizedir. Subjektif şikayet vermemesi nedeni ile tanı çoğu hastada gecikmektedir. Özellikle güneş görmeyen alanlarda, dirençli lezyonlarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tanı histopatolojik olarak doğrulanmalı, tanı konamayan durumlarda mükerrer biyopsilerden kaçınılmamalı ve hastaların takipleri belli aralıklarla yapılmalıdır. MF klinikopatolojik ortak dilin en gerekli olduğu hastalıklardan biridir ve dermatoloji, patoloji, hematoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi gibi bölümlerin gerek tanı ve gerek takip aşamasında multidisipliner yaklaşımlarına ihtiyaç duyulduğu hastalıklardan biridir

Kaynakça

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W. ve ark. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
2. Farber EM, Schneidman HM, Llerena J. The natural history of mycosis fungoides. *Calif Med*. 1957;87(4):225-30
3. Willemze R. Cutaneous T cell lymphoma. Bologna J, Schaffer JV editör(ler.) *Dermatology*. 4th ed , ABD, Elsevier: 2018:2127-2147
4. Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol*. 2006;33 Suppl(1):18-26.
5. Quaglino P, Fava P, Pileri A, Grandi V. ve ark. Phenotypical Markers, Molecular Mutations, and Immune Microenvironment as Targets for New Treatments in Patients with Mycosis Fungoides and/or Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2021;141(3):484-495.
6. García-Díaz N, Piris MÁ, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. *Cancers* 2021;13(8):1931
7. Pileri A, Guglielmo A, Grandi V. ve ark. The Microenvironment's role in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: From progression to therapeutic Implications. *Cells*. 2021;10(10):2780.
8. Falay GT., Zindancı İ. Mikoziş Gungoies'in Klinik Özellikleri. Karadağ AS, Türsen E, editör(ler).Güncel Mikoziş Fungoides. 1st ed. Ankara. Akademisyen Kitabevi, 2023:29-40
9. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, ve arkl. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-510.

10. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(6):914-8.

11. Gonzales MH, Ruitz AMM, Requena L. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides *Actas Dermasifiliogr* 2017;108(3):192-208

12. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):857-66.

13. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci, ve ark. International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1053-63.

14. Zemheri IE. Mikozis fungoides. Kabukçuoğlu F, editör. *Dermatopatoloji.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021:29-38

15. Çalım GB, Zemheri IE. Mikozis Fungoides İmmünopatolojisi. Karadağ AS, Türsen E, editör(ler). *Güncel Mikozis Fungoides.* 1st ed. Ankara. Akademisyen Kitabevi, 2023:49-64

16. Hodak E, Amitay-Laish I, ve ark. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):347-55.

17. Larson K, Wick MR. Pagetoid Reticulosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Dermatopathology .* 2016;4;3(1):8-12.

18. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, ve ark. Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609-17

19. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1860-8.

20. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):782-90

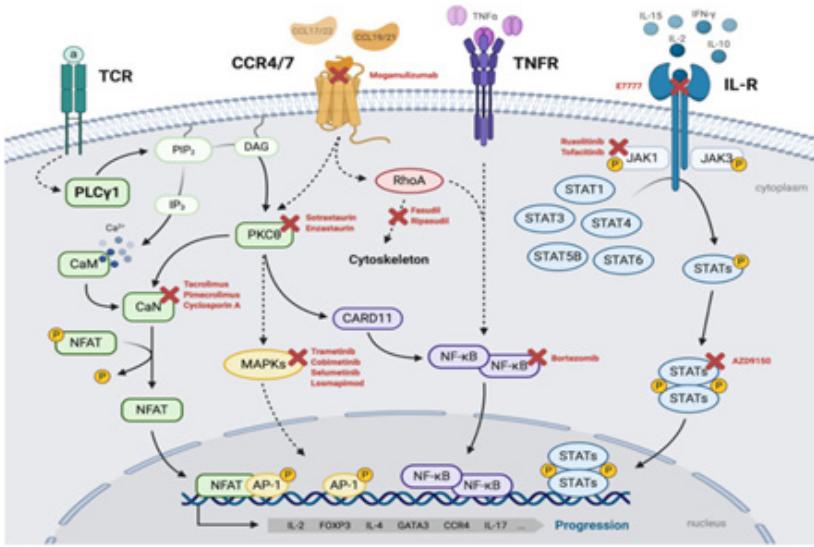
21. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, ve ark. ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the

cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713-22..

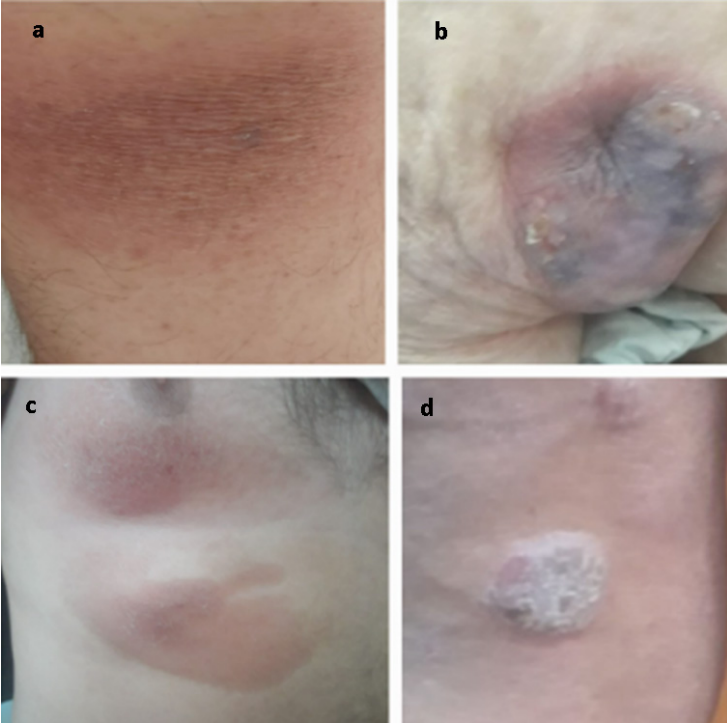
22. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):103-120

Tablo 1. Kutane Lenfoma Sınıflaması (1)

Kutane T Hücreli ve NK Hücreli Lenfomalar
Mikozis Fungoides
Mikozis Fungoides Varyantları ve Subtipleri
Folikülotropik MF
Pagetoid Retikülozis
Granülomatöz Gevşek Deri
Sezary Sendromu
Adult T Hücreli Lösemi/Lenfoma
Primer Kutane CD30 Lenfoproliferatif Hastalıklar
Primer Kutane Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
Lenfomatoid Papülozis
Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma
Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip
Primer Kutane Periferik T Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan
Primer Kutanöz Agresif Epidermotropik CD8 ⁺ T Hücreli Lenfoma,
Provizyonel
Kutanöz Gama/Delta T Hücreli Lenfoma (Provizyonel)
Primer Kutanöz CD4 ⁺ Küçük/Orta Hücreli Pleomorfik T Hücreli
Lenfoma (Provizyonel)
Primer Kutanöz akrakal CD8 ⁺ T Hücreli Lenfoma, (Provisional)
Kutanöz B Hücreli Lenfomalar
Primer Kutanöz Marjinal Zone Lenfoma
Primer Kutanöz Folikül Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi
EBV+ Mukokutanöz Ülser
İntravasküler Büyük Hücreli Lenfoma



Şekil 2: MF Gelişiminde Suçlanan Malign Sinyal Mekanizmaları. (6)



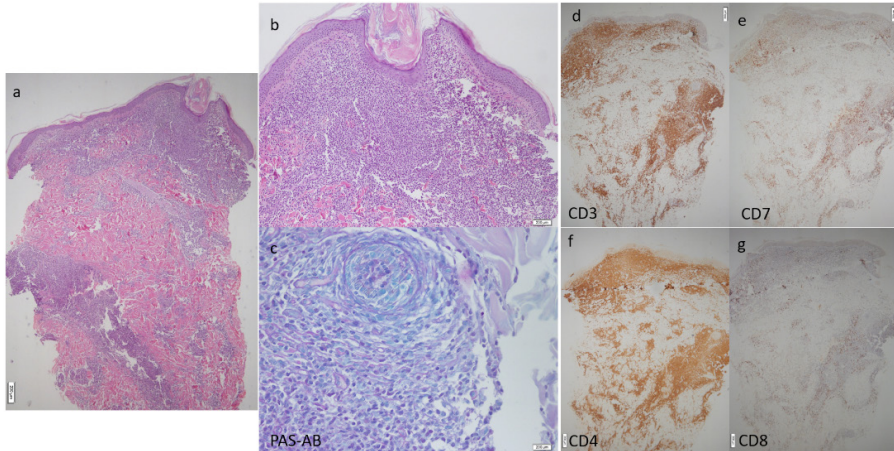
Resim 1: a: Atrofik Lezyon İle Yama Dönem MF. b, c: İnfiltrate Lezyonları İle Plak Dönem MF, d: Tümoröl Dönem MF

Tablo 2: Mikozis Fungoides'in Klinik, Klinikopatolojik ve Histopatolojik Varyantları(11)

KLİNİK VARYANT	KLİNİKOPATOLOJİK VARYANT	HİSTOPATOLOJİK VARYANT
Klinik farklı , histopatoloji klasik MF'e benzer	Klinik ve histopatoloji klasik MF'den farklı	Klinik klasik MF'e benzer, Histopatoloji farklı
Hipopigmente Eritrodermik İhtiyoziform Palmoplantar Papillomatöz Papüler Soliter/unilezyonel İnvisible MF	Folikülotropik Eruptif infundibuler kistik Siringotropik Granümatöz gevşek deri Pagetoid retiküloz Poikilodermik Büllöz MF/Dizhidrotik Anetodermik Hiperpigmente Purpurik Püstüler Verrüköz/Hiperkeratozik PLK benzeri	Granümatöz İnterstisyel Büyük hücre transforme

Tablo 3: Erken Evre MF’de ‘‘4 Puan Algoritması’’. Toplam 4 Puan MF Tanısı Koydurur (13)

Kriter	Majör (2 Puan)	Minör (1 Puan)
Klinik Ana Kriter: Persistan/Progressif Yama veya İnce Plaklar + 1.Güneş Görmeyen Bölge 2.Şekil ve Büyüklük Farkı 3.Poikiloderma	Ana Kriter + Herhangi İkisi (2 Puan)	Ana Kriter + Herhangi Biri (1 Puan)
Ana Kriter Histopatoloji Yüzeyel Lenfoist İnfiltrasyonu + 1.Epidermotropizm 2. Atipi	Ana Kriter + Herhangi İki Bulgu (2 Puan)	Ana Kriter + Herhangi Biri (1 Puan)
Moleküler Biyoloji 1.Klonal PCR gen rearranjmanı İmmünopatoloji 1.CD2,3,5 <%50 2. CD7<%10 3.Epidermal-Dermal Diskordans	-- --	Varsa Herhangi Biri 1 Puan



Resim2: Foliküler MF a,b: Kıl Folikülünü İnfiltrate Eden Atipik Lenfositler. c: Kıl Folikül Epitelinde Mükün Birikimi. d, e: Lenfoid Hücrelerde CD3 İle Yaygın Boyanma Ve CD7 İle Boyanma Kaybı f,g: Lenfositlerde CD4 İle Yaygın Boyanma

BÖLÜM IX

AKCİĞER KANSERİNİN TANISINDA KULLANILAN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER TEKNİKLER

Histopathological and Molecular Techniques Used in the Diagnosis of Lung Cancer

ZEYNEL ABIDİN TAŞ

*(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği, Adana, Türkiye
E-mail: zeynelabidin46@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0252-8760*

1. Giriş

Akcığer kanseri, küçük hücreli karsinom (KHAK - Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) ile küçük hücreli olmayan karsinom grubu (KHDAK - Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) olmak üzere ikiye ayrılır.

Bu sınıflandırma başlangıçta tümör hücrelerinin boyutuna ve şekline dayanmaktadır.

2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Küçük hücreli karsinomlar akciğerin nöroendokrin tümörleridir ve bunların en büyük alt grubunu oluştururlar ve tüm başlangıç tanılarının yaklaşık %13-15'ini oluştururlar. (1) Bu tip tümör karakteristik morfolojik özelliklere sahiptir.

Aspirasyon sitolojisi, belirgin nükleoller olmayan ve çok dar sitoplazmik kenarlara sahip, ince dağılmış kromatin içeren küçük tümör hücrelerini gösterir. Mitoz ve apoptoz yaygındır. Karakteristik bir özellik, nükleer kalıplama olarak adlandırılan, çok hassas nükleer membranların bir sonucu olarak hücre çekirdeklerinin karşılıklı girintisidir. Ayrıca nükleer membranların yırtılması nedeniyle karakteristik kromatin çizgileri ortaya çıkar. Hücreler tek tek veya katı bir temel yapıya veya sahte rozet oluşumuna sahip hücre kompleksleri halinde

bulunur. Biyopsilerde hücrelerde sadece dar bir sitoplazma ve eksik nükleoller görülür. Ayrıca çok sayıda mitoz (en az 10/2 mm², genellikle önemli ölçüde daha fazla) ve tümör hücre çekirdeğinin >%50'si gibi çok yüksek bir Ki-67 pozitifliği vardır. Ayrıca forseps biyopsilerinde belirgin kromatin çizgileri içeren belirgin ezilme artefaktları özellikle belirgindir. (2)

Çoğu durumda KHAK tanısı rutin boyama ile kolaylıkla mümkündür. Ancak tümörün nöroendokrin kökeninin ve anlamlı derecede artmış büyüme hızının immünohistokimyasal olarak doğrulanması gerekmektedir. (3) TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1) pozitifliği yaygındır ancak zorunlu değildir. Küçük hücreli karsinomların diğer tümör oluşumlarıyla (adenokarsinom [AK], skuamöz hücreli karsinom [SHK], büyük hücreli nöroendokrin karsinom [BHNEK]) kombine edilebilmesi ve daha sonra terminolojisinde “kombine küçük hücreli karsinom” olarak anılması önemlidir. (4)

3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Akciğer kanserinde en sık görülen tümör tipi küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. Bu terim, homojen bir tümör varlığından değil, geçmişteki benzer terapötik sonuçların perspektifinden pragmatik bir bakış açısı nedeniyle ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu grup, SHK, AK kadar çeşitli tümörleri ve BHNEK, adenoskuamöz karsinom, sarkomatöz karsinom veya tükürük bezi tipi tümörler gibi daha nadir oluşumları içerir.

Bununla birlikte, KHDAK'nin tek tanısı, tümörün yalnızca aşırı kaba bir sınıflandırmasıdır. Hem prognoz hem de tahmin büyük ölçüde tümör tipine bağlıdır. Teşhis prosedürünü terapötik seçeneklere ve ihtiyaçlara uyarlamak mantıklıdır. Bu, uygun malzeme ekstraksiyonunun seçimi ile başlar. Elde edilen bireysel malzemeler, beklenen bilgiler açısından farklı anlamlara sahiptir. (5, 6)

Karsinom tipleri DSÖ 2015'e göre morfolojik olarak bölünmüştür. (2, 4) KHDAK'nin en yaygın iki türü skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve AK'dir, bunu BHNEK ve nadir tümör varlıkları takip eder.

3.1. Skuamöz hücreli karsinom (SHK)

SHK, keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüler içeren veya immünohistokimyasal olarak saptanabilen skuamöz epitel farklılaşması ile morfolojik olarak farklılaşmamış malign bir epitelyal tümör olarak tanımlanır. Bu nedenle, tipik morfolojinin yokluğunda, bir

Antikor p63 veya p40 kullanılarak, muhtemelen ayrıca sitokeratin CK5/6 kullanılarak immünohistokimyasal doğrulama gereklidir. Tahmin edici moleküler belirteçler henüz SHK'de oluşturulmamıştır. (7)

3.2. Adenokarsinom (AK)

Tanım gereği AK, glandüler farklılaşma, mukus üretimi veya pnömositlerin immünohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyonu ile birlikte malign bir epitelyal tümördür. Bu nedenle AK tanısı net bez farklılaşması veya intrasitoplazmik PAS pozitif damlacıklarla (periyodik asit-Schiff reaksiyonu) mukus üretimi varlığında yapılmalıdır. Solid tümörler için TTF-1 (muhtemelen CK7, napsin) ile immünohistokimyasal tanı gereklidir. (8) TTF-1 ile tanı, hem ekstrapulmoner tümörlerin metastazlarını dışlamak için hem de klinik önemi nedeniyle rutin olarak yapılmalıdır. (9)

Tam tanı aynı zamanda genel tümörün karşılık gelen alt tipi hakkında da bilgi içerir; yani tümörün hangi oranda asiner, papiller, mikropapiller veya katı şekilde büyüdüğü. Lepidik yayılma paterni önceki bronşiolalveoler tipe karşılık gelir ve in situ karsinom olarak kabul edilir. Başka bir yere bir yayılma, uygun işlemlerle engellenmelidir. Ağırlıklı olarak lepidik büyüme ile birlikte fokal invazyon ($\leq 5\text{mm}$) varsa, bu “minimal invaziv” olarak sınıflandırılmalıdır. Lepidik kenarlı AK için genişliğinin belirtilmesi gerekir. İnvaziv kısmın boyutu TNM sınıflandırması için çok önemlidir. (10)

Morfolojik ve immünohistokimyasal olarak kolorektal karsinom gibi davranan (TTF-1 ve CK7/napsin için negatif, CK20 ve CD-X2 için pozitif) invaziv müsinöz AK gibi geleneksel AK'nin çeşitli varyantları vardır. (9) Bu gibi durumlarda kolorektal karsinom metastazı klinik olarak dışlanmalıdır.

4. Küçük hücreli olmayan nöroendokrin tümörler

Küçük hücreli olmayan nöroendokrin tümörler, top benzeri büyüme, rozet oluşumu, atipi içermeyen yuvarlak çekirdekler ve tipik olarak çok az ($< 2/2\text{mm}^2$) ve az sayıda ($< 10/2\text{mm}^2$) mitoz içeren karakteristik morfolojiye sahip tipik ve atipik karsinoidleri içerir. Bu tümörler prognoz ve tedavi açısından akciğerin diğer nöroendokrin tümörlerinden (SHK ve BHNEK) temel olarak farklılık gösterir. (11)

BHNEK, nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonu ve tümör hücrelerinin psödorozetler ve çelenk benzeri büyümesi ile bir “nöroendokrin morfolojisi” ile tanımlanır. Tanı için en az bir güçlü veya 2 zayıf eksprese edilmiş belirteç içeren immünohistokimya (IHC) gereklidir; mitotik frekans ve proliferasyon

fraksiyonu da faydalıdır (DD atipik karsinoid). BHNEK sıklıkla SHK veya AK bileşenleriyle kombine bir tümör olarak da ortaya çıkar. (11)

5. Adenoskuamöz karsinom ve nadir tümörler

Bu varlık, her tümör tipinin en az %10'unun mevcut olduğu AK ve SHK morfolojisinin bir arada bulunmasıyla tanımlanır. Moleküler özellik her iki varlığın birleşimine karşılık gelir. KHDAK'nin diğer nadir türleri tükürük bezi tipi tümörler, pleomorfik karsinom, karsinosarkom veya pulmoner blastomadır. Bu tümörler nadirdir, bazen büyük heterojenite gösterirler ve bu nedenle yalnızca rezeksiyon örneklerinde kesin olarak teşhis edilebilirler. (12)

6. Örnek toplama ve sınıflandırma

Biyopside elde edilen numuneler tüm tümörler ve işlemler için eşit derecede uygun değildir.

6.1. Sitoloji

Sitoloji, varlığın hızlı ve ucuz morfolojik tespiti için başlı başına kanıtlanmış bir yöntemdir, ancak tümörün yapısal özellikleri (örn. lepidik büyüme) hakkındaki sorular için uygun değildir. İmmünohistokimyasal (IHK) yöntemler veya moleküler incelemeler mümkündür ancak tüm belirteçler, özellikle de kantifikasyon için belirlenmemiştir. IHK (örn. % PD-L1, programlanmış hücre ölümü ligandı-1), sitolojide referans eksikliği nedeniyle sorunlu görünmektedir. (13) Sitosantrifüjlerde ve yaymalarda moleküler genetik analiz de mümkündür. Sitolojik preparatların yorumlanması (aspirasyon, kateter, bronşioalveolar lavaj [BAL], sekresyon, fırça) deneyim ve uzmanlık gerektirir ve yalnızca sitoloji eğitimi almış uygun patologlar tarafından gerçekleştirilmelidir. (14)

6.2. Biyopsi

Biyopsi sonuçları örnekleme tekniğine bağlı olarak da değişiklik gösterir. Maksimum çapı 2 mm olan bir biyopsi, 2 cm'lik bir tümörün tümör hacminin yalnızca binde 3'ünü içerdiğinden bu şaşırtıcı değildir. SHK'da tanıyla ilgili yapılar, (korunmuş) bazal membran ve mukoza zarıdır; bunların infiltrasyonu, karsinoma in situ'yu karsinomdan ayırır. Adenokarsinomda tanıyı kolaylaştıran alveoler boşlukların oranıdır. 5 mm'ye kadar çapı olan kriyobiyopsiler yöntemin temsil edilebilirliğini artırır ve aynı zamanda daha iyi sonuçlar verir. (15)

Biyopside yalnızca lepidik bileşenler mevcut olsa bile bu, başka bir yere yayılmayı dışlamaz. Bu nedenle biyopside "lepidik karsinom" terimine izin verilmez ve rezeksiyon için kullanılır. Böyle bir durumda "lepidik büyüme

paternine sahip adenokarsinom” söz konusudur. Aynı durum sarkomatoid karsinom gibi dışlama tanıları için de geçerlidir. Burada da rezeksiyon, biyopside bulunanlar dışında başka hiçbir bileşenin bulunmadığının nihai kanıtıdır. (16)

Tipik ve tipik karsinoid arasındaki ayırıcı tanıda, biyopsinin bir yandan nekrozu içermeyeceği, diğer yandan daha yüksek oranda çoğalan bölümlerin dahil edilemeyeceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu iki varlık arasında karşılık gelen bir ayrım biyopside güvenilir bir şekilde mümkün değildir.

Ayrıca şunu da özellikle belirtmek gerekir ki, Dünya Sağlık Örgütü’ne göre biyopsiyle elde edilen materyalde tüm hastalıklara tanı konulamamaktadır. Bazı teşhisler ancak tümörün tamamı incelendikten sonra mümkündür. (17)

6.3. Endobronşiyal Ultrason (EBUS)

EBUS destekli deliklerden elde edilen malzemenin değerlendirmesinin temsiliyeti büyük ölçüde işleme bağlıdır. Burada önemli olan bronkoskopyden hemen sonra delinecek materyalin işlenmesidir, sadece çok sayıda lam üzerine yaymanın pek bir faydası yoktur. Malzemenin toplanmasından hemen sonra standartlaştırılmış numune işleme, maksimum teşhis verimini garanti eder. EBUS iğnesinden alınan doku parçalarının sitoloji ve gömülmesi kombinasyonunun burada başarılı olduğu kanıtlanmıştır. (18)

7. Tahmine Dayalı İşaretleyiciler

Histokimya ve tanısal IHK ile morfolojik sınıflandırmanın ardından, tümörün biyolojik profilinin oluşturulması, “kişiselleştirilmiş tıp” veya “hassas tıp” için temel olarak mümkündür. Kontrolsüz çoğalmaya yol açan hücre içi sinyal yollarındaki değişikliklere ilişkin genel bir bakış elde etmek için bir girişimde bulunulmuştur. Bununla birlikte, fonksiyonel hücre değişikliklerinin gözle görülür bir temsilcisi olarak morfoloji, tümördeki hangi hedeflerin terapötik açıdan umut verici olabileceği ve bu nedenle analiz edilmesi gerektiği konusunda bize kaba bir kılavuz sağlar.

Ancak hedefe yönelik tedavinin kullanımının sadece tümörün biyolojik profiline değil aynı zamanda ve her şeyden önce antite ve klinik evreye de bağlı olduğu unutulmamalıdır. Mevcut kılavuzlar bu kararın temelini oluşturabilir. (11)

7.1. Biyolojik tümör profilini karakterize etmeye yönelik yöntemler

Günümüzde mevcut olan hedefe yönelik tedavi seçeneklerine göre tümör biyolojisini yeterince karakterize etmek için farklı yöntemlerin bir kombinasyonu gereklidir.

İmmünohistokimyasal yöntemler, hem proteinlerin varlığını hem de hücre içindeki lokalizasyonlarını (örneğin nükleer veya membranöz) tespit etmek için spesifik renk etiketli antikorların bağlanmasını kullanır. Bu yöntemler, bir büyüme sinyalini tetikleyebilen veya inhibe edebilen reseptörlerin değişen ifadesinin saptanması için çok uygundur. Bunun örnekleri, hücre zarı üzerindeki kontrol noktası inhibitörünün ekspresyonu için HER2/neu'nun (insan epidermal büyüme faktörü 2) veya PD-L1'in güçlü zar bazlı boyama reaksiyonudur. (19)

Hibridizasyon teknikleri, bir boya ile etiketlenmiş spesifik nükleik asit dizilerine dayanmaktadır. Hibridizasyon sırasında böyle bir dizi, genomdaki tamamlayıcı konuma tam olarak bağlanır. Tam eşleşme nedeniyle yalnızca hücredeki aradığımız DNA'ya tam olarak karşılık gelen DNA dizileri işaretlenir. Hücredeki renkli nokta, ilgili hücre çekirdeğinde aranan DNA dizilerinin varlığını ve sayısını gösterir. Birkaç farklı renk kullanıldığında, bireysel gen lokuslarının birbirleriyle uzaysal ilişkisi de gösterilebilir. Bu, genomdaki yapısal değişikliklerin (örneğin, bir EML-4-ALK yeniden düzenlemesi) sayısal değişiklikler (örneğin, HER2/neu gibi gen amplifikasyonları) kadar tespit edilebilir olduğu anlamına gelir. (20)

PCR bazlı yöntemler, spesifik primerleri kullanarak gen bölümlerini seçer ve bunları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak amplifiye eder. Bu amplifiye edilmiş DNA'nın gen sekansı daha sonra sekanslanır. Bu yöntem, önceden belirlenen gen kesitlerindeki gen değişikliklerini (örn. mutasyonlar, delesyonlar) belirlemek için uygundur. RNA, DNA'ya dönüştürüldükten sonra bu işlem mRNA için de kullanılabilir.

PCR bazlı dizileme (Next Generation Sequencing, NGS) kullanılarak çok sayıda genin aynı anda belirlenmesi de mümkündür. Bu yaklaşım, teknolojiye hakim olanlara tek bir yaklaşımla çok sayıda genomik değişikliği paralel olarak belirleme fırsatı sunar. (21, 22)

Şu anda tümör biyolojisinin karakterizasyonunda aşağıdaki genetik değişiklikler ve özellikler ele alınmalıdır.

7.2. EGF reseptör mutasyonlarının aktive edilmesi

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) ile tedavinin ön koşulu olan epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörünün aktive edici mutasyonlarını tespit etmek için bir tarama yöntemi yoktur. (23) Aksine, aktive edici nokta mutasyonunun spesifik tespiti gereklidir. Mutasyonun tam olarak belirlenmesi (en yaygın olarak ekson 19 delesyon, L858R veya diğer nadir mutasyonlar) ve bulgularda açıkça belirtilmesi önemlidir. Farklı EGFR mutasyonları, mevcut farklı TKI'lerle tedaviye farklı yanıt oranları göstermektedir. (24)

Bilinen EGFR-TKI direnç mutasyonlarının incelenmesi de birincil tanıda önerilir, ancak tüm EGFR mutasyonlu KHDAK'lerde TKI tedavisinin başarısız olması durumunda zorunludur. Direnç mutasyonlarının belirlenmesi en yaygın T790M direnç mutasyonu ile sınırlı olmamalıdır. T790M en yaygın olanı olmasına rağmen TKI tedavisindeki tek direnç mekanizması değildir. Bu nedenle bilinen tüm direnç mutasyonlarının tanımlanması tedavi sırasında mümkün olduğu kadar erken bir zamanda araştırılmalıdır. Bu yalnızca paralel sıralama yöntemleri (PSY) kullanılarak ve invaziv olmayan yöntemlerden (sıvı biyopsi) dolaşımdaki tümör DNA'sını (ct-DNA) dahil ederek daha büyük ölçekte ve kabul edilebilir bir sürede mümkün olacaktır. (23-25)

7.3. EML4-ALK translokasyonlarının etkinleştirilmesi

EML4-ALK translokasyonuna (ekinoderm mikrotübül ile ilişkili protein benzeri anaplastik lenfoma kinaz) sahip tümörlerin oranı nispeten düşüktür; tüm KHDAK'lerin yalnızca %4'ü civarındadır. EML4-ALK ile translokasyona uğramış tümörler, bir ALK inhibitörü ile tedaviye çok iyi yanıt verir ve translokasyonun saptanması tedavinin bir ön koşuludur. (26) Bu genetik anormallik için iki tarama yöntemi vardır: EML4-ALK-IHK ve RT-PCR (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu). (27) Ancak pozitif bir immünohistokimyasal bulgunun in situ hibridizasyonla doğrulanması gerekir. RT-PCR çok daha karmaşıktır ve teknik olarak sorunsuz değildir. Bununla birlikte, son çalışmalara göre öngörücü öneme sahip olması muhtemel olan farklı rekombinasyon varyantlarının kesin olarak karakterize edilebilmesi avantajını sunmaktadır. (26, 27)

Burada da sıklıkla ilk 12 ayda direnç gelişimi gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle aynı durum, yukarıda EGFR direnç mutasyonları altında açıklanan direnç mekanizmalarının gözlemlenmesi için de geçerlidir. (28)

7.4. ROS-1 translokasyonlarının etkinleştirilmesi

EML4-ALK translokasyonunda olduğu gibi, ROS-1 translokasyonunun saptanması krizotinib tedavisi için bir ön koşuldur. Füzyon varyantlarının NGS tabanlı tespiti, FISH'e güvenilir bir alternatif sunar. (29)

7.5. Daha fazla genetik sapma

Bazıları çok nadir olsa veya (henüz) KHDAK için onaylanmamış olsa bile, çok sayıda genetik anormallik için etkili tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar, proto-onkogen BRAF-V600E (B-Raf) ve reseptör tirozin kinazları RET ve HER2/neu'nun mutasyonlarını, reseptör tirozin kinazları HER2/neu ve

MET'in aşırı ekspresyonunu ve ayrıca RET ve NTRK (Nörotrofik tirozin kinaz reseptörü) genlerindeki füzyonları içerir. (30, 31)

8. İmmün-Kontrol Noktası İnhibitörleri/PD-L1-Durumu

Programlanmış ölüm ligand 1 reseptörü (PD-L1), kontrol noktası inhibitörleriyle immünoterapide kullanıma yönelik bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir. IHK şu anda PDL1 reseptör durumunu tespit etmek için mevcut olan tek yöntemdir. Ancak tedavi endikasyonunun sınır değerleri hala tartışmalıdır. Kayıt çalışmaları farklı antikorlarla yürütüldüğünden birincil antikor seçimi kritik öneme sahiptir. (32)

9. Tanısal testlerde daha yeni yöntemler

Son yıllarda teşhis prosedürlerinin yelpazesi, sıvı biyopsi ve paralel gen dizilimi (PGD) tekniklerini içerecek şekilde genişletildi. Tümörün doku örneği veya sitolojik örneği mevcut değilse mutasyon durumu, tam kandan veya diğer vücut sıvılarından dolaşımdaki tümör DNA'sı (ct-DNA) kullanılarak da belirlenebilir. Bu özellikle TKI tedavisi altında EGFR sürücü mutasyonları olan KHDAK hastalarının takibi için geçerlidir. EGFR statüsündeki uyum %90'a kadar çıkmaktadır. (33) Sıvı biyopsiden EGFR durumunu belirlemenin güvenilirliği artık ilk EGFR-TKI onayının uzatılmasına yol açmıştır. Bu yöntem, tümörün biyolojik profilini karakterize etmek için tek kaynak olarak kullanılmamalı, bunun yerine birincil tümörün dokusunun profiliyle birlikte kullanılmalıdır. (34)

PGD, tek bir belirleme sürecinin parçası olarak çok sayıda nokta mutasyonunun ve yeniden düzenleme varyantının eş zamanlı belirlenmesine olanak tanır ve bu da zaman avantajı sağlayabilir. Çünkü sıralı test yaklaşımları paralel bir yaklaşımla değiştirilebilir. Ayrıca doku daha sonra yapılacak incelemeler için saklanır. Ancak yakın gelecekte PGT tekniklerinin tanısal testlerin zorunlu bir parçası haline geleceği varsayılabilir. Sıvı biyopsi ve paralel sıralamanın tamamlayıcı olduğu ancak geleneksel morfolojik teşhisin yerini almadığı unutulmamalıdır.

10. Sonuç

Akciğer kanseri tanısında tümör tipinin ve tümörün biyolojik profilinin doku bazlı belirlenmesi merkezi bir rol oynar. Biyopsi yoluyla alınan örnekler çoğu zaman tümörün tamamını temsil etmez. Temeli DSÖ'ye göre yapılan morfolojik sınıflandırmadır. Belirli aşamalarda belirli tümör varlıkları için,

bireysel tümör biyolojisinin belirlenmesi kişiye özel tedavinin temelini oluşturur. Paralel sıralama yöntemleri gibi yeni, modern teknikler ve sıvı biyopsi gibi alternatif materyal toplama yöntemleri tanısız çerçeveyi tamamlamaktadır.

Kaynakça

1. Giesen N, Sprute R, Ruthrich M, et al. Evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: Guideline by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Cancer*. 2020;140:86-104.

2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.

3. Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, Fukui M, Hayashi T, Takamochi K. A problem with clinical T factor in the 8th TNM edition: Prognosis and EGFR mutation status of small sized lung cancers with difficulty to measure the diameter of solid component in part-solid tumor. *Lung Cancer*. 2023;184:107354.

4. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362-87.

5. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: Number 2 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144).

6. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-40.

7. Santos ES, Rodriguez E. Treatment Considerations for Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(6):457-66.

8. Court A, Laville D, Dagher S, et al. Anti-CK7/CK20 Immunohistochemistry Did Not Associate with the Metastatic Site in TTF-1-Negative Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7).

9. Liao Y, Yang F, Li X, Chen K, Wang J. The Prognostic Value of TTF-1/NKX2-1 in Lung Squamous Cell Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2023;31(6):414-20.

10. Yambayev I, Sullivan TB, Suzuki K, et al. Pulmonary Adenocarcinomas of Low Malignant Potential: Proposed Criteria to Expand the Spectrum Beyond Adenocarcinoma In Situ and Minimally Invasive Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(4):567-76.

11. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407.

12. Hlaing AM, Furusato B, Udo E, et al. Expression of phosphatase and tensin homolog and programmed cell death ligand 1 in adenosquamous carcinoma of the lung. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):2764-9.

13. De Marchi P, Leal LF, Duval da Silva V, da Silva ECA, Cordeiro de Lima VC, Reis RM. PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol.* 2021;74(11):735-40.

14. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):499-519.

15. Bernardi FDC, Bernardi MDC, Takagaki T, Siqueira SAC, Dolhnikoff M. Lung cancer biopsy: Can diagnosis be changed after immunohistochemistry when the H&E-Based morphology corresponds to a specific tumor subtype? *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e361.

16. Katsumata S, Aokage K, Miyoshi T, et al. Differences of tumor microenvironment between stage I lepidic-positive and lepidic-negative lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(4):1679-88 e2.

17. Maldonado F, Jett JR. Advances in the diagnosis of lung cancer: contribution of molecular biology to bronchoscopic diagnosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(4):315-20.

18. Zemaitis M, Musteikiene G, Miliauskas S, Pranys D, Sakalauskas R. Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Cytological Smears and Cell Blocks: A Single-Institution Experience. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(2).

19. Hsu PC, Jablons DM, Yang CT, You L. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Pathway, Yes-Associated Protein (YAP) and the Regulation of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).

20. Ko YS, Kim NY, Pyo JS. Concordance analysis between HER2 immunohistochemistry and in situ hybridization in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2018;33(1):49-54.

21. Qiu T, Zhi X, Ren S. Recent advance of next-generation sequencing in patients with lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023;1-12.
22. Pujol N, Heeke S, Bontoux C, et al. Molecular Profiling in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma: Towards a Switch to Next-Generation Sequencing Reflex Testing. *J Pers Med.* 2022;12(10).
23. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_1):i10-i9.
24. Liu CY, Lin HF, Lai WY, et al. Molecular target therapeutics of EGF-TKI and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancers. *J Chin Med Assoc.* 2022;85(4):409-13.
25. Wu R, Yuan B, Li C, Wang Z, Song Y, Liu H. A narrative review of advances in treatment and survival prognosis of HER2-positive malignant lung cancers. *J Thorac Dis.* 2021;13(6):3708-20.
26. Xia B, Nagasaka M, Zhu VW, Ou SI, Soo RA. How to select the best upfront therapy for metastatic disease? Focus on ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(6):2521-34.
27. Teixido C, Karachaliou N, Peg V, Gimenez-Capitan A, Rosell R. Concordance of IHC, FISH and RT-PCR for EML4-ALK rearrangements. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(2):70-4.
28. Drizou M, Kotteas EA, Syrigos N. Treating patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanisms of resistance and strategies to overcome it. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(6):658-66.
29. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. [ROS1-Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie.* 2015;69(8):477-82.
30. Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *Oncologist.* 2017;22(7):786-96.
31. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1403-10.
32. Koleczko S, Wolf J. [Immune checkpoint inhibitors in lung cancer]. *Internist (Berl).* 2020;61(7):676-81.
33. Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, et al. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci.* 2016;107(2):162-7.
34. Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer.* 2022;21(1):25.

