

International Journal of Contemporary Health Sciences

Uluslararası Çağdaş Sağlık Bilimleri Dergisi



Nisan 2020 Cilt:1 Sayı:1 3 Ayda Bir Yayınlanır





International Journal of Contemporary Health Sciences

Uluslararası Çağdaş Sağlık Bilimleri Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editör

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Editorial Board/ Yayın Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Pinar OZISIK, Prof Dr

Mehmet Ali ONUR, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

International Journal of Contemporary Health Sciences

Nisan 2020, Cilt: 1, Sayı: 1 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ijchs>

Bu sayımızla ULUSLARARASI MODERN SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ (INTERNATIONAL JOURNAL OF CONTEMPORARY HEALTH SCIENCES) yayın hayatına başlamış bulunuyor. Hayırlı ve uğurlu olması dileklerimizle okurlarımızı saygı ve sevgi ile selamlıyoruz.

Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi orijinal araştırma yazılarını, orijinal bilimsel makaleleri, öğretici vaka takdimlerini, güncel derleme yazılarını, aktüel kısa teknik yazıları ve editöre mektup yazılarını Türkçe veya İngilizce olarak yayımlamak, okurların beğenisine sunmak ve bilimsel/akademik faaliyetlerini Bilim Dünyasına kazandırmak için var olacaktır.

Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi (International Journal Of Contemporary Health Sciences) deneyimli bir ekip tarafından yayına hazırlanmaktadır. Dergimizin ilk hedefi Türk Dizinine girmektir. Bu hedefimize ulaşabilmek için ekip olarak tüm gayretlerimizi ortaya koyacağız. Türk Dizinine girebilmenin şartları arasında sürekli olmak, kaliteyi var etmek, tanımlanan süre zarfında diğer şartları yerine getirebilmiş olmakta bulunmaktadır. Bu aşamada okurlarımızın ilgisi, kaliteli yazıları ile dergimizi desteklemeleri ve atıf yaparak takip edildiğini ve okunur olduğunu göstermeleri çok önemlidir.

Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi (International Journal Of Contemporary Health Sciences) ikinci aşamada yurt dışı Dergi Dizinlerinde yer almayı amaçlamaktadır. Bunun için en baştan itibaren hedefini buna göre belirlemiş ve bu gaye uğruna kaliteden ödün vermeden bilimsel düzeyini koruyarak çaba harcamaktadır.

Bu sayımızda iki orijinal makale, bir vaka sunumu ve iki derleme yazısı bulunmaktadır.

1-Mustafa Altınbaş ve ark.'larının orijinal çalışması olan "Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLO) Sağ Kalıma Etkisi" adlı makale,

2-Abdülkerim Yıldız ve Murat Albayrak'ın orijinal çalışması "Mantle Hücreli Lenfoma Hastalarında Prognostik Belirteçler Ve Sağ Kalım: Tek Merkez Deneyimli" adlı makale,

3- Nazlı Karagöz Can, Dergimizde "Erkek Üreme Sistemi ve Otofaji" konusunu işlemiştir.

4- Salih Cesur ve Sami Kınıklı bize "Afetlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri" konusunu derlemiştir.

5-Berrin Günaydın ve ark.'larının hazırladığı "Yeni Bir Yaklaşım; Doğal Sezaryen: Anne ve Bebek İçin Yararları" isimli vaka sunumu takdim edilmiştir.

Her bir sayımızın dolu dolu, bilimsel düzeyi yüksek ve okurları tatmin edici olması en başta gelen amacımızdır. Hedeflerimize sizlerle birlikte ulaşacağız; yanımızda tam desteğinizle durmanız önemlidir.

Bir sonraki sayımızda buluşmak dileği ile esen kalın, sağlıklı kalın!

Saygılarımla

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞEDİTÖR



International Journal of Contemporary Health Sciences

Uluslararası Çağdaş Sağlık Bilimleri Dergisi

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FINDIK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORİJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognostik parametre olarak nötrofil, lenfosit, LDH ve NLO değerleri1 ile NLO'nun sağkalıma etkisi

The effect of neutrophil, lymphocyte, LDH and NLO on overall survival as a prognostic parameter in small cell lung cancer (SCLC)

Mustafa ALTINBAŞ, Cengiz KARAÇİN, Niğmet Pelin Çavdar YILMAZ, Betül GÜLDEN, Esra ZEYNELGİL, Gökşen İnanç İMAMOĞLU

Mantle hücreli lenfoma hastalarında prognostik belirteçler ve sağkalım analizi: Tek merkez deneyimi.....5

Analysis of prognostic markers and survival data of patients with mantle cell lymphoma: A single-center experience

Abdulkerim YILDIZ, Murat ALBAYRAK

DERLEME/ REVIEW

Erkek üreme sistemi ve otofaji.....10

Male reproductive system and autophagy

Nazlı Karagöz CAN

Afetlerde enfeksiyon kontrol önlemleri.....15

Infectious control preventions in disasters

Salih CESUR, Sami KINIKLİ

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

Yeni bir yaklaşım "Doğal Sezaryen": Anne ve bebek için yararları24

A new approach "Natural Cesarean Section": Benefits for mother and baby

Berrin GÜNAYDIN, Selin EREL, Güzde İNAN, Tuncay NAS

■ Orjinal Makale

Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognostik parametre olarak nötrofil, lenfosit, LDH ve NLO değerleri ile NLO'nun sağkalıma etkisi

The effect of neutrophil, lymphocyte, LDH and NLO on overall survival as a prognostic parameter in small cell lung cancer (SCLC)

Mustafa ALTINBAŞ*¹ , Cengiz KARAÇİN¹ , Niğmet Pelin Çavdar YILMAZ² , Betül GÜLDEN² ,
Esra ZEYNELGİL¹ , Gökşen İnanç İMAMOĞLU¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızla progrese olan ve kötü prognoza sahip bir kanserdir. Bu çalışmamızda KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyaslayarak artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin kısalmış sağ kalımla birlikte olduğunu göstermek istedik.

Gereç ve Yöntemler: KHAK tanısı olan grup (n=20) ile kanser tanısı olmayan sağlıklı grup (n=20) nötrofil, lenfosit, NLO ve LDH değerleri bazında karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 programı kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında mann-whitney u testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Gruplar arasında sağ kalım farkı log rank testi ile kıyaslandı.

Bulgular: Hastaların LDH değeri 340 (277-558), Kontrol Grubunun ise 164 (136-181) idi (p <0.001). Hastaların nötrofil değeri 5.3 (4.3-9.3) iken Kontrol Grubunun değeri 3.7 (2.9-4.5) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hastaların lenfosit değeri 1.1 (0.9-1.4) iken Kontrol Grubunda bu değer 2.4 (1.9-3.2) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hastaların NLO oranı 4.3 (3.2-9.0) ve Kontrol Grubunun 1.5 (1.1-2.0) idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO değeri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek; ortanca lenfosit değeri ise KHAK'li hastalarda belirgin olarak düşük saptandı (p<0,001). NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşılmadı; NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı, NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı (p=0,006).

Sonuç: KHAK'de artmış NLO kötü prognozla birliktedir. KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyasladığımızda, artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin azalmış sağ kalımla birlikte olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanser (KHAK); nötrofil; lenfosit; NLO; sağkalım

Sorumlu Yazar*: Mustafa Altınbaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: dr.mustafaaltinbas@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8024-2362

Gönderim: 03.04.2020 kabul: 06.04.2020

ABSTRACT

Aim: Small cell lung cancer (SCLC) is a rapidly progressing cancer with poor prognosis. In this study, we compared the laboratory results of patients with SCLC with control group and we wanted to show the relationship between the survival rates of neutrophil, LDH, NLR and lymphocytes.

Material and Methods: The groups with the diagnosis of SCLC (n = 20) were compared on the basis of neutrophil, lymphocyte, NLR and LDH values. IBM SPSS 20 program was used for statistical analysis. Mann-whitney u test was used to compare parametrical data between independent groups. Kaplan-Meier test was used for survival analysis. Survival difference between groups was compared with log rank test.

Results: The LDH value of the patients was 340 (277-558) and the control group was 164 (136-181) (p <0.001).The neutrophil value of the patients was 5.3 (4.3-9.3) and the value of the control group was 3.7 (2.9-4.5) and the difference was statistically significant (p <0.001).The lymphocyte value of the patients was 1.1 (0.9-1.4) and this value was 2.4 (1.9-3.2) in the control group and it was statistically significant (p <0.001).The NLR of the patients was 4.3 (3.2-9.0) and the control group was 1.5 (1.1-2.0); this difference was statistically significant (p <0.001).The median LDH, neutrophil and NLL values of patients with SCLC were significantly higher than the control group; The median lymphocyte count was significantly lower in patients with SCLC (p <0.001). The median overall survival of patients with NLR 5.6 was not reached yet; The median overall survival of patients with NLR 5.6 and above was 6 months. The overall survival of patients with NLR 5.6 was significantly higher than patients with NLR 5.6 and above (p = 0.006).

Conclusion: Increased NLO in Small cell lung cancer (SCLC) is associated with poor prognosis. When we compared the values of patients with SCLC with Control Group, we showed that decreased lymphocyte value with decreased neutrophil, LDH and NLR was associated with decreased survival.

Keywords: SCLC; neutrophil; lymphocyte; NLO; survival

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %15'inden sorumludur ve çok agresif seyredir. Tedavisiz medyan sağ kalımı 2-4 ay civarındadır. Tedavi altında bu oran erken evrelerde 24 ay, ileri evrelerde 12 ay civarındadır. KHAK sistemik tedaviye iyi cevap verir, fakat erken nüks eder ve hızlı direnç gelişir; dolayısıyla prognozu kötüdür. [1]

Tümör mikroçevresindeki inflamasyon, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve hayatta kalma süresini, angiogenez ve metastaz oluşumunu etkilerken, anti-kanser tedavilere yanıtı değiştirir. Nötrofil-lenfosit oranı yüksekliği, inflamasyonla alakalı bir parametre olup immünojen tümör varlığını belirler. [2]

Kanser hastalarında yüksek nötrofil-lenfosit oranının yanı sıra yüksek LDH düzeyinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.[3]

Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen orandır. Hemogram değerlerinden elde edilmesi ve basit bir bölme işlemi ile oranın bulunması nedeniyle kolay bir yöntemdir. [4]

Biz bu çalışmada KHAK olan vakalarda nötrofil, lenfosit ve LDH değerleri ile N/L oranını KHAK'li olmayan hospitalize hastalar ile karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Küçük hücreli akciğer kanser hastalığı (KHAK) tanısı olan grup (n=20) ile kanser tanısı olmayan ve hastanede başka nedenlerle yatan grup (n=20) nötrofil, lenfosit, NLO ve LDH değerleri bazında karşılaştırıldı. Tüm hastalardan imzalı aydınlatılmış onam belgesi ve çalışma için yerel etik kurul kararı alındı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve IQR olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Sağ kalım analizinde kaplan-meier yaşam analizi kullanıldı. NLO'nun sağ kalımı öngörmede kullanılabilecek kesim değerinin saptanması için ROC analizi yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından belirgin bir fark izlenmedi (p sırası ile 0,070 / 0,091).

Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO

değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek; ortanca lenfosit değeri ise belirgin olarak düşük saptandı (Şekil 1).

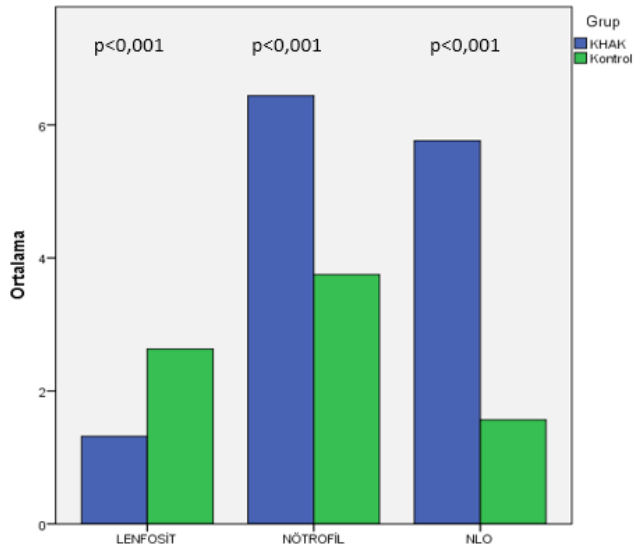
NLO'nun sağ kalımı öngörmede kullanılabilecek kesim değerinin (cut-off) saptanması için ROC analizi yapıldı (Şekil 2 ve Tablo 3).

Hastalar NLO değerlerine göre gruplandırıldığında NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşamazken NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı (p=0,006) (Şekil 3)

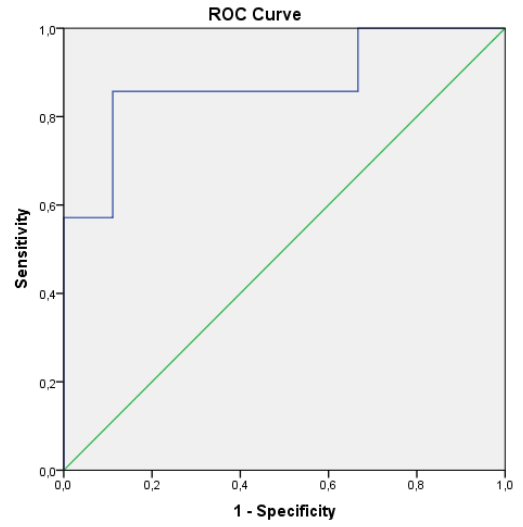
	KHAK	Kontrol	p
Yaş, yıl (ss)	63±7,9	58±11,9	0,070
Cinsiyet			0,091
Erkek, n (%)	18 (90)	14 (70)	
Kadın, n (%)	2 (10)	6 (30)	

	KHAK	Kontrol	p
LDH, (IQR %25-75)	340 (277-558)	164 (136-181)	<0,001
Nötrofil, (IQR %25-75)	5,3 (4,3-9,3)	3,7 (2,9-4,5)	<0,001
Lenfosit, (IQR %25-75)	1,1 (0,9-1,4)	2,4 (1,9-3,2)	<0,001
NLO, (IQR %25-75)	4,3 (3,2-9,0)	1,5 (1,1-2,0)	<0,001

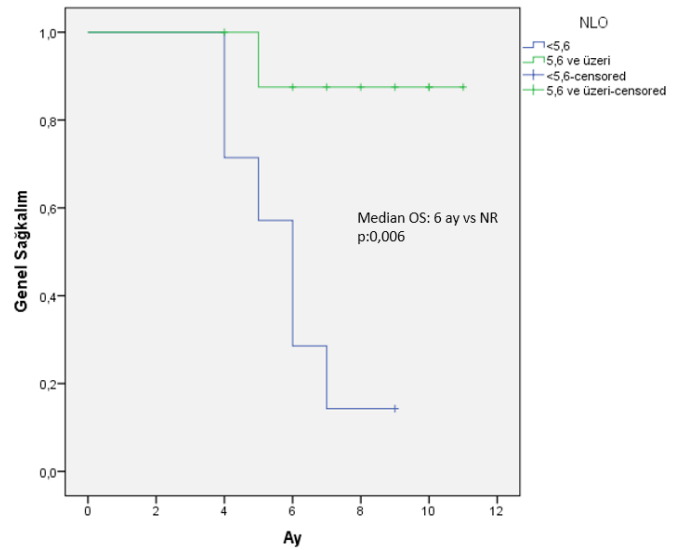
Cut-off	AUC	Alt Limit	Üst Limit	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p
5,6	0,873	0,680	0,998	85	88	0,013



Şekil 1: Gruplara Göre Nötrofil, Lenfosit ve NLO Kıyaslaması



Şekil 2: NLO'nun genel sağ kalıma etkisi açısından yapılan ROC eğrisi



Şekil 3: NLO gruplarının Genel Sağkalım Açısından Karşılaştırıldığı Kaplan-Meier Grafiği

Tartışma

Kanser hastalarının prognozunun belirlenmesi, başarılı tedavi seçimi ve hasta takibi açısından önemlidir. Prognostik verilerin basit elde edilmesi, kolay ölçülebilir olması ve referans değerlerle kıyaslanabilmesi büyük önem arz eder. NLO, erişkin hasta yaş aralığı olan 20-70 yaş arasında 2.11-2.96 aralığında bulunmuştur (standart sapma, 0.98-3.26) [4].

Farklı kanserlerde NLO, sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve önemli bir prognoz göstergesidir [3,5-7].

Akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda da NLO'nun hastalığın prognozunu gösterdiği belirlenmiştir [8,9].

KHAK'de sağ kalım üzerinde belirleyici etkisi olan parametreler tümör evresi, cinsiyet, yaş, kilo kaybı, tedavi öncesi LDH ve ALP yüksekliğidir.[10].

Hastada oluşan inflamasyonun, bazı tümörlerin gelişimi ve ilerlemesinde önemli olduğu bulunmuştur. İnflamasyon öteyandan tümör anojenezinde, metastaz oluşumunda da rol almaktadır. Tümör etrafında ortaya çıkan inflamasyonda nötrofiller, lenfositler (T ve B-lenfositler), trombositler görülür ve tümör immunolojisinde bunun önemi olduğu artık bilinmektedir [11].

Kanser hastalarında, kanser hücrelerinin salgıladığı sitokinler nötrofil ve trombosit artışına neden olmaktadır ve bunun neticesinde gelişen nötrofil, lenfopeni, trombositoz kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. NLO arttıkça sağkalım ve hastalısız sağkalım azalmakta ve bu negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır [9,12-14].

Bizim Çalışmamızda KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ortanca lenfosit değeri ise belirgin olarak düşük saptandı.

Hastalarımızın LDH değeri 340 (277-558), Kontrol Grubunun ise 164 (136-181) idi ve p değeri <0.001 ile anlamlı bulundu.

Hastalarımızın nötrofil değeri 5.3 (4.3-9.3) iken Kontrol Grubunun değeri 3.7 (2.9-4.5) idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hastalarımızın lenfosit değeri 1.1 (0.9-1.4) idi, Kontrol Grubunda bu değer 2.4 (1.9-3.2) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hastalarımızın NLO oranı 4.3 (3.2-9.0) ve Kontrol Grubunun 1.5 (1.1-2.0) idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

KHAK'de yaptığımız bu çalışmada Cut-off değerini 5.6 olarak aldık. Hastalar NLO değerlerine göre gruplandırıldığında NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşamazken NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı.

Sonuç

KHAK'de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış nötrofil, LDH ve NLO bulundu. KHAK' de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük lenfosit değeri saptandı. KHAK'de artmış LDH, nötrofil ve NLO değeri ile azalmış lenfosit değeri kötü prognozla birliktedir. KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyaslandığında artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin kısalım sağ kalımla birlikte olduğunu gösterdik.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Bu çalışma Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Er Ö, Karaca H. Küçük hücreli akciğer kanser. İçinde: Altınbaş M (ed). Kanser. DNT Ortadoğu Yayıncılık, Ankara 2016; 403-13.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010; 140: 883-99.
3. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012; 48: 202-8.
4. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN ve ark. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2015; 57: 414-8.
5. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F et al. Elevated preoperative neutrophil: Lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. Ann Surg Oncol 2011; 18: 3362-9.
6. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Surg Oncol 2008; 97: 513-8.
7. Demirci SN, Erdem GU. Metastatik Pankreas Kanseri Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognostik Önemi. Kocaeli Medical J 2017; 8: 65-70.
8. Zhao QT, Yang Y, Xu S et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7,054 patients. OncoTargets and therapy 2015; 8: 2731-8.
9. Dirican N, Anar C, Atalay Ş ve ark. Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri. Cukurova Med J 2016; 41: 333-41.
10. Bremnes RM, Sundstrom S, Aesebo U et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer 2003; 39:303-13.
11. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011; 331: 1565-70.
12. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of preoperative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. Surg Oncol 2014; 23: 31-9
13. Serkan Uysal. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ve Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLO) Rezeksiyon Uygulanan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Mortalite ve Morbiditeye Etkisi (Uzmanlık Tezi). Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıza Doğan. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2014, ANKARA.
14. Serilmez M, Soydinç HO, Çamlıca, ve ark. Akciğer kanserinde hematolojik parametreler. Türk Onkoloji Dergisi 2010; 25: 87-92.

■ Orjinal Makale

Mantle hücreli lenfoma hastalarında prognostik belirteçler ve sağkalım analizi: Tek merkez deneyimi

Analysis of prognostic markers and survival data of patients with mantle cell lymphoma: A single-center experience

Abdulkerim YILDIZ* , Murat ALBAYRAK 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran mantle hücreli lenfoma (MHL) hastalarının hastalık özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Merkezimizde 2010-2017 yılları arasında yeni tanısı konulan MHL hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik ve hastalık verileri incelenerek hastalık özellikleri ve tedaviye yanıt oranları analiz edildi. Sağkalım analizleri yapılarak sağkalımı etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Toplam 19 MHL tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 10'u (%52.6) erkek, 9'u (%47.4) kadın ve ortalama yaş 65.47 ± 10.72 (yıl) idi. Medyan takip süresi 29.4 [2.5-84.0] ay idi. 1. basamak kemoterapiye 8 hasta (%42.1) tam yanıt (TY1) ve 5 hasta (%26.3) kısmi yanıt (KY) verirken, 6 hasta (%31.5) ise yanıtız kabul edildi. Genel sağkalım (OS) 44.2 [5.9-82.5] ay olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin ve birinci basamak kemoterapiye TY1 elde etme durumunun sağkalım sürelerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (Odds Ratio (OR):1.007, %95CI:1.002-1.013; p=0.011 vs OR:0.990, %95CI:0.000-0.312; p=0.009).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; tanı anında yüksek LDH düzeylerinin ve ilk sıra tedaviye yetersiz yanıtın sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu göstermektedir. Bu özelliklere sahip hastalar daha yakın takip edilmeli ve tedavi rejimleri daha yoğun ve yeni ajanlar eklenerek bireyselleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma; mantle; yanıt; sağkalım

Sorumlu Yazar*: Abdulkerim Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: akerim@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-9596-4042

Gönderim: 11.01.2020 kabul: 06.04.2020

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to share our experience about long-term outcome of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who admitted to our center by analysing the disease characteristics, response to treatment and survival data.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on newly-diagnosed MCL patients who admitted at our centre between 2010 and 2017. Demographic and disease characteristics and response to treatment data were analyzed. Survival analysis was performed to determine the factors affecting survival.

Results: A total of 19 MCL patients were included in the study. 10 (52.6%) of the patients were male and 9 (47.4%) were female and the mean age was 65.47 ± 10.72 (years). The median follow-up duration was 29.4 [2.5-84.0] months. While 8 patients (42.1%) had complete response (CR1) and 5 patients (26.3%) had partial response (PR), 6 patients (31.5%) were accepted as unresponsive to first line chemotherapy. Overall survival (OS) was 44.2 [5.9-282.5] months. Lactate dehydrogenase (LDH) level at the time of diagnosis and the achievement of CR1 were demonstrated to have significant effect on survival (Odds Ratio (OR): 1.007, 95%CI: 1.002-1.013; $p=0.011$ vs OR: 0.990, 95%CI: 0.000-0.312; $p=0.009$).

Conclusion: The results of this study demonstrated that higher LDH levels at the time of diagnosis and insufficient response to first-line treatment have negative effect on survival. Patients with those should be monitored more closely and their treatment regimens should be more intensive and individualized by adding new agents.

Keywords: lymphoma; mantle; response; survival

Giriş

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), tüm Non-Hodgkin Lenfomaların (NHL) %3-6'sını oluşturan nadir görülen ancak agresif seyirli B hücre kaynaklı lenfoma alttipidir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Ortalama tanı yaşı 60 yaş civarındır.[1-4] MHL hastalarında tipik olarak t(11;14)(q13;q32) kromozomal translokasyonu mevcuttur ve bu translokasyon siklin D1 aşırı ekspresyonuna neden olarak hücre döngüsünün düzensiz ilerlemesine ve agresif lenfomajenezise yol açar.[2, 5]

MHL hastaları tipik olarak yaygın lenfadenopati ile başvururlar ve tanı anında sıklıkla evre III veya IV ileri hastalığa sahiptirler. [3, 4] İştahsızlık ve kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, karın ağrısı veya şişkinlik gibi sistemik semptomlar sıklıkla bildirilmektedir. Gastrointestinal tutulum (mide-barsak) MHL hastalarının %90'ında, kemik iliği tutulumu ise yaklaşık % 50'sinde görülmektedir.[1]

MHL genellikle agresif seyreden, tedaviye cevap veren ancak izlemede sık nüks görülen bir lenfomadır.[2] Kötü prognostik özelliklere sahip hastalar daha yakın takip edilmeli ve tedavilerinde daha yoğun rejimler kullanılmalıdır. Bu yüzden tanı anından itibaren hangi hastaların prognozunun kötü olacağını tahmin etmek önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada, merkezimizde MHL tanısı alan hastaların hastalık özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek prognostik belirteçler bulmayı ve uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2010- Ocak 2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine başvuran ve MHL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların verileri Nisan 2019'dan itibaren geriye dönük olarak incelendi. İncelenen tüm hastalar için demografik bilgiler, tanı tarihi, tedavi rejimi, tedavi yanıtı ve takip süreleri kaydedildi. Bu veriler kullanılarak tedavi rejimleri, tedaviye yanıt oranları ve toplam sağkalım (OS) verileri analiz edildi. Hastaların tanı anındaki demografik ve hastalık özelliklerinin, hematolojik parametrelerden hemoglobin (Hb) düzeyi, platelet (plt) sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (Neut) sayısı, lenfosit (lymp) sayısının, biyokimyasal parametrelerden ferritin düzeyleri, Laktat dehidrogenaz (LDH) ve Beta-2-mikroglubulin (B2MG) düzeylerinin, OS üzerine etkileri analiz edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. OS; tanı anından ölüme veya son vizite kadar hesaplandı. Sağkalımı etkileyen faktörler cox-regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

Bu çalışmada yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya



karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin standart bir bakım/eylem belgesi olan hasta kayıtları, tüm hastaların hastaneye yatış anında ve kemoterapi öncesinde ve diğer ilgili tanı/terapötik işlemler için standartlara göre bilgilendirilmiş onam verdiği doğrulamıştır.

Bulgular

9 yıllık inceleme süresi boyunca 19 MHL tanısı alan hastadan 10'u (%52.6) erkek ve 9'u (%47.4) kadın idi. Ortalama yaş 65.47 ± 10.72 (yıl) idi. Hastaların demografik verileri, hastalık özellikleri, tedavi rejimleri ve yanıtları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak 15 hasta (%78.9) CHOP-RCHOP bazlı rejim, 2 hasta (%10.5) alterne (RCHOP/RDHAP) ve 2 hasta (%10.5) RCHVAD protokolü almıştır. 1. basamak kemoterapiye 8 hasta (%42.1) tam yanıt (TY1) ve 5 hasta (%26.3) kısmi yanıt (KY) verirken, 6 hasta (%31.5) ise yanıtız kabul edilmiştir. KY ve yanıtız olan hastalara farklı tedavi rejimleri uygulanmıştır. Merkezimizde Temmuz 2015 tarihinden itibaren Otolog Kök hücre nakli (OKHN) yapılmaktadır. Bu tarihten itibaren toplam 4 hastaya TY1 halinde iken konsolidasyon amacı ile OKHN yapılmıştır. OKHN yapılan hastalardan birinde kök hücre infüzyonu esnasında nöbet ve sonrasında solunum arresti gelişmiş ve hasta izlemde 22 gün sonra kaybedilmiştir. OKHN yapılan diğer bir hastada ise nakil sonrası izlemde TY1 halinde iken 2 yıl sonra akciğer adenokanser gelişmiş ve kanser tanısı konulduktan 7 ay sonra eksitus olmuştur. Diğer 2 hastadan bir tanesi halen idame rituksimab tedavisi altında, diğeri ise tedavisiz TY halinde takip edilmektedir.

Toplam 9 yıllık izlem süresi için yapılan sağkalım analizleri sonucunda genel OS $44.2 [5.9-82.5]$ ay, 3-yıllık OS %57.9 ve 5-yıllık OS %47.4 olarak bulunmuştur. Hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş, evre, MIPI (Mantle cell lymphoma international prognostic index), hb, wbc, lenfosit, ferritin, LDH, B2MG düzeyleri ve ilk sıra tedaviye TY elde etme durumundan oluşan toplam 10 parametrenin sağkalıma etkisi cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Buna göre LDH düzeylerinin ve TY1 elde etme durumunun sağkalım sürelerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (OR:1.007, %95CI:1.002-1.013; $p=0.011$ vs OR:0.990, %95CI:0.000-0.312; $p=0.009$). Sağkalımı etkileyen parametrelerin analizi Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve hastalık özellikleri

Değişken (n:19)	
Yaş (ort±sd) (yıl)	65.47±10.72
Cinsiyet	
Erkek	10 (%52.6)
Kadın	9 (%47.4)
Kemoterapi basamak sayısı (medyan, min-max)	1.0 [1.0-4.0]
1. Basamak Kemoterapi	
R-CHOP-bazlı	15 (%78.9)
Alterne (R-CHOP/R-DHAP)	2 (%10.5)
R-Hyper CVAD (A-B)	2 (%10.5)
1.basamak kemoterapiye yanıt	
Tam yanıt	8 (%42.1)
Kısmi yanıt	5 (%26.3)
Yanıtız	6 (%31.5)
Evre	
1-2	-
3	6 (%31.6)
4	13 (68.4)
MIPI	
0-2	3 (%15.7)
3-5	4 (%21.1)
6 ve üzeri	12 (%63.2)
OKHN	
Evet	4 (%21.0)
Hayır	15 (%79.0)
Toplam takip süresi (medyan/ay)	29.4 [2.5-84.0]
Son Durum	
Eksitus	11 (%57.8)
Hayatta	8 (%42.1)
RCHOP:Rituksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednol , MIPI: Mantle cell lymphoma international Prognostic Index, RDHAP:Rituksimab, deksametazon, sitarabin, sisplatin, HCVAD:Siklofosamid, sitarabin, vinkristin, doksorubisin, deksametazon, metotreksat, OKHN:Otolog kök hücre nakli	

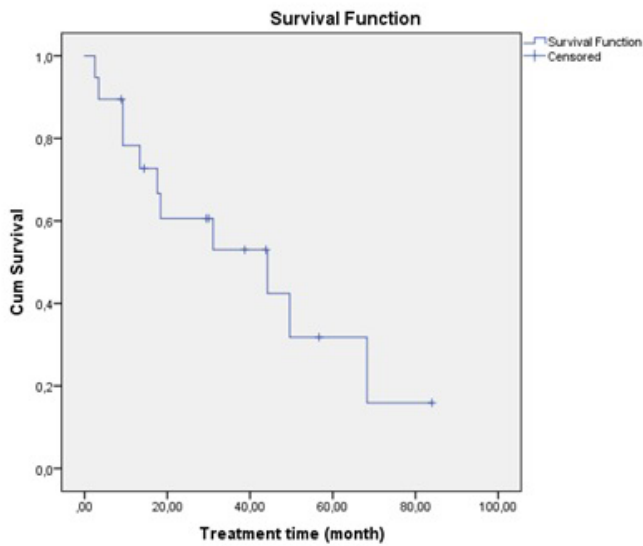
Tablo 2. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal bulguları

Değişken	Medyan [min-max]
Hemoglobin (gr/dl)	11.8 [8,0-16,7]
Platelet ($\times 10^9/L$)	184.0 [37.0-555.0]
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9.7 [1.8-186.9]
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	3.92 [0.4-157.4]
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	4.34 [1.2-13.2]
Ferritin (ng/mL)	156.0 [30.0-679.0]
LDH (U/L)	297.0 [113.0-859.0]
B2MG ($\mu g/mL$)	3.6 [1.6-11.1]
B2MG: Beta-2-mikroglobulin, LDH:Laktat dehidrogenaz	

Tablo 3. Sağkalımı etkileyen parametrelerin cox-regresyon analizi ile incelenmesi

Değişken	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for OR	
							Lower	Upper
Yaş	-0,078	0,108	0,519	1	0,471	0,925	0,748	1,144
Evre	-1,218	1,870	0,424	1	0,515	0,296	0,008	11,558
MIPI	0,268	0,353	0,576	1	0,448	1,307	0,655	2,610
Hemoglobin	1,685	1,006	2,807	1	0,94	5,394	0,751	38,726
Lökosit	0,000	0,000	0,688	1	0,407	1,000	0,999	1,000
Lenfosit	0,000	0,000	0,767	1	0,381	1,000	1,000	1,001
Ferritin	0,018	0,012	2,328	1	0,127	1,018	0,995	1,042
B2MG	0,441	0,367	1,447	1	0,229	1,555	0,758	3,190
LDH	0,007	0,003	6,501	1	0,011	1,007	1,002	1,013
TY1	-4,566	1,735	6,923	1	0,009	0,010	0,000	0,312

MIPI: Mantle cell lymphoma international Prognostic Index, B2MG: Beta-2-mikroglobulin, LDH:Laktat dehidrogenaz, TY1: İlk sıra kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilmesi

**Şekil 1.** Hastaların genel sağkalım eğrisi

Tartışma

Genel olarak, MHL kür şansı olmayan, diğer lenfomalara göre genelde daha agresif seyreden ve kötü sonuçlarla ilişkili bir lenfomadır. Ortaça genel sağkalım yaklaşık 3-6 yıldır. [2,4,6,7] Kemo-immünoterapi, genç hastalar için tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Yoğun rejimlerdeki gelişmeler medyan OS oranlarını bazı çalışmalarda 12 yıla kadar çıkarabilmiştir. Ancak ileri yaş hastalığı olması sebebi ile kırılğan veya komorbiditelerden dolayı çoğu hastaya, yoğun kemoimmünoterapi verilememektedir.[2,7] Bu çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 65'dir ve genel OS yaklaşık 4 yıl civarındadır. Tüm hastalara ilk sıra tedavi olarak intensif tedavi rejimleri seçilmiş ancak 4 hastaya yaş ve komorbiditelerinden dolayı mini-RCHOP tedavisi verilebilmiştir. İlk sıra tedaviye TY oranı %42 olmuştur. R-CHOP kemoterapi rejiminin ilk sıra

tedavi olarak kullanılabilirliğini gösteren European Mantle Cell Lymphoma Network grubunun bir çalışmasında yeni MHL tanısı konmuş 60 yaş üzeri 560 yetişkin hastada, R-CHOP ile TY oranları %34 idi ve 4 yıllık OS %62 olarak bulundu.[8] Bizim hastaların çoğunun (yaklaşık %80) R-CHOP bazlı tedavi aldığı gözönüne alınacak olursa çalışmamızdaki TY oranlarının bahsedilen çalışmaya benzer ancak sağkalım oranlarının az bir oranda düşük olduğu söylenebilir.

Son yıllarda hem sağkalım hem de yanıt oranlarını önceden tahmin edebilecek parametreler çalışmalarda önemli yer tutmaktadır. Özellikle hastalığın biyolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanmasının bu konuda gelecekte daha çok önem arz edeceği düşünülmektedir.[1,9,10] Örneğin TP53 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir.[9] Ancak günümüzde pratik ve kullanışlı olan kolay uygulanabilir prognostik belirteçler ve indeksler mevcuttur. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI), performans durumu, yaş, lökosit sayısı ve LDH seviyesini içeren 4 bağımsız prognostik faktör baz alınarak hesaplanan ve prognozu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir modeldir. [11] Tümör hücresi proliferasyon oranının da (Ki67 oranı) bu skora ek prognostik katkıda bulunduğu gösterilmiştir.[12] European Mantle Cell Lymphoma Network grubunun diğer bir prospektif çalışması ile tedavi edilen 1.012 hastanın çok değişkenli bir analizi Ki-67 ile beraber MIPI'nin en önemli prognostik belirteçler olduğunu göstermiştir.[13] Sonuç olarak günümüzde klasik MHL'de sadece Ki-67 ve MIPI rutin olarak kullanılabilir 2 prognostik faktördür.[3,14] Biz çalışmamızda MIPI ve MIPI içindeki parametrelerden yaş, LDH ve lökosit sayısı gibi parametrelerin birbirinden bağımsız şekilde sağkalıma etkisini araştırdık. Çalışma sonucuna göre yüksek LDH



seviyesinin, MIPI den bağımsız olarak sağkalıma olumsuz etki ettiğini gösterdik (Odds Ratio=1.007). Buna göre halihazırda değeri kanıtlanmış MIPI'den bağımsız olarak, sadece LDH seviyesi de prognostik bir faktör olarak kabul edilebilir.

Diğer bir yandan, çalışmamızın sonucuna göre ilk sıra tedaviye TY1 elde etmenin olumlu prognostik belirteç olduğu görülmüştür. Buna göre TY elde edilemeyen hastalarda daha yoğun tedavi rejimlerinin verilmesi gerektiği ve hatta yeni ajanlar ile kombine edilmesi gerektiği öne sürülebilir. Hatta mümkün ise bu hastalarda OKHN yapılması ve sonrasında idame tedaviler verilmesi düşünülebilir. Ancak yoğun kemoterapiye ve OKHN bağlı yan etkiler ve sekonder malignite gelişimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim hastalarımızdan birinde OKHN sonrası takipte akciğer adenokanser gelişmiş, diğer bir hastada ise kök hücre infüzyonu sırasında arrest gelişmiş ve iki hasta da izlemde kaybedilmiştir. Hastalar için tedavi rejimi seçilirken, hem kemoterapiye bağlı hem OKHN bağlı yan etkiler ve uzun dönem sonuçlar da göz önüne alınarak tedaviler mümkün oldukça bireyselleştirilmelidir.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesi sebebi ile sınırlayıcı özellikleri bulunmaktadır. Hem hasta hem de hastalık özellikleri ile ilgili prognostik belirteçler araştırılır iken prospektif ve biyolojik belirteçlerin de çalışılabilirdiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Son yıllarda, MHL klinik sonuçlarında geçmişe göre iyileşme görülmüştür. Literatürde risk değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan MIPI skorunun yanında, tanı anında kolayca bakılabilen LDH seviyesi ve takipte ilk sıra tedaviye yanıt durumu prognostik faktörler olarak kullanılabilir. Olumsuz risk faktörlerine sahip hastalar daha yoğun ve yeni tedavi rejimleri ile tedavi edilmeli ve daha yakın takip edilmelidir. Bununla birlikte, prognozu tahmin etmede faydalı olabilecek farklı belirteçler belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Inamdar AA, Goy A, Ayoub NM et al. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. *Oncotarget* 2016; 7: 48692-731.
2. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1256-69.

3. Goy A. Mantle Cell Lymphoma: Is It Time for a New Treatment Paradigm? *Hematology/oncology clinics of North America* 2016; 30: 1345-70.
4. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology* 2017; 92: 806-13.
5. Katz SG, Labelle JL, Meng H et al. Mantle cell lymphoma in cyclin D1 transgenic mice with Bim-deficient B cells. *Blood* 2014; 123: 884-93.
6. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 511-8.
7. Tucker D, Rule S. Novel agents in mantle cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017; 17: 491-506.
8. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 520-31.
9. Nordstrom L, Sernbo S, Eden P et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. *British journal of haematology* 2014; 166: 98-108.
10. Vogt N, Dai B, Erdmann T et al. The molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58: 1530-7.
11. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
12. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010; 115: 1530-3.
13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1386-94.
14. Nazeef M, Kahl BS. Mantle Cell Lymphoma: First-line Therapy in Patients Not Eligible for Stem Cell Transplantation. *Current treatment options in oncology* 2015; 16: 29.

■ Derleme

Erkek üreme sistemi ve otofaji

Male reproductive system and autophagy

Nazlı Karagöz CAN* 

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla/TÜRKİYE

Öz

Programlı hücre ölüm mekanizmalarını iyi anlamak, bu mekanizmalardaki herhangi bir bozukluk sonucu oluşabilecek hastalıklara karşı geliştirilecek ilaçlar ve tedavi yaklaşımlarını belirlemede oldukça önemlidir. Son dönemlere ilgi çekici bir programlı ölüm mekanizması olan otofaji bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve bu mekanizmanın aydınlatılması gerekliliği vurgulanmıştır. Erkek üreme sistemi birçok moleküler mekanizmayı barındıran komplike bir sistemdir ve son dönemde, spermatogenik kök hücreler, spermatogonium, spermatozoid ve spermatozoa dahil olmak üzere, spermatogenik hücreler üzerindeki otofajinin etkilerini ve altta yatan mekanizmalarını fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında göstermeyi hedefleyen çalışmalarda literatüre eklenmektedir. Bizde bu çalışma ile erkek üreme sistemi ve otofaji mekanizması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: erkek üreme sistemi; otofaji; programlı hücre ölümü

ABSTRACT

To understand perfectly of programmed cell death mechanisms is quite important in determining the drugs and treatment approaches to be developed against diseases that may occur as a result of any disorder in these mechanisms. Recently, autophagy which is an interesting programmed death mechanism, has attracted the attention of scientists and was emphasized the need to clarify this mechanism. The male reproductive system is a complex system which keeps many molecular mechanisms and recently, it has been added to the literature that aims to demonstrate the effects and the underlying mechanisms of autophagy on spermatogenic cells, including spermatogenic stem cells, spermatogonium, spermatocytes and spermatozoa under physiological and pathophysiological conditions. In this study, we aimed to research the relationship between male reproductive system and autophagy mechanism.

Keywords: autophagy; programmed cell dead; male reproductive system



Giriş

Erkek üreme sistemi testisler, ejakulatin testislerden penise taşınmasını sağlayan duktus sistemi ve aksesuar bezlerden oluşan komplike bir sistemdir. Testislerin ana görevi erkek germ hücresi olan spermin üretimi ve testosteron gibi androjenlerin salınımı iken aksesuar bezlerde ejakulatin sperm dışı elemanlarının oluşumunu sağlamaktadır. Kaliteli bir spermatozoanın oluşumundaki ana prensip, düzgün olarak gerçekleşen bir spermatogenezisdir. Bu sistemde meydana gelebilecek bir bozulma sonucu anormal spermatogenez, spermatogenik hücrelerin korunmasında görev alan programlı hücre ölüm mekanizmalarında bozulmaya, sertoli hücreleri ile olan endoplazmik bağlantılarında kopukluklara neden olarak, oligospermi, azospermi, astenospermi, kriptorşizim gibi ileri erkek infertilitesine neden olmaktadır.[1,2] Son dönemde, spermatogenik kök hücreler, spermatogonium, spermatosit ve spermatozoa dahil olmak üzere, spermatogenik hücreler üzerine programlı hücre ölüm mekanizmalarından biri olan otofajinin etkilerini ve altta yatan mekanizmalarını fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında göstermeyi hedefleyen çalışmalarda literatüre eklenmektedir.[3]

Otofaji, kelime anlamı olarak; yunanca kendi kendini (auto), yeme (phagy) anlamına gelen kelimelerin bir araya gelmesi sonucutüremişbirkelimedir.Uzunömürlüproteinlerinvehasarlı organellerin geri dönüşümünün yüksek oranda korunduğu hücrel bir mekanizmadır.[4] Otofaji; aynı zamanda hücrenin açlıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, ihtiyaç duyduğu besin öğelerini kazanabilmek için sitoplazmada bulunan bazı proteinlerin, hücreye ait organellerin ve diğer hücre içerisinde bulunan yapıların lizozomal kompartıman içinde yıkıma uğratıldığı hücrel bir yolağı da ifade etmektedir. [5] Otofajininspermatogenez üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmalarda, otofaji aktivasyonunun, spermatogenik kök hücrelerin devamlılığında ve spermatogenezin korunmasında düzenleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi, asıl olarak spermatogenezis ve spermiyogenezis süreçleri sonunda sperm üretiminin gerçekleştiği ve testosteron gibi androjenlerin sentez ve salgılanmasından sorumlu olan testisler ile dışarıya spermin taşınmasından sorumlu olan genital boşaltım kanallarından oluşmaktadır.

Erkek üreme sisteminin bir parçası olan bu genital boşaltım kanalları, duktuseferentes, tuktusepididimis, duktuseferentes, duktusejakulatoryus ve erkek üretrasının

bir parçasıdır. Bunların dışında semenin sperm dışındaki kısmını oluşturan ve spermin beslenmesi için besin kaynağı sağlayan, vezikülase seminalis, aksesuar cinsiyet bezleri, prostad, bulboüretal bezler ve peniste erkek üreme sistemini oluşturan elemanlar arasındadır.[6,7]

Normal bir süreç olarak spermatogenez üç farklı aşamada ilerler; farklanmamış spermatogoniumların hızlı proliferasyona uğradığı mitotik faz; spermatositlerin haploid spermatidleri oluşturduğu mayotik faz ve spermatitlerin karmaşık bir farklılaşma sürecine girdiği sonuç olarak olgun spermatozoanın olduğu spermiogenez fazı.[8] Spermatogenez sürekli olarak çok sayıda gametin üretimini içeren komplike bir mekanizmadır. İlk olarak, bir canlının üreme ömrü boyunca spermatogenik kök hücrelerin ve progenitor hücrelerin devamlılığı gerekmektedir. İkinci olarakta, terminal diferansiye spermatozoanın sürekliliğini sağlayabilmek için yüksek düzeyde fonksiyonel organizasyon ve hassas kontrol gereklidir. Ayrıca, spermatogenezin düzgün olarak gerçekleşebilmesi, uzamış formdaki spermatileri tutan sertoli hücrelerinin ektoplazmik bağlantılarına, sertoli-sertoli hücre bağlantılarının oluşturduğu kan-testis bariyerinin (KTB) yapısal bütünlüğüne de bağlıdır.[8,9] KTB seminifer tübülleri bazal ve luminal olmak üzere iki kompartmana ayırmaktadır. Bazal kompartman içerisinde, spermatogoniumlar ve genç spermatositleri (leptoten, zigoten) barındırırken luminal kompartman ise olgun spermatositler (pakiten), spermatidler ve spermatozoaları barındırır.[10] Spermatidler sertoli hücrelerinin lümene bakan kısımlarına yerleştikten sonra, haploid hücreler olan spermatozoaya farklılıklar ve epididime doğru ilerlemek üzere seminifer tübül lümenine geçerler. Yapılmış birçok çalışma endoplazmik bağlantıların yapısal bütünlüğünün, yeterli sayıda ve kaliteli spermatozoa oluşumu için gerekli düzenleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.[11]

Otofaji Mekanizması

Otofaji, çoklu proteinler tarafından kontrol edilen ve çok ilgi çekici bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Otofagozomun oluşumunun düzenlenmesi ile ilgili olarak en az 30 adet Atg proteini, 3PI3K, m-TOR, AMPK (AMP-aktif protein kinaz), Beclin-1, gibi otofaji aktivasyonunda görev alan proteinler bulunmaktadır.[12] Hasarlanmış ya da işlevselliği bozulmuş proteinlerin ortadan kaldırılması otofaji yolu ile gerçekleşmektedir. Çevresel birçok etken de hücrelerde otofaji mekanizmasını tetiklemektedir.[13] Hücre içerisinde sitoplazmik bileşenlerin süregelen döngüsünü sağlayarak işlev gören otofajiyi etkileyen çevresel etkenler, açlık, hipoksi

ve strestir. Bu çevresel faktörlere karşı hücre homeostazını koruyan ve hücrelerin stres karşısında sağ kalımını sağlayan otofaji, bu gibi stres durumlarının yanısıra, meydana gelebilecek birçok patolojik oluşumda ve yaşın ilerlemesine bağlı meydana gelebilecek durumlarda önemli bir biyolojik olay olarak ortaya çıkmaktadır.[14,15]

Otofaji iyi tanımlanmış üç ayrı mekanizma ile gerçekleşmektedir;

1- Makrotofaji; basit otofajiolaraktan adlandırılan bu otofaji mekanizmasında, sitoplazmanın bir kısmını ya da bir organelin tamamının endoplazmikretikulumdan oluşan ve 2 ya da daha çok tabakalı intraselüler bir zar tarafından sarılarak otofagozomun oluşturulduğu nonspesifik bir süreçtir.

2- Mikrotofaji; normal fizyolojik koşullar altında küçük sitoplazmik çözünebilir proteinlerin membraninvajinasyonu ile lizozom içine taşınarak yıkıma uğratıldığı süreçtir.

3- Şaperon aracılı otofaji; HSC 73 adı verilen 73 kDa ısı-şok şaperon proteini gibi spesifik sitosolik şaperonların yardımına ihtiyaç duyan otofajidir. Besin yokluğu, açlık durumunda aktive olur, bu süreçte hem yıkılan proteinler üzerinde hedefleme sinyallerinin olması hem de lizozom membranının üzerinde de spesifik bir reseptörün bulunması gerekmektedir.[6]

Makrotofaji bir diğer genel adı ile otofaji; Atg gen ailesinin kodladığı proteinler ile gerçekleşmektedir. Mayalar üzerine yapılan bir dizi çalışma sonucunda bulunan ve 30'dan fazla tanımlanmış türü vardır.[16] Atg proteinlerinin birçoğu ve bir araya gelerek oluşturdukları protein kompleksleri izolasyon membranları (otofajik kesecik) ve otofagozomların oluşumundan sorumludurlar. Hücrede otofagozomlar "otofaji oluşum merkezi" adı verilen ve memelilerde endoplazmikretikulum ile golgi aygıtı arasında dağınık olarak bulunan otofaji oluşum merkezlerinde ortaya çıkarlar.[17]

Kökeninin; endoplazmikretikulum, mitokondri dışı membranı ve plazma membranı olabileceği varsayılan izolasyon membranının, otofagozom oluşumu ve otofajik yükün lizozomal iletimi için gerekli olan fiziksel ve fonksiyonel etkileşimi;

I- Tetiklenme (indüksiyon) fazı

II- Vezikül nükleasyon (çekirdeklenme) fazı

III- Vezikül uzama fazı

IV- Lizozomla birleşme ve yıkım fazı olmak üzere 4 fazda özetlenebilmektedir.[17]

Erkek Üreme Sistemi ve Otofaji Mekanizması

Otofaji hücre içi makromoleküllerin ve organellerin hücre içine çekildikten sonra lizozomlarla birleşerek otofagozom olarak adlandırılan çift zar kesecikleri ile karakterize edilen

katabolik bir işlemdir.[5] Spermatogenez, büyük oranda enerjiye yani besine ihtiyaç duyulan bir süreç olması sebebi ile açlık, kimyasal kirlilik ve radyasyonun neden olduğu patofizyolojik uyarılara oldukça açık bir mekanizmadır. Bu patofizyolojik koşullar varlığında, otofajik ve apoptotik moleküler mekanizmalar arasında çapraz etkileşim olduğu yapılan daha önceki çalışmalarla bildirilmiştir.[18,19] Hücre içerisinde olması istenmeyen ya da gereksiz olan organeller otofaji mekanizması ile sindirilir ve bu sindirim sonucu ortaya çıkan hücrenin yapı taşları tekrar hücre homeostazını korumak için kullanılmaktadır. Otofaji açlık hücre yaşlanması ve hücre ölümünde temel bir rol oynamaktadır. Otofaji, evrimsel süreçte mayalardan insanlara kadar olan ökaryot canlılarda korunmuş katabolik bir mekanizmadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aslında mayalar için geliştirilen genetik tarama testlerinin bulunması ile memeli hücre genomunda 'otofaji ile ilgili genler' (ATG) ortaya çıkmıştır.[6]

Otofajinin spermatogenez üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmalarda, otofaji aktivasyonunun, spermatogenez kök hücrelerin devamlılığında ve spermatogenezin korunmasında düzenleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aparicio ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ilk kez sağlıklı insan sperminde otofajinin düzenlenmesinde görev alan otofaji protein serilerinin varlığı gösterilmiştir. Atg 5, Atg 16, p62 ve LC3 otofagozomun oluşumunda rol oynarken, m-TOR, Beclin 1 ve AMPK, otofajinin ana düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır. LC-3 otofaji de görev alan proteinler arasında bu yolun düzenlenmesinde en önemli proteinler arasında bulunmaktadır ve otofajinin akışını izlemek için en çok LC3-II / LC3-I oranı kullanılmaktadır. LC3-I sitoplazmada lokalizedir ve otofaji aktivasyonundan sonra, otofagozom içeriğinin tamamı ile daha da bozularak otofagozomal membranlara işlenen LC3-fosfatidiletanolamin konjüğü (LC3-II) oluşturmak üzere fosfatidiletanolamine konjüge edilir. Bu çalışma, LC3-I'in LC3-II 'ye dönüşümünün insan spermatozoasında da gerçekleştiğini ve LC3-II 'nin daha sonra bozulduğunu göstermiştir. Liu ML ve ark. (2015) üreme sistemi üzerine toksik olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiş bir organofosfat olan tri-orto-kresil fosfatı (TOCP) spermatogenez kök hücre kültür ortamına eklemişler ve LC3-II, LC3-II / LC3-I, ATG5 ve Beclin-1 otofajik belirteçlerinin aktivasyonunu incelemişlerdir. Çalışmanın sonunda sıçan spermatogenez kök hücrelerinde bu belirteçlerin tümünde artış olduğunu bildirmişlerdir. TEM incelemesinde mitokondri ve endoplazmikretikulumda bozulmalar gözlemlendiği ve sitoplazmada içerisinde yoğun



miktarda otofajikvesiküllerin olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca çeşitli konsantrasyonlarda TOCP eklenerek yapılan bu çalışmada otofajideki artış ve hücre canlılığında azalmaya karşın apoptotik hücrelerin sayısında önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.[20] Yine Xu ve ark. (2016) üreme sistemi üzerine toksik etkisi bilinen farklı bir organofosfat (saligeninsiklik-o-tolil fosfat) ile spermatogenik kök hücreler üzerine bir çalışma yapmışlar ve bu organofosfatında otofaji aktivasyonunu belirgin şekilde indüklediğini görmüşlerdir. Ayrıca, TEM ile yapmış oldukları ultrastrüktürel incelemede sitoplazma içerisinde otofajikvakuollerin olduğunu doğrulamışlardır. Bu çalışmada kontrol grubuna ait hücreler ile organofosfat eklenen gruptaki hücreler arasındaki apoptoz oranı benzerlik göstermiştir.[21]

Erkek germ hücrelerinin gelişimi ve hayatta kalması seminifer tübülün antioksidan kapasitesine bağlıdır. Glutasyon (GSH) spermatogenik epitelyumun antioksidan savunmasında önemli bir rol oynar. Spermatogenik hücrelerde GSH eksikliğinin otofaji üzerine olası etkilerini inceleyen bir çalışmada, LC3-II ifadesinde ve otofajik veziküllerin birikiminde anlamlı bir artış gözlenirken, AMPK ya da ATP içeriğinin fosforilasyon seviyesinde bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen kolektif bulgular, spermatogenik hücrelerde indüklenen otofajinin, apoptozis-inhibitif aktiviteler ile çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında sitoprotektif bir rol oynadığını göstermektedir.[22]

Erkek üreme sistemi üzerindeki elektromanyetik alana maruz kalmanın DNA hasarı ve otofajiye neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Fare spermatositlerinden türetilen hücre hattı ile yapılan bir çalışmada, LC3-II ifadesinde ve LC3-II/LC3-I oranında bir artış gözlenirken, nükleoporin proteini p62' nin ekspresyonunda bir azalma olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, manyetik alana maruz kalan spermatositlerde Reaktif Oksijen Radikallerinde artışa bağlı olarak AMPK/mTOR sinyal yolu üzerinden otofajide anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir.[23] Dondurma-çözdürme gibi spermatozoa üzerinde hasara neden olabilecek stres ortamlarında otofaji mekanizmasının spermatozoa üzerinde koruyucu etkisinin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Stres koşullarında LC3-II ifadesindeki artışın sperm sağ kalımı ve hareketinin korunması ile ilişkili olduğu savunan çalışmalar mevcuttur. Farelerde yapılan bir çalışmada; tüm vücut ve skrotal ısı maruziyetinin, testis ağırlığı, oksidatif stres, apoptotik hücrelerinde gözlenen apoptozda artış ve germ hücrelerinin azalması dahil olmak üzere, farelerin

testislerine zararlı etkileriyle sonuçlandığını bildirilmiştir.[24]

Geçici olarak ısıya maruz bırakılan fareler üzerine yapılan bir çalışmada da fare testislerinde otofaji belirteçleri incelenmiş ve çalışmanın sonucunda, tüm vücudun maruz kaldığı ısı maruziyetinin Nrf2 antioksidan sistemini ve otofaji değişimini tetiklediği, sitoplazma p62 proteinini biriktiren ve Nrf2 antioksidatif sistemi aktive eden otofajiihhibisyonu ile otofaji indüksiyonunu tetiklediği ve otofaji indüksiyonunun mTOR'undisregülasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir.[25]

Sonuç

Son dönemde, spermatogenik kök hücreler, spermatogonium, spermatosit ve spermatozoa dahil olmak üzere, spermatogenik hücreler üzerindeki otofajinin etkilerini ve altta yatan mekanizmalarını fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında göstermeyi hedefleyen çalışmalar hızla literatüre eklenmektedir. İlerleyen çalışmalarda otofaji yollarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi, farklı otofaji belirteçlerinin RT-q-PCR gibi moleküler yöntemlerle de incelenerek desteklenmesi otofaji mekanizması ile diğer programlı ölüm mekanizmalarının erkek üreme sistemindeki yerinin daha iyi anlaşılması, birbiri ile ilişkilerinin karşılaştırılması olarak incelenmesi erkek üreme sisteminde meydana gelen moleküler bozulmalar ile otofaji ilişkisine daha çok açıklık getirecek olup yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin önünü açacaktır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Bu çalışma Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Eskandari M, Ghalyanchi Langeroudi A, Zeighami H, Rostami A, Kazemi M, Eyni H, Shokri S. Co-administration of ginseng and ciprofloxacin ameliorates epididymo orchitis induced alterations in sperm quality and spermatogenic cells apoptosis following infection in rats. *Andrologia* 2017; 49-3.
2. Lin CY, Chen CY, Yu CH, Yu IS, Lin SR, Wu JT, Lin YH, Kuo PL, Wu JC, Lin SW. Human X-linked intellectual disability factor CUL4B is required for post-meiotic sperm development and male fertility. *Sci Rep* 2016; 6: 1-17.
3. Powell MJ, Casimiro MC, Cordon-Cardo C, He X, Yeow WS, Wang C, McCue PA, McBurney MW, Pestell RG. Disruption of a Sirt1-dependent autophagy checkpoint in the prostate results in prostatic intraepithelial neoplasia lesion formation. *Cancer Res* 2011;71: 964-75.
4. Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like

- systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 211-6.
5. İzmirli M, Ecevit H, Göğebakan B. Autophagy to Survive, *Archives Medical Review Journal*. 2014; 23: 411-9
 6. Ross HM, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji ile Çeviri Editörü: Barış Baykal* 6. baskı. 2014: 784-809.
 7. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*, Palme Yayıncılık, Ankara 2006; 1: 672-683.
 8. Griswold MD. Spermatogenesis: the commitment to meiosis. *Physiol Rev* 2016; 96:117.
 9. Chen Y, Klionsky DJ. The regulation of autophagy - unanswered questions. *Journal of Cell Science* 2011 124: 161-70.
 10. Endo T, Romer KA, Anderson EL, Baltus AE, de Rooij DG, Page DC. Periodic retinoic acid-STRA8 signaling intersects with periodic germ-cell competencies to regulate spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 2347-56.
 11. Smith LB. Nonclassical testosterone signaling: a new pathway controlling spermatogenesis? *Biol Reprod* 2016; 1-2.
 12. Aparicio IM, Espino J, Bejarano I, Gallardo-Soler A, Campo ML, Salido GM, Pariente JA, Peña FJ, Tapia JA. Autophagy-related proteins are functionally active in human spermatozoa and may be involved in the regulation of cell survival and motility. *Scientific Reports* 2016; 6: 33647-54.
 13. Komatsu M, Waguri S, Koike M, Warabi E, Uwayama T, Ezaki J, Ueno T, Hara T, Sou Y. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell* 2007; 14: 1149-63.
 14. Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, Chiche J, Roux D, Mazure MN. Hypoxia-induced autophagy is mediated through Hypoxia-Inducible Factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol. Cell Biol*. 2009; 29: 2570-81.
 15. Chen Y, McMillan-Ward E, Kong J, Israels SJ, Gibson SB. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in transformed and cancer cells. *Cell Death Differ*. 2008; 15: 171-82.
 16. Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptation. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1102-9.
 17. Arslan DÖ, Korkmaz G, Gözüaçık D. Otofaji: Bir Hüresel Stres Yanıtı ve Ölüm Mekanizması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011, 2: 184-94.
 18. Zhang M, Jiang M, Bi Y, Zhu H, Zhou Z, Sha J. Autophagy and apoptosis act as partners to induce germ cell death after heat stress in mice. *Plos One*.2012; 7: 7.
 19. Gallagher LE, Williamson LE, Chan EY. Advances in autophagy regulatory mechanisms. *Cells* 2016; 5: 1–30.
 20. Liu ML, Wang JL, Wei J, Xu LL, Yu M, Liu XM, Ruan WL, Chen JX. Tri-ortho-cresyl phosphate induces autophagy of rat spermatogonial stem cells. *Reproduction* 2015; 149:163-70.
 21. Xu LL, Liu ML, Wang JL, Yu M, Chen JX. Saligenin cyclic-o-tolyl phosphate (SCOTP) induces autophagy of rat spermatogonial stem cells. *Reprod Toxicol* 2016; 60: 62–8.
 22. Mancilla H, Maldonado R, Cereceda K, Villaruel-Espindola F, Montes de Oca M, Angulo C, Castro MA, Slebe JC, Vera JC, Lavandero S, Concha II. Glutathione depletion induces spermatogonial cell autophagy. *J Cell Biochem* 2015; 116: 2283–92.
 23. Liu K, Zhang G, Wang Z, Liu Y, Dong J, Dong X, Liu J, Cao J, Ao L, Zhang S. The protective effect of autophagy on mouse spermatocyte derived cells exposure to 1800MHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Toxicol Lett* 2014; 228: 216-22.
 24. Li L, Chen Y, Gibson SB. Starvation-induced autophagy is regulated by mitochondrial reactive oxygen species leading to AMPK activation. *Cellular Sign*. 2013; 25: 50-65.
 25. Li Z, Li Y, Zhou X, Dai P, Li C. Autophagy involved in the activation of the Nrf2-antioxidant system in testes of heat-exposed mice. *Journal of Thermal Bio*. 2018; 71: 142-52.

■ Derleme

Afetlerde enfeksiyon control önlemleri

Infectious control preventions in disasters

Sami KINIKLI,  Salih CESUR* 

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Afetler, olağanüstü büyüklükte ve dış yardım gerektirecek boyutta, ani gelişen ve önlem alınması gereken olaylardır. Afetler; başlıca depremler, tsunamiler, fırtınalar, siklonlar, kuraklık, seller, volkanlar ve göçlerden oluşur.

Afet sonrasında enfeksiyon hastalıkları ve salgınlar görülebilir, bu nedenle afetlerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması büyük önem taşımaktadır. Afet esnasında travmaya bağlı olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonları görülürken, afet sonrası günlerde ise; solunum yolu enfeksiyonları, su ve gıda kaynaklı enfeksiyonlar, vektör kaynaklı enfeksiyonlar ve yara enfeksiyonları görülebilir. Bu derlemede afetlerde alınması gereken enfeksiyon önlemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Afetler; enfeksiyon hastalıkları; enfeksiyon kontrol önlemleri

ABSTRACT

Disasters are events of extraordinary magnitude and size that require external assistance, and which require immediate action. Disasters; mainly earthquakes, tsunamis, storms, cyclones, drought, floods, volcanoes and migrations.

Infectious diseases and epidemics can be seen after disasters, therefore it is of great importance to take infection control measures in disasters. Skin and soft tissue infections are seen due to trauma during disasters and respiratory tract infections, water and foodborne infections, vector-borne infections and wound infections after disasters. In this review, infection measures to be taken in disasters are reviewed.

Keywords: Disasters; infectious diseases; infectious control preventions

Sorumlu Yazar*:Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 31.01.2020 kabul: 06.04.2020

Giriş

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre afet; olağanüstü büyüklükte ve dış yardım gerektirecek boyutta, ani gelişen ve önlem alınması gereken olaylar olarak tanımlanmaktadır. Afetler, toplumun olağan yaşam düzenini bozarak, can ve mal kaybına yol açar.

Afetlerin; çevresel yıkımlar, toplumsal hizmetlerin bozulması, sosyal ve ekonomik yapıda bozulma yanı sıra insanların bedensel, ruhsal ve sosyal sağlıkları üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır.

Afetin görüldüğü topluluklarda afetlerin zararlarını azaltmak için önleyici tedbirler alınmazsa, afet sonrası nedenlerden kaynaklanan hastalık ve ölüm hızlarında artış görülebilir.

Afetler ve Enfeksiyon Hastalıkları ile ilişkisi

Afet sonrasında enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığında artış beklenir. Afetlerin türüne bağlı olarak gelişebilecek enfeksiyon hastalıkları ile mücadele yöntemleri farklılıklar gösterebilir. Ani gelişen afetlerin ilk günlerinde salgın görülmezken, toplumun yer değiştirmesi ya da alt yapı ile ilgili sorun alanlarından dolayı salgınlar ortaya çıkabilmektedir. Bundan dolayı, doğal afetlerde ortaya çıkabilecek salgınları kontrol etmek için zemin hazırlayıcı faktörlerin saptanması gerekir.[1] Yetersiz havalandırmanın olduğu kalabalık yaşam alanlarında influenza, norovirüs ve tüberküloz gibi damlacık ve solunum yoluyla bulaşabilen etkenlere bağlı salgınlar görülebilir.[2]

Afete hazırlık aşamasında ve afetin erken döneminde risklere yönelik yapılan koruyucu önlemler ve kontrol çalışmalarının sürekli hale getirilmesi ile afet sonrasında da enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığını azaltabilir

Bir bölgede bir sağlık sorununun beklenen olgu sayısından daha fazla görülmesi "Salgın" olarak adlandırılır. Enfeksiyon hastalıklarının etkenlerine ve bulaşma yollarına ilişkin önlemler alınmazsa salgınların ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Enfeksiyon hastalıkları salgınlarının ortaya çıkması için gerekli olan kuluçka döneminin pek çok hastalığa göre kısa olması, salgınların daha hızlı seyretmesi neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da mortalite ve morbidite oranlarında artış görülebilir. Bu nedenle afet sonucunda gelişebilen salgınların hızla kontrol altına alınması gerekir.

Başlıca Afet Türleri

-Depremler

-Tsunami

-Fırtınalar ve Siklonlar (Alçak basınçlı büyük çaplı fırtınalar)

-Kuraklık

-Sel

-Volkan

- Göçler ve Mülteci sorunlarından oluşur.

Doğal afetler deprem, salgın, kuraklık, aşırı sıcaklar, seller ve heyelanlar gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Afet türüne bağlı olarak görülme olasılığı olan enfeksiyon hastalıkları ve salgın riskleri farklılık gösterir.

Doğal Afetlerden Sonraki Enfeksiyonlar

Herhangi bir doğal afet ortaya çıktığında, çeşitli enfeksiyon hastalıklarına bağlı epidemi (salgın) riski de artar.

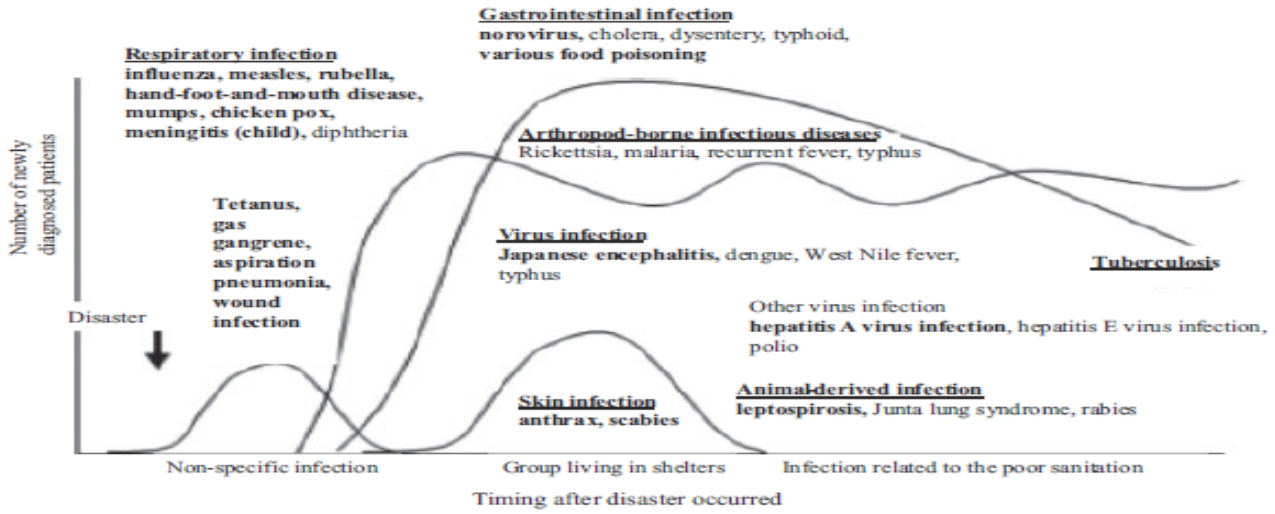
Tsunami gibi doğal afetlerden sonra travmaya bağlı yara enfeksiyonu, tetanoz, gazlı gangren, aspirasyon pnömonisi, kontamine suların inhalasyonuna bağlı Legionella pneumophila enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar hemen ortaya çıkar. Bu aşamada leptospirozis ve Rickettsia gibi etkenlere bağlı enfeksiyonlar da bildirilmiştir.

Toplu yaşam alanlarında ve kamplarda bir arada yaşamaya bağlı olarak ortaya çıkan riskler; kişiler arasında yakın temasa bağlı olarak yetersiz havalanma ve uygunsuz hijyenik koşullardır. Bu koşullar; solunum, gastrointestinal ve cilt enfeksiyonlarına (skabies ve deri şarbonu) neden olur. Bu enfeksiyonların çoğuna Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, norovirüs, adenovirüs ve skabies neden olur, bu etkenler temas yoluyla kamplarda yayılabilir.[1-3]

Damlacık yoluyla yayılabilen enfeksiyonlar; influenza, Mycoplasma pneumoniae, boğmaca, rubella, kabakulak, el-ayak ve ağız hastalığı, difteri, menenjit (çocuklarda)

Akciğer tüberkülozu, kızamık ve varicella zoster (suçiçeği) ise etkilenen alanlarda hava yoluyla yayılır. Bu nedenle, kamp ve toplanma bölgelerinde enfeksiyon kontrolüne yönelik alınacak önlemler; oldukça önemlidir. Bu önlemler; lokal sağlık merkezleri ve halk sağlığı personeli tarafından üstlenilmelidir.[2]

Doğal afetlerden sonra görülebilen enfeksiyonlar şekil'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Doğal afetlerden sonra görülebilen enfeksiyonlar

Doğal afetler esnasında görülen enfeksiyonlar afetin olduğu gün ve sonrasında değişiklik gösterir.

Afet esnasında (0-4.günler): Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Afet sonrası (4-30.günler): Solunum yolu enfeksiyonları, su ve gıda kaynaklı enfeksiyonlar, vektör kaynaklı enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları

İyileşme-normale dönüş dönemi (30 günün üzerinde): Vektör kaynaklı enfeksiyonlar; sıtma, leishmaniyazis, viral ensefalitler, Dengue ateşi, sarı humma, Batı Nil virüsü, kronik hastalıklar

Afet sonrası enfeksiyona bağlı en sık ölüm nedenleri; ishaller, akut solunum yolu enfeksiyonları (pnömoniler), kızamık ve sıtmadır.[3]

Doğal Afetlerde Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Doğal afetlerin başlangıcında yara enfeksiyonu, tetanoz ve gazlı gangrene yönelik enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Tetanojen yaralanmaya maruz kalan bireyler tetanoz aşısıyla aşılanmalıdır. Gazlı gangrene yönelik cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisi, yara enfeksiyonları için yara antisepsisi ve yara bakımı sağlanmalıdır.

Damlacık yoluyla bulaşan influenza, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca ve difteri gibi enfeksiyonlar için standart önlemler ve damlacık izolasyon önlemleri (hastalara ve temas edenlere cerrahi maske takılması) uygulanmalı, el hijyeni sağlanmalıdır. Tüberküloz, suçiçeği ve kızamık için ise hastayla temas eden

bireyler ve sağlık personeli N95 veya FFP3 maske takmalı, hastalara ise cerrahi maske takılmalıdır. El hijyeni ve diğer standart önlemler de alınmalıdır.[5,6]

Ancak, doğal afetlere bağlı olarak toplum sağlığı merkezleri felç olabilir ve toplum sağlığı çalışanları felaketten etkilenebilir. Bu durumda, enfeksiyon kontrol önlemleri yetersiz kalabilir. Bu gibi afetlerde, lokal sağlık merkezlerine büyük sağlık kuruluşlarının örneğin üniversite hastanelerinin enfeksiyon kontrolünde destek sağlaması yararlı olacaktır. Enfeksiyon kontrol önlemleri; felaketin türü (deprem, tsunami vb.), felaketin süresi, ve büyüklüğüne göre farklılık gösterir. Tahliye merkezlerinde gerekli desteğin olup olmamasına bağlı olarak standardize önlemlerin alınması güçleşebilir.[1,2]

Depremlerde alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri

Depremlerde yer zeminindeki kırılmalar, su sistemine kirletici maddelerin ve enfeksiyon etkenlerinin karışmasına bağlı olarak su kaynaklı enfeksiyonlar ve salgınlar ortaya çıkabilir

Depremlerde hastaların ve temaslıların izlemi, özellikle kontamine su ve gıdalarla bulaşan hastalıklara yönelik enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Koleraya yönelik olarak temiz su temini ve suların klorlanması sağlanmalıdır.[1-3]

Tsunamilerde alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri

Tsunamiler okyanus tabanında meydana gelen taban çökmesi sonucu ortaya çıkan uzun periyotlu dalga hareketleridir. Tsunami

sonrası ölümler; boğulmalar ve molozların neden olduğu yaralanmalara bağlı olarak gelişir. Molozlar, kanalizasyon sistemini tıkmak suretiyle temiz suya kanalizasyon suyunun karışmasına neden olabilir. İlaveten, okyanustan gelen tuzlu suda temiz suyun kirlenmesine neden olur

Temiz su temininin sağlanamamasına bağlı olarak kolera, salmonella, shigella, rotavirüs, norovirüs, adenovirüs, HAV, HEV gibi su kaynaklı enfeksiyonlar ve salgınlar ortaya çıkabilir. Bu durumda, temiz su temini sağlanmalı, suların klorlanması temin edilmeli, bulaşa yönelik başta el hijyeni olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.[1-3]

Fırtınalar ve siklonlarda alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri

Fırtınalar ve Siklonlar (Alçak basınçlı büyük çaplı fırtınalar)

Ölüm ve yaralanmalar erken dönemde barınakların tahliye edilmemesine bağlı travma ve yaralanmaya, uuzn dönemde ise temiz su ve besin sağlamadaki yetersizliklerden kaynaklanır. Coğrafi bölge yapısına bağlı olarak yer altı suları sel suları ile kirlendiğinden su kaynaklı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve sıtma ortaya çıkabilir. Afet bölgesindeki enfeksiyon hastalıklarının sürveyansı yapılmalı, bölge özelliğine göre aşılama çalışmaları ve vektörlerle mücadele edilmelidir.[1]

Kuraklıkta Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Kuraklık, doğal afetler içerisinde en fazla insan ölümüne neden olmaktadır

Ölümler; kuraklığa bağlı açlık, içme suyu kaynaklarının azalması, göçler, toplulukların dağılması, hayvan kayıpları gibi nednelere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Kuraklık durumunda özellikle çocuklarda malnütrisyonla bağlı ölümler sık görülmektedir.

Toplum sağlığı ve enfeksiyon hastalıkları açısından hastalıkların kontrolü, sanitasyon, yeterli temiz su temini, su güvenliği ve sanitasyon (yüzeylerden gıda kalıntıları, mikroorganizmalar, yabancı maddeler gibi kirlerin uzaklaştırılmasına yönelik önlemler alınmalıdır.

Sellerde Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Sel durumunda araziler su altında kalmaktadır. Sellerin ilk 3 gününde salgın hastalıklar beklenmez. Sellerde 4gün -4 hafta arasında değişen sürelerde afet bölgesinde endemik patojenlere bağlı salgınlar görülebilir. Örneğin; HAV, HEV,

leptospiroz, vb.

Salgına neden olan vektörün üreme alanlarının artışına bağlı olarak da vektörle bulaşan sıtma, riketsiyöz ,tifüs, Dang ateşi, Batı-Nil virüsü, zika virüsü, Japon ensefalit virüsü enfeksiyon etkenleri artabilir (1-3).Bu durumda temiz su temini, sanitasyon, vektör mücadelesi, enfekte hastaların takibi, bulaş yoluna ilişkin enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.[1]

Volkanlarda Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Volkan patlamaları halk sağlığı sorunları dışında uzun vadede çevre sorunlarına da neden olur. Tüm doğal afetlerde olduğu gibi volkanlarda da bölgeye özgü enfeksiyon hastalıkları ve salgın görülme riski artar. Volkanlarda yiyecek kısıtlılığı, yeterli su temin edilememesi, kitlesel nüfus göçleri salgınların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir

Temiz su ve gıda temini, enfekte hastaların izlemi, etlenlerin bulaş yoluna özgü enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.[1]

Göçler ve Mültecilerden Kaynaklanan Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Göçler seller, kuraklık, kıtlık gibi ekolojik olaylar veya savaş ve iç çatışma gibi durumlardan kaynaklanabilir. Savaşa bağlı göçlerde ölümler; ağır yaralanmalar, gıda ve temiz su temininin yetersizliği, beslenme bozukluğu, sanitasyonun yetersiz olması, aşılamanın yeterince yapılamamasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Göçlere bağlı olarak salgınlar görülebilir. Bu nedenle, göçmenlerin göç ettiği ülkelerdeki enfeksiyon etkenleri, aşılama uygulamaları bilinmeli, enfeksiyon etkenlerine yönelik kontrol önlemleri yanı sıra kitle aşılama, hijyen ve sanitasyon önlemleri alınmalıdır.[1]

Afetlerde Alınması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Afet sonrası ilk günlerde bulaşıcı hastalıkların sayısında başlangıçta artış beklenmez.

Afet sonrası nüfusun yer değiştirmesi, temiz su ve sağlık hizmetine ulaşılmaması gibi nedenlerle enfeksiyon etkenlerine bağlı salgınlar görülebilir. Afet sonrasında yaşam şartlarının bozulması ve lojistik desteğin sağlanamaması da enfeksiyon hastalıkları ve salgın riskini artırmaktadır.

Afetlerde Enfeksiyon Bulaş yolları ve kontrol önlemleri

Afetlerde enfeksiyon etkenleri başlıca;

Su ve besinler

Damlacık yolu

Hava yolu

Vektörler ve parazitler

Enfekte hayvanlar aracılığı ile (zoonotik enfeksiyonlar)

Travma ve yaralanmalarda uygulanan kan ve kan ürünleri

Cinsel yolla bulaşabilir

Su Ve Besin Kaynaklı Enfeksiyonlar İçin Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Su ve besin kaynaklı enfeksiyonlar fekal-oral yolla bulaşır. Bu nedenle su ve besinler için yeterli hijyen şartları sağlanmalıdır. Bu amaçla; temiz su temini, atıkların bertaraf edilmesi, ellerin su ve sabunla yıkanması, dışkı ve atıkların kanalizasyona verilmesi, temiz su temini ve depolanması sağlanmalıdır.

Damlacık Yoluyla Bulaşan Enfeksiyonlara Yönelik Önlemler

Afet sonrası kalabalık yaşam ortamları, çevre koşullarının uygun olmaması damlacık yoluyla bulaşan influenza, kabakulak, adenovirüs, difteri, boğmaca gibi etkenlerin bulaşmasını kolaylaştırabilir.[1] Bu durumlarda damlacık izolasyonuna yönelik önlemler (hastayla temas ederken cerrahi maske takılması, ellerin yıkanması), mümkünse ve koşullar uygunsa aşılammış bireylerin aşılması (influenza için) veya kemoprofilaksi (difteri ve boğmaca için) uygulanabilir.[5-7]

Hava Yoluyla Bulaşan Enfeksiyonlara Yönelik Önlemler

Tüberküloz, kızamık ve suçiçeği, SARS bu grupta yer alır

Solunum izolasyon önlemi (hastayla temas edenlerin N95 maske, hastaların cerrahi maske takması), kızamıklı hastayla temas eden aşısız bireylere aşı uygulanması, varicella zosterli hastayla temas eden bireylere mümkünse ilk 96 saatte hiperimmunglobülin uygulanması, PPD cilt testi pozitiflere İNAH kemorofilaksisi uygulanabilir. SARS'a yönelik aşı mevcut değildir, hastalara temin edilebilirse ribavirin uygulanabilir

Vektörler ve parazitlerle bulaşan enfeksiyonlara yönelik önlemler

Parazitlerin bölgesel dağılımı bilinmelidir. Kötü hijyen koşulları, yetersiz su, çöp ve atıkların bertaraf edilememesi salgınlara neden olabilir.

Vektörlerle mücadele edilmeli, bireyler vektörle bulaşan enfeksiyonlarvekontrolönlemlerineyönelikbilgilendirilmelidir.

Temiz su temini, hijyen koşulları iyileştirilmeli, çöpler bertaraf edilmelidir.

Enfekte hayvanlar (zoonotik enfeksiyonlar) ile bulaşan enfeksiyonlar

Hayvan sağlığına yönelik önlemler alınmalı, endemik görülen zoonozlara (örneğin brusella, kuduz vb) yönelik hayvanlar mümkünse aşılmalıdır.[1]

Kuduz ve şarbon durmlarında karantina ile bölgeye sağlıklı hayvan geçişi önlenmeli.

Hayvanlardan vektörlerle bulaşan enfeksiyonlar için (örneğin KKKA) kene gibi vektörlerle mücadele edilmelidir.

Travma ve yaralanmalarda uygulanan kan ve kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonlar

Travma ve yaralanmalara yönelik uygulanan cerrahi girişimler, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile hepatit B, hepatit C, HIV, sifiliz, CMV gibi enfeksiyonlar bulaşabilir

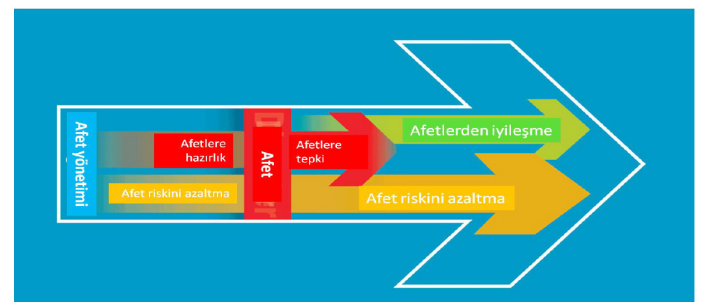
Aseptik şartlar sağlanmalı, kan ürünleri naklinin güvenilirliği temin edilmeli, kan ürünleri bu etkenler açısından taranmalıdır. Cerrahi malzemelerin sterilizasyonu sağlanmalıdır. Tetanoz, hepatit B ve hepatit A gibi aşısı mevcut etkenlere yönelik aşılama yapılmalıdır.

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Doğal afetlerde cinsel yolla bulaşan HIV, sfiliz, gonore, klamidy, herpes simpleks tip 2 gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu konuda afet bölgesindeki halk bilgilendirilmeli, korunmaya yönelik önlemler alınmalıdır

Afet Yönetimi (Acil Durum Yönetimi)

Afet yönetimi hem doğal hem de insan kaynaklı afetlerden etkilenen topluluklardaki felaketlerin etkisi yanı sıra, ölüm ve yaralanmaların sayısını en aza indirmeyi amaçlar. Yönetim stratejisi, olaylardan sonraki müdahaleler kadar hazırlıklı olmaya da önem vermelidir. (şekil 2)



Şekil 2. Afet Yönetiminin Aşamaları

Afet Yönetimi (Acil Durum Yönetimi)

- 1.Kısa Vadeli Afet Yönetimi
- 2.Uzun Vadeli Afet Yönetimi olmak üzere 2 aşamada planlanmalıdır

1.Kısa Vadeli Afet Yönetimi

- Müdahale
- Kurtarma
- Mağdurların tedavisi
- Tahliye
- Yiyecek,su ve barınak gibi yaşam malzemeleri sağlanma
- Hijyen önlemleri

Güvenliğin normal statüsünün sağlanması

2. Uzun Vadeli Afet Yönetimi

Hazırlık aşaması;

'Bir Ulusal afet yönetim politikası'nın uygulanması

Toplum ve acil durum personelinin yönetim becerilerine ilişkin eğitimi

Olası bir afette etkili iletişimin sağlanması için uygun uyarı ve iletişim sistemlerinin kurulmasını içerir.[4]

Afetler ve İnfeksiyon Hastalıkları

Kolera

Dışkıyla kontamine olmuş içme sularının alınması ana bulaş yoludur.-Ağır olgular ve tedavi edilmemiş olgularda mortalite oranı %50, tedavi edildiğinde bu oran %1'dir

İnkübasyon süresi 1-12 gündür. Ağır seyirli olgularda hastaneye yatırmayı gerektirir

Hafif seyirli olgularda ayaktan rehidratasyon tedavisi uygulanabilir. Enfekte olguların sadece %10'u semptomatiktir.

Temel kontrol önlemleri güvenli su temini ve hijyen sağlanmasıdır (ellerin yıkanması, infekte su kaynaklarının bertaraf edilmesi)

İyi hijyen sağlanırsa kalabalık koğuşlar personel ve ziyaretçiler için risk oluşturmaz.

Karantinaya gerek yoktur, aşılama acil durumlar için uygun değildir.

Kolerada Alınacak Önlemler

Korunmada hijyenik önlemler çok önemlidir.

Kolera salgını olan bölgelerde içme suları kaynatılmadan içilmemelidir.

Şehir şebekesindeki sular uygun şekilde klorlanmalıdır. Kuyu ve akarsulardan sağlanan sular dezenfekte edilmelidir. Sodyum hipoklorit, çamaşır sularının içinde yaklaşık %5 oranında bulunur.Çamaşır suyundan 1 lt suya 2-3 damla ilave

etmek içme sularının dezenfeksiyonu için yeterlidir. Çiğ sebze ve meyveler önce 1/5000'lik permanganat solüsyonunda 15 dakika bekletilmelidir.

Sodyum hipoklorit solüsyonunun 10 katyoğun hazırlanmışında 30 dakika bekletilmeli ve iyice yıkandıktan sonra yenilmelidir. Kanalizasyonlar ile irtibatlı deniz, göl ve nehirlerden sağlanan midye, istiridye ve balık gibi su ürünleri de bulaşmada önemli rol oynarlar.

Ayrıca sinek ve hamamböceklerine karşı etkili mücadele yapılmalıdır.

Salgınlar sırasında topluma, hastalığın bulaşma yolları hakkında bilgi verilmeli

İnsanlara, karışık gıda tüketmemeleri, alkollü içecek almamaları önerilmelidir.

Portör taraması yapılmalı, portör olarak kabul edilen kişilere bir günde oral yolla 8 g streptomisin verilerek bulaştırmaları engellenmelidir.

Büyük salgınlarda okulların kapatılması, gereksiz seyahatlerin önlenmesi ve koleralı bölgeye gidip gelenlerin ülke sınırlarında ciddi şekilde kontrol edilmeleri sağlanmalıdır.

Salgın esnasında asitli içecekler, radyasyondan geçirilmiş gıdalar, pişirilmiş, pastörize edilmiş veya konserve gıdaların tüketilmesinde sakınca yoktur

Kolerada aşılama

Halen kullanılmakta olan kolera aşısı, ısı ile öldürülmüş vibriyonların, fenollü tuzlu su süspansiyonu olup bir

mililitresinde 8 milyar bakteri bulunur

Cilt altına ya da adale içine olmak üzere 3-4 hafta ara ile 2 kez uygulanır.

Aşındaki antijen ölü bakterilerden yani endotoksinlerden oluşmasına karşılık, hastalık bir ekzotoksin olan kolerajenik toksin ile oluştuğundan aşının koruyucu etkisi zayıftır

Olguların ancak %30-80 koruyucu olur. Koruma süresi 3-4 ay olup rutin olarak uygulanmamaktadır.[4]

Sıtma

Anofel cinsi sivrisineklerin ısırmasıyla bulaşır

Endemik olduğu bölgelerde yerel nüfusun bir dereceye kadar bağışık olduğu düşünülür

En büyük risk grubu mülteciler gibi sıtmanın görülmediği bir bölgeden gelenlerdir

Sıtmadan korunmada kemoprofilaksi uygulanabilir.

Falcifarum sıtmasında mortalite oranı en yüksektir

Kontrol önlemleri; sivrisineklerin ürettiği bataklıkların ilaçlanması, doldurulması veya boşaltılması, yaşama alanları



ve uyku alanlarına permesit ilaç püskürtülmesi ve yatak tülleri kullanımıdır. Karantina gerekmez, aşısı mevcut değildir. Nüfusun %90'ından daha az kişinin bağışık olması, salgın riskine neden olur.

Sıtmada Koruyucu Önlemler

Sıtma mücadelesi için kullanılacak insektisitler (DDT, Malation, Fenitritation, Popoxur, vb) olabilir.

Şahsi korunma tedbirleri (Cibinlik, pencerelere tel, sinek kaçırmaya ilaçlar) ile erişkin sivrisineklere karşı tedbir alınmalıdır. Larvalara karşı durgun sular ve bataklıklar kurutulmalı, nehir yatakları düzenlenmelidir. Özellikle pirinç ekimi bilimsel usullerle yapılmalı.

Havuz ve göl gibi su birikintileri sık sık dalgalandırılıp, larvaların barınmasına elverişsiz hale getirilmelidir. Bu gibi su birikintilerinde larva yiyen Gambusia veya Respora cinsi balıklar yetiştirilmelidir.[4]

Ebola ve Marburg

Benzer semptomları olan mortalite oranı yüksek (%70-90 arası) viral hemorajik ateş etkenleridir.

- Her iki virüsün de virülansı ve bulaşıcılık oranı yüksektir.
- Bulaşma tüm vücut sıvıları ve kan ile temas, kontamine iğnelerin kullanımı ve hava yoluyla olabilmektedir.
- Hastayla temas eden sağlık personeline bulaşma önlemek için koruyucu ekipmanlar (su geçirmez önlük, N95 maske vb.) kullanılmalıdır.

-İnfekte hastalar 21 gün süre ile karantinada tutulmalıdır.

-Virüsün çevre rezervuarı tam olarak bilinmemektedir.[4,9]

Dang Ateşi (Humması)

Dang ateşi, Aedes cinsi (Gündüz ısırarak da geçer) sivrisineklerle bulaşan tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olarak görülen, şiddetli grip benzeri semptomlara neden olan viral bir hastalıktır.

Kırılmış gibi kemik ağrılarının neden olduğu için 'kırık kemik humması' olarak da bilinir.

Etkeni Flavivirüs ailesinden Dang virüsüdür.

Dang virüsünün bilinen 4 tipi vardır.

Bir tipiyle hastalık geçirenler diğer tipleriyle de tekrar hastalanabilirler.

DSÖ sınıflandırmasına göre 4 klinik tipte ortaya çıkabilir;

Tanımlanamayan ateş veya viral sendrom

Klasik Dang ateşi

Dang hemorajik ateşi

Dang şok sendromu

Dang Hemorajik ateşi tedavi edilmezse %40-50 oranında ölümle sonuçlanır

İyi bir hasta bakımı ve sıvı tedavisi ile bu oran %5'in altına düşebilir

Aşı ve spesifik tedavisi yoktur

Salgın kontrol önlemleri; sivrisineklerin ve üreme alanlarının ortadan kaldırılmasını ve maruziyetin önlenmesi için sivrisinek kovucuların kullanılmasını içerir

Kızamık

Kızamık özellikle çocuklarda ve yetersiz beslenen popülasyonda yüksek mortalite oranına sahip oldukça bulaşıcı bir enfeksiyondür.

Salgın başlangıcında hızlı ve kapsamlı bir aşılama programı yayılımı sınırlandırabilir

Aşı yetersizse öncelikli olarak hastaneye yatırılan ve malnütrisyonu olan çocuklar ile 6 ay ile 2 yaş arası çocuklar olmalıdır. Aşı için soğuk zincir şartları sağlanmalıdır.

Afet ve salgın durumlarında izolasyon ve karantina önlemleri pratik değildir.[3,4]

Meningokokal Menenjit

Meningokok menenjit, mortalite ve morbiditeye neden olabilen akut bir bakteriyel hastalıktır.

Epidemik dalgalar düzensiz, açıklanamayan aralıklarla meydana gelir.

Başta çocukları ve genç yetişkinleri, özellikle de kalabalık yaşam koşullarında olanları etkiler.

Hastalık burun ve boğaz sekresyonlarının damlacık yoluyla teması ile bulaşır.

Enfekte bireyler diğerlerinden ayrılmalı ve yakın temasları izlenmeli ve mümkünse kemoprofilaksi (seftriakson, rifampisin veya siprofloksasin ile) uygulanmalıdır.[7,10]Yüksek doz penisilin veya seftriakson tedavisi gereklidir.

Salgın durumunda geniş kitlelerin korunması için acil bir aşı seferberliği başlatılmalıdır.

HIV/AIDS

HIV/AIDS son 10 yılda tüm savaş ve felaketlerden daha çok insanın ölümüne neden olmuştur

HIV olgularının %70'i Sahra Afrika'da yaşamaktadır ancak HIV günümüzde küresel bir sorundur.

HIV önlenilebilir bir hastalıktır.

Hastalığa karşı mücadele yerel düzeyde yürütülmelidir.

Bireyler ve topluluklar HIV/AIDS konusunda bilgilendirilmeli, enfeksiyon riskine yol açan duurlar azaltılmaya çalışılmalıdır.

Hastalığın yayılımını azaltmak için yeterli düzeyde koordineli ulusal ve uluslararası işbirliği gereklidir.[3]

Tüberküloz

Tüberküloz enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin en önde gelen nedenlerinden biridir. DSÖ tüberkülozun eradikasyonu için yoğun çalışmalar yürütmektedir.

Tüberkülozlu olguların büyük kısmı 15-44 yaş arasında görülmektedir.

Kamp ve göç bölgelerinde belirli sayıda popülasyon taranarak riskin boyutları belirlenebilir. Hastaların erken tanısı ve Direkt Gözetimli tedavi ile tedavisi, temaslı bireylerin taranması olgu sayısının azalmasında etkilidir.[11]

Rotavirüs

İshal tamamen kesilinceye kadar tuvaletler ve çocuk bezleri dezenfekte edilmeli.

Mümkünse tek kullanımlık çocuk bezleri kullanılmalı.

Kirlenen yüzeyler su ve sabunla yıkanmalı.

Bebeklerin anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalıdır.

Rotavirüs enfeksiyonlarına karşı monovalan ve pentavalan aşilar mevcuttur.

Oral yolla alınan bu aşiların etkinliği %70-100 civarında olup rotavirüse bağlı orta ve ciddi ishalden %100 koruduğu bildirilmektedir.

Leptospiroz

Leptospiroz, önlenmesi zor bir zoonotik enfeksiyondur.

Leptospiralar çok sayıda hayvan türünde, hatta aşıli köpeklerin idrarlarında bile bulunabilmekte ve insanlara geçebilmektedir.

Hastalıktan korunmak için; özellikle hastalığın sık görüldüğü bölgelerde yaşayanlara su ve besin hijyeni konularında ve yağışlardan sonra olası tehlikelere karşı eğitim verilmelidir.

Kanal, gölet, akarsu ve bataklıklar gibi kontamine olma ihtimali bulunan yerlerde yüzmekten ve sularda oynamaktan kaçınılmalıdır. Kanalizasyon ve mezbaha işçilerine çizme, eldiven gibi koruyucu kıyafetler giydirilmelidir. Önemli bir vektör olan farelerle mücadele edilmelidir.[4]

Hastaya kullanılan tüm tıbbi aletler dezenfekte ve steril edilmeden kullanılmamalıdır.

Hasta olan kişilerin malzemeleri, tuvaletler ve hasta materyali ile kontamine yüzeyler çamaşır suyu ile dezenfekte edilmelidir. Hastaya ait enfekte atıklar güvenli bir şekilde imha edilmelidir. [12,13]

Hasta yakınlarına da korunma önlemleri anlatılmalı ve önlem almaları sağlanmalıdır.

Dezenfektan olarak en çok önerilen çamaşır suyudur.

Kontaminasyonun derecesine göre 1:10 ya da 1:100'lük çözeltiler kullanılabilir.

Çamaşır suyundan dezenfeksiyon amacıyla çözelti hazırlamak için, piyasada bulunabilen hazır ürünler kullanılabilir. Bu ürünlerden; 1/10'luk (1 birim çamaşır suyu, 9 birim su) ve 1/100'lük (1 birim çamaşır suyu, 99 birim su ya da 1 birim 1/10'luk hazırlanan çözeltiden alınıp 9 birim suya ilave edilerek hazırlanabilir) iki ayrı çözelti hazırlanır. Çözeltiler günlük olarak hazırlanıp kullanılmalıdır.

Cenaze işlemlerinde cenazeyi hazırlayacak olan kişi koruyucu önlemleri (plastik önlük, kalın eldiven, maske, gözlük vb.) kullanmalıdır.

Ceset yıkandıktan sonra 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile spreylenebilir, ceset torbasına konarak kapatılmalı ve 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile tekrar spreylenebilir, cenaze daha sonra tabutlanmalıdır.

Cesedin yıkanmasından sonra, yıkamanın yapıldığı bütün yüzeylerin 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile dezenfeksiyonu yapılmalıdır.

Mezarın derinliği en az 2 metre olmalı ve cenazeler tabutla gömülmelidir.

Cenaze naklinde kullanılan araç 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile yıkanmalı ve bu çözeltiye 10 dakika maruz bırakılmalıdır. Araba çözeltilinin koroziv etkisi nedeniyle iyice durulanmalı ve havada kurumaya bırakılmalıdır.[13]

Afetlerde Enfeksiyon Kontrol Yaklaşımında Dikkat Edilecek Önemli Hususlar

Afet esnasında sağlık hizmetlerinin öncelikli konuları belirlenmelidir.

Afet sonrası salgınları önlemek için aşısı olan tüm hastalıklara karşı aşı önerilmemektedir.

Bazı durumlarda aşılama önerilirken bazı durumlarda aşılama geri planda tutulmalıdır.

Yardım amacıyla bölgeye gelen ekiplerin enfeksiyon hastalığı taşıyıcısı olmamalarına dikkat edilmelidir.

Afet bölgesinde salgına neden olabilen etkenler bilinmeli, etkenin bulaşına yönelik kontrol önlemleri ve varsa aşılama yapılmalıdır.

Aşılama faaliyetlerinin gerekliliği iyi belirlenmeli, kar-zarar oranı hesaplanmalı, aşılamanın kaynak, maliyet ve ilave iş gücü gerektirdiği göz önüne alınmalıdır.

Aşılama çalışmalarında duyarlı popülasyon (gebeler, yaşlılar, çocuklar) öncelikli hedeflenmeli ve bu grupların aşılama faaliyetlerinin devamlılığı sağlanmalıdır.

Ülke genelinde aşılama oranlarının yüksek oranlara (%95) ulaştırıldığı bazı hastalıklara (tetanoz, boğmaca,



difteri, hepatit B vb.) karşı afet sonrasında da koruyuculuk sağlanabilmektedir.

Afet esnasında salgın gelişiminin önlenmesi için sağlık çalışanları, arama-kurtarma ekiplerine enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik bilgi ve beceriler kazandırılmalıdır.

Yerleşim ve kamp belgeleri enfeksiyon hastalıkları açısından risk taşıyan bölgelerden uzak olmalı, temiz suya kolay ulaşılabilen bir bölge seçilmeli, kişisel temizlik için sabun temin edilmelidir. Atıkların yok edilmesi, vektör kontrolü ve ölümlerin uygun şekilde gömülmesi de sağlanmalıdır.

Afete maruz kalan bireylere enfeksiyon bulaş yolları ve kontrol önlemleri anlatılmalıdır.

Afet bölgesinde koşullara uygun veri (bilgi) toplama sistemi kurulmalı ve veriler analiz edilmelidir, salgın durumunda verilerden yararlanılmalıdır. Riskli alanlarda ev halkı taraması ile aktif veri toplanmalıdır.

Sonuç

Afetlerin hazırlık aşaması ve erken döneminde kontrol ve önleme çalışmaları sürekliliği

Afet öncesi aşılama çalışmaları hem enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditeyi hem de salgın ortaya çıkma riskini azaltacağı

Afet öncesi ve sonrasında bireylere ve çevreye yönelik koruyucu hizmetlerin temini

Düzenli veri toplanması ve analizi

Sağlık ekibinin ve bölge halkının kontrol önlemleri hususunda eğitilmesi

Sağlık hizmetlerinin iyi planlanması ve işletilmesi enfeksiyon hastalıkları ve salgın görülme riskini azaltacaktır (1-3).

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Bu çalışma herhangi bir maddi destekleyen kuruluş yoktur. Yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Çalışkan C, Özcebe H. Afetlerde Enfeksiyon Hastalıkları Salgınları ve Kontrol Önlemleri. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2013; 12.
2. Izumikawa K. Infection control after and during natural disaster. Acute Medicine & Surgery 2019; 6: 5–11.
3. Kılıç S. Afetlerde bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar. Ortadoğu afet ve hastane öncesi yönetim kongresi, 8-11 Ekim 2017, İstanbul.
4. Gökçekuş H, Barlas C, Almuhiye M, Eyni N. Doğal ve İnsan Kaynaklı Afetler, Sonuçları ve Afet Yönetimi. İnşaat Mühendisliği Bölümü Yakın Doğu Üniversitesi Lefkoşa, 2018.
5. Esen Ş. İzolasyon Önlemleri. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2010; 3: 62-6.
6. Yılmaz M. İzolasyon Önlemleri ve Çok İlaça Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Kontrolü. Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol. Sempozyum Dizisi 2008; 60: 213-21
7. Kartal ED. Sağlık Personelinde Aşılama ve Kemoprofilaksi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2010; 3: 54-61.
8. İrmak H. Sularla ilişkili hastalıklar. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü yayınları, Şubat 2018; 21-24, Ankara, [www.https://sbu.saglik.gov.tr-E-kutuphane](https://sbu.saglik.gov.tr-E-kutuphane).
9. Ceylan A, Rençber SY. Ebola Virüs Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics 2015; 1: 53-9.
10. Tülek N, Deveci A. Enfeksiyon Acillerinde Profilaksi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2009; 2: 30-42.
11. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019.
12. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS Yönetimi. <http://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2007/yazi/hurrem.bodur-das-2007-yazi.pdf>.
13. Yapar D. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (Kkka): Sağlık Kurumlarında Enfeksiyon Kontrolü. <https://www.ekmud.org.tr/hastalik>

■ Olgu Sunumu

Yeni bir yaklaşım "Doğal Sezaryen": Anne ve bebek için yararları

A new approach "Natural Cesarean Section" : Benefits for mother and baby

Berrin Günaydın*¹, Selin Erel¹, Gözde İnan¹, Tuncay Nas²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Anne dostu ve aile merkezli bir yaklaşım olan "doğal sezaryen," başlıca intraoperatif cilt teması sonucu anne-bebek bağlanması ve laktasyon ve/veya emzirmenin hızlı başlamasını destekleyen bir yöntemdir. Burada geleneksel sezaryenle doğum deneyimine katkı sağlamak amacıyla yeni bir yaklaşım olarak "doğal sezaryen" tekniğiyle doğum yapan multipar term gebe olguda anestezi-cerrahi yönetimimizi sunduk. Spinal anestezi ile gerçekleştirilen "doğal sezaryen" olgumuzun, bir önceki doğumlarına göre daha az kaygısı olduğunu, bebeğiyle daha erken cilt teması ve bağlanma sonucunda daha erken ve uzun süreli emzirmenin desteklendiğini multidisipliner ekip yaklaşımımızla gözlemledik.

Anahtar kelimeler: sezaryen; emzirme

ABSTRACT

"Natural cesarean section" which is a mother-friendly and family-centered approach, is a method that mainly supports the mother-infant bonding and rapid onset of lactation and/or breastfeeding as a result of early skin contact. Anesthesia-surgical management in a multiparous term parturient delivered with "natural cesarean section" technique as a new approach was presented in order to provide a contribution to the experience of conventional cesarean delivery.

We observed that "natural cesarean section" under spinal anesthesia in our parturient has resulted in less anxiety than her previous births, and the support of early and long-term breastfeeding due to early skin contact and bonding by our multidisciplinary team approach.

Keywords: cesarean; breastfeeding

Sorumlu Yazar*: Berrin Günaydın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: gunaydin@gazi.edu.tr

ORCID: 0000-0002-0422-5536

Gönderim: 21.07.2019 kabul: 06.04.2020

Giriş

Sezaryen, Roma İmparatoru Gaius Julius Caesar'ın doğumundan gelen bir terim olmasına rağmen aslında Sezar bu operasyonla dünyaya gelmemiştir. Sezaryen operasyonundan ilk sağ kurtulan anne, 1580 yılında İsviçreli veteriner Jakob Nufer'in karısıdır. Son yüzyılda prenatal tanı, anestezi bilimindeki ilerlemeler ve gelişmiş cerrahi teknikler sayesinde sezaryenle doğum yapan kadınların bir yandan perioperatif bakımı daha da gelişirken bir yandan da yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir.[1]

Londra'daki Queen Charlotte ve Chelsea Hastanesi'nden bir grup klinisyen, sezaryenle doğum için "doğal sezaryen" olarak tanımladıkları "anne dostu" bir yaklaşım geliştirdi. Bu yaklaşımın amacı ebeveynlerin çocuklarının doğumunu aktif olarak izleyebilmeleri, acele edilmeden bebeğin doğurtulmasıyla fizyolojik otoresüsitasyonunve intraoperatif dönemde erken cilt temasını sağlanmasıyla vajinal doğumdaki durumu taklit etmektir. Bu yeni yaklaşımın anneleri ve aileleri arasında İngiltere'de büyük bir coşkuyla karşılanmıştır. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri (ABD)-Boston'daki Brigham and Women Hastanesi'nin obstetrik anesteziyologları cerrahi ekiple beraber bu yeni yaklaşımda şeffaf cerrahi örtülerin kullanımını gündeme getirerek modifiye etmişlerdir.[2] Anne dostu ve aile merkezli bu modelin faydalarını ve güvenliğini teyit eden klinik araştırmalar, uygun seçilmiş elektif planlı sezaryenlerde bir seçenek olarak kabul görmesi ve gelişmiş ülkelerde birçok kurumda uygulanması sonucunda "doğal" olarak adlandırılan sezaryenler medyada da tanıtılmaya başlandı.[3] "Doğal sezaryen" ya da orijinal adıyla *gentle c-section* tekniğinin, vajinal doğum ile karşılaştırıldığında sezaryenle doğum deneyimine yeni bir katkıda bulunması amacıyla biz de multipar term elektif ilk "doğal sezaryen" olgumuzu sunduk.

Olgu sunumu

Otuz dokuz yaşında (Gravida 3, Parite 2), ASA II 38³ haftalık 81 kg, 163 cm multipar term gebe, perinatal dönemde daha önceden bilgilendirilerek yazılı onam alındıktan sonra "doğal sezaryen" tekniğiyle doğum için mükerrer sezaryen endikasyonu ile ameliyathaneye kabul edildi. Tıbbi öyküsünde hiçbir hastalık ve ilaç kullanımı yoktu. Önceden rejyonel anestezi altında 2 kez sezaryen geçirmiş olan gebe olgudan tek doz spinal anestezi altında sezaryenle doğum için yazılı onam alındı. Dominant olmayan elinden damar yolu açılarak intravenöz (İV) yolla aspirasyon profilaksisi (10 mg metoklopramid+50 mg ranitidin) yapıldı. Standart monitörizasyon için EKG elektrodları sırtta yerleştirildi, kan basıncı manşonu ve puls oksimetre probu yine

dominant olmayan ele takıldı. Hastaya cilt dezenfeksiyonunu takiben L3-4 aralığından 27 G Whitacre spinal iğne ile oturur pozisyonda 11 mg hiperbarik bupivakain+10 µg fentanil +100 µg morfin intratekal uygulandı. Hasta sırtüstü yatırılıp aortokaval dekompresyon amacıyla operasyon masası yaklaşık olarak 15° sola çevrildi. Antibiyotik profilaksisi (1 gram cefazol İV) yapıldı. İdrar sondası takıldıktan sonra ameliyathane lambaları dışındaki tüm ışıklar söndürülüp, bir yandan hastanın istediği müzik açılırken bir yandan da baba ameliyathaneye alınarak annenin başucuna oturtuldu. Cerrahlar tarafından cilt boyanıp örtüldü. Annenin kendi doğumunu izleyebilmesi ameliyat masasının baş tarafında siper en aşağı seviyeye indirilerek sterilizasyonun korunması için şeffaf örtülerle bir daha örtüldü. Duyusal bloğun T4'te olduğu kontrol edildikten sonra operasyonun başlamasına izin verildi. Cilt insizyonunda 5 dakika (dk) sonra 3370 gram, 49 cm boyunda kız bebek doğdu. Pediatristler tarafından değerlendirilen yenidoğanın 1. ve 5.dk Apgar skorları sırasıyla 9 ve 10'du. Bebek 6. dk'da çıplak olarak direkt olarak annenin göğsüne yaslandı ve memeyi tutması için pozisyon verildi. Bu arada annenin dominant eliyle bebeğe sarılmasına yardım edildi. Bebeğin emme refleksiyle memeyi tutmaya çalıştığı izlendi. Baba-anne-çocuk duygusal bir an paylaştılar (Resim 1). Daha sonra bebekle beraber baba ameliyathaneden çıkarılarken, cilti kapanıp pansumanı yapılan anne sedyeye odasına götürüldü.



Resim 1. Ameliyathane atmosferi ve şeffaf örtüler

Tartışma

Komplike olmayan sezaryen endikasyonu olan gebeliklerde tercih edilen "doğal sezaryen" ile doğumun anne ve bebek için çok önemli katkıları olduğu için ilk doğum sezaryenle doğum yapan olgumuzu sunarak bu tekniğin pratik uygulamasını ve deneyimlediğimiz avantajlarını vurguladık.



Doğrudan yenidoğanın annenin çıplak göğsüne yerleştirilmesi, doğumdan sonra ilk 10 dakikadan 24 saate kadar olan temastır. Böylece anne ve yenidoğan arasındaki bağlanmanın erken şekilde cilt teması sonucu sağlanmasıyla, laktasyonun ve/veya başarılı bir emzirmenin başlamasına yol açtığına dair kanıtlar vardır. Yeni bir sistematik derlemede, doğrudan ya da erken tene temas sağlanan anne adaylarının birçoğunda emzirmenin doğumdan dört ay sonra hatta taburcu olduktan altı ay sonrasına dek devam ettiği bildirilmiştir. Bu olguda ilk 1 saatte başlayan laktasyon-emzirme bebek şu an 1 yaşında olmasına rağmen halen devam etmektedir. Ayrıca bu bebeklerin kardiyovasküler ve solunum sistemleri ile kan glukoz seviyelerinin daha stabil olduğu ve uzun vadede birçok olumlu etkileri gösterilmiştir. [4,5] İki kohort çalışmada da dengeli otonom regülasyon ve anne-bebek etkileşimi olduğu ve 6-12 aylık Bayley Bebek Gelişimi Ölçeği'nde daha yüksek puanlar alındığı gösterilmiştir.[6,7] Ayrıca, term bebek doğuran annelerde, doğumdan sonraki ilk saatlerde anksiyetenin azaldığı ve bebeğe bakım davranışının daha iyi geliştiği bildirilmiştir.[8] Araştırma, sezaryenin tüm evrelerinde baba adayının yakın varlığının, annenin kaygısını azalttığı ve babanın çocuk yetiştirme rolünü güçlendirdiğini öne sürmektedir.[9]

"Doğal sezaryen",mükerrer sezaryen endikasyonu olan term gebemizde olduğu gibi çoğunlukla gebelik takiplerinde sağlıklı olan anne ve bebeklerin elektif prosedürleri için uygundur. Nadiren de anne ve bebeğin yüksek risk altında olmadığı, yavaş ilerleyen eylem gibi durumlarda acil sezaryene alınan anne adaylarına da önerilebilir. Ancak morbid obezite, bebeğin prematür, düşük ya da yüksek doğum ağırlığında olması durumunda ve kan kaybı beklenen yüksek riskli gebeliklerde ise doğal sezaryen uygun değildir.[1]

Doğum öncesi dönemde doğal sezaryen için uygun tüm kadınlara, bu yaklaşıma ilişkin bilgiler verilebilir. Anne ve baba adayları ameliyat öncesi anestezi uzmanıyla görüşmeli ve mümkünse ameliyathane gösterilmelidir. Olgumuzun ameliyathane hemşiresi olması bir avantaj olmuştur. Ayrıca ekibin tüm üyelerinin bilinçli ve uyumlu olmasını sağlamak için operasyon öncesi ekip olarak görüşülmesi önerilir. Anne tarafından sezaryen sırasında yanında eşinin varlığı bu aile odaklı yaklaşım için temel bileşendir. İngiltere ve ABD'de erkeklerin doğum sırasında aktif katılımı ve yardımlarının doğum deneyimi hakkında olumlu duygular sağladığını, baba rolünün kazanılmasını teşvik ettiğini ve aile bağını güçlendirdiği belirtilmektedir [9]. Ancak bu kültürün kabul edilebilirliği ülkemizde sınırlıdır bu nedenle standart bir yaklaşım değildir ve sadece "doğal sezaryen" kavramı içinde uygulanmıştır.

Ameliyathanede çiftlere kendi seçtikleri müziği dinleme olanağı sunulur ve sakin bir ortam yaratmak için ameliyathanenin genel ışıkları karartılır. Hastaların, ameliyat öncesinde ve sırasında müzik dinlerken daha az endişe duydukları ve analjezi-sedasyon gereksinimlerinde belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir.[11,12]

Tüm ameliyathane personeli bilgilendirilerek sözlü iletişimin sadece anestezi ve cerrahi amaçlı gerekli olanlarla sınırlandırılması ve gereksiz tüm gürültüyü azaltmasına çalışılır. Ameliyathanedeki gürültü, hem fiziksel hem de psikolojik olarak hastalar ve sağlık çalışanları üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu gürültü, rahatsız edici olabilir, iletişimi zorlaştırabilir, stresi artırabilir ve insan hatalarına katkıda bulunabilir.[13] Ameliyathanenin genel ışıklarının karartılması ile rahatlatıcı bir atmosfer yaratılır ve beyaz ışıklar ise sadece optimal cerrahi çalışma koşulları sağlamak için kullanılır. İskandinav hastanelerinde son zamanlarda cerrahların yorgunluğunu azaltmak ve cerrahi prosedürler sırasında görsel rahatlığı artırmak için insan merkezli duyarlı aydınlatma sistemleri denenmektedir.[14]

Bu olguda yaptığımız gibi hastanın dominant olmayan elinedamar yolu açıldıktan sonra monitörizasyon için annenin göğsüne bebeğin bir kanguru gibi yerleştirilmesi için boş bırakılarak her iki kolunun da bebeği tutmak için serbest kalmasına dikkat edilir.[6-8] Puls oksimetre, diğer parmağa veya kulağına takılır ve EKG elektrodları ise göğsün ön bölgesinden uzağa yerleştirilir. Tansiyon manşonunöraksiyel blok sonrası hemodinamik stabilite sağlanana kadar dominant kolda tutulur. Daha sonra gerekirse hastanın bacağı üzerine alınabilir. Normal olarak bacaklardaki sistolik kan basıncı, brakial arter basıncından % 10-20 daha yüksek olmasına rağmen gebelerin bacak ve kol kan basınçları değerleri arasında zayıf korelasyon olduğunu gösterilmiştir.[15] Aniden hemodinami bozulur veya aşırı cerrahi kanama olursa kan basıncı manşonu hemen kola takılır. Bebek anneden alınarak, anne stabilize oluncaya kadar bebek bakım yatağına konulur veya babaya verilir.

Anestezi tekniği normal sezaryenlerde olandan farklı değildir. Amaç T4 seviyesinde bir duyu blok ile optimal hemodinamik stabiliteyi ve peroperatif iyi bir cerrahi anesteziyi mümkün kılmaktır. Genellikle intratekal olarak fentanil ve morfin ile beraber yaklaşık 10-12 mg hiperbarik bupivakain kullanılır. İngiliz ekolü kombine spinal epidural anesteziyi tercih etse de [1],biz tıbbi kontrendikasyon olmayan tüm elektif sezaryenlerde standart olan tek doz spinal anestezi uygulamayı tercih ediyoruz. Bu arada spinal anesteziye bağlı hipotansiyon

sık karşılaşılan bir yan etkidir. İngiliz obstetrik anestezi uzmanları birliği spinal anesteziye bağlı hipotansiyon önlenmesi ve tedavisinde vazopressör olarak profilaktik fenilefrin infüzyonu (50 µg/dk) önerse de [1,16-18], ülkemizde fenilefrin olmadığı için efedrin ile hipotansiyonu tedavi ediyoruz. Ancak bu olguda peroperatif hiç vazopressör ihtiyacımız olmadı.

Sezaryenlerde uterotonik olarak oksitosin veya varsa karbetosin de kullanılabilir. Bu ilacın oksitosine göre avantajları, yüksek amplitüd ve frekanslı kasılmalara bağlı uterus cevabı nedeniyle etki süresinin yaklaşık 1 saat kadar olması ve 1-2 dk'da hızla etkisinin başlamasıdır. Ayrıca bolus tek bir doz IV 100 µg/10 mL karbetosin kullanımı ile anestezi hastaya ek uterotonik uygulaması gereken durumlar arasındaki geçen süre daha uzundur, obstetrisyenler açısından da daha az uterus masajı ihtiyacı ve kan kaybı daha az olur.[19] Bu olgumuzda IV 100 µg/10 mL serum fizyolojik içinde karbetosin (pabal® 100 µg/ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon karbetosin, FEERING) kullandık.

Cerrahi anestezi için blok yeterliliği kontrol edildikten sonra standart ameliyat örtüleri ve şeffaf örtüler ile asepsi her zamanki gibi korunur (resim 1). Uterus insizyonundan sonra perdeler indirilir ve annenin başı, doğumu rahat izlemesini sağlamak üzere yükseltilir. Bebeğin başı dışarı çıkarıldıktan ve kan temizlendikten sonra, bebeğin gövdesi uterus içinde kalmasına rağmen cerrah, bebeğin "otoresüstasyon" yapmasına ve ağız ve burun boyunca hava solumasına fırsat verir. Birkaç dakikalık gecikme, uterus basıncının akciğer sıvısını dışarı atmasına izin verir ve bebek ağlamaya başlar. Daha sonra, bebeğin omuzlarının doğumu cerrah tarafından kolaylaştırılır ve bebek kendi kollarını geniş bir hareketle dışarı çıkarır. Bebeğin gövdesinin çıkışı, uterus kasılmaları ve kadın doğum uzmanının yardımı ile olur. Kadın Doğum uzmanı bebeğin sağlığını, rengini, tonusunu ve hareketlerini gözlemledikten yaklaşık olarak 1 dk sonra göbek kordonunu klemledi. Bu gecikmeli klemleme, plasenta, kordon ve bebek arasındaki kan akışının devam etmesini sağlar. Gebeliğin 37. haftasından önce doğan bebekte, kordon geç ve erken klemlenmesini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar, gecikmiş kord klemlenmesinin daha az neonatal kan transfüzyonu, daha az intraventriküler hemoraji ve daha düşük nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [20] Yenidoğanlarda geç dönem kord klemlemesi sonrası maternal ve neonatal sonuçlar üzerine yapılan bir derlemede, yenidoğanlarda doğumdan sonra hemoglobin düzeylerinin yüksek olduğunu ve annelerde doğum sonu kanama insidansında ise bir fark olmadığını göstermiştir.[21] Kordon

klemlenmesinden sonra ünitemizde bebek pediatriste verilir. Bebek ılık havlularla kurutulur, temiz havlu ile sıcak tutulur. Bebek/annenin bileklerine isim etiketi takılır. Bebeği izlemesi için baba yakında kalır. Bebeğin sağlığı ile ilgili herhangi bir endişe varsa, bebek anneden alınır ve daha fazla izleme ve yönetim için yenidoğan bakım yatağına götürülür. Eğer anne hemodinamik olarak stabil değilse veya mide bulantısı/kusma varsa, bu durum çözülene kadar geçici olarak bebek anneden alınır. Anne derlenme ünitesindeyken bebekle cilt teması sağlanmaya devam edilir. Bu olgu sunumunda hiçbir yan etki gözlenmeden anne -bebek pediatrist eşliğinde yatağına transfer edildi ve bebek ameliyat bittiğinde tartıldı.

Fetusun emniyeti büyük önem taşımaktadır ve "doğal sezaryen" sırasında hem bebeğin hem de annenin güvende olmasını sağlamak için yoğun çaba sarf edilmelidir. Yenidoğanın geçici takipnesi gibi solunum komplikasyonları sezaryen sonrasında daha sık görüldüğü için yenidoğan ekibinin bu durumu tanıma ve tedavide yetkin olması gerekir. Annenin göğsü, bebeğin konması için güvenli olmalıdır çünkü vücut kütle indeksi yüksek olan annelerde veya ikizlerde zorluk olabilir. Yenidoğanın termoregülasyonu yakından izlenir ve gerektiğinde herhangi bir neonatal hipotermi atağı önlenmeli ve/veya tedavi edilmelidir.

Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi'nde aile merkezli veya "doğal sezaryen" ile doğan bebeklerin güvenliğini değerlendiren araştırmada; solunumsal morbidite, hipotermi, doğum sonrası hasta odasına geliş sıcaklığı insidansları ve yenidoğan ağırlıklarının, standart sezaryenle doğan bebeklerinkine benzer olduğu gösterilmiştir. Yenidoğan yoğun bakımına yatışın, ten tene temas halinde olan bebeklerde daha sık olmasının nedeninin sürekli puls oksimetre ile izlem sonucu aşırı takipten kaynaklandığını bildirmişlerdir.[22] Berlin Charité Hastanesi'nde geleneksel yöntemin "doğal sezaryen" ile kıyaslandığı araştırmada "doğal sezaryen" ile doğan bebeklerde daha yüksek emzirme oranı ve Apgar skorları gözlenirken yenidoğan yoğun bakımına yatış oranlarının ise benzer olduğu bildirilmiştir.[23]

Sonuç

Spinal anestezi ile gerçekleştirilen "doğal sezaryen" ile doğum yapan multipar olgumuzun, bir önceki doğumlarına göre daha az kaygısı olduğunu, bebeğiyle daha erken cilt teması ve bağlanma sağlandığı için bu teknikle objektif olarak daha erken ve uzun süreli emzirmenin desteklendiğini multidisipliner ekip yaklaşımımız sonucunda gözlemledik. Bu duygusal deneyimi



önerme amaçlarından biri de sezaryenle doğumunu teşvik etmek değil, bazı kadınların vajinal doğum yerine endikasyon gereği sezaryenle doğum yapmalarına bir başarısızlık olarak bakmamalarını sağlamaktır. Bu yaklaşımın hayata geçirilmesindeki en büyük zorluk, çalışanların tutumlarını değiştirme ve ritüelleri bırakma konusundaki isteksizlik olsa da anestezi uzmanlarının ameliyathane faaliyetlerini koordine etmedeki dominant etkileri göz önünde bulundurulduğunda, birçok doğum ünitesinde bu aile dostu yaklaşımın bir seçenek olarak artık daha fazla sunulacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Dabrowska D. (Çeviri Erel S.) "Doğal Sezaryen". In: Doğumda Analjezi Sezaryende Anestezi. Şahin S, Owen M, Gunaydin B, Özkan ST, Şahin T (eds). 1st ed. Bursa: Medyay Kitabevi; 2019; 395-99.
2. Camman W, Trainor K. Clear surgical drapes: a technique to facilitate the "natural cesarean delivery". *Anesth Analg* 2012; 115: 981-82.
3. Günaydin B, Nas T. Türkiye'de bir ilk "Doğal Sezaryen". *Life in Life Sağlık Aktüel Haber Dergisi* 2018; 6: 18-21.
4. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 11.
5. Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M, Matthiesen AS, Ransjö-Arvidson AB, Mukhamedrakhimov R, Uvnäs-Moberg K, Widström AM. Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth* 2009; 36: 97-109
6. Ohgi S, Fukuda M, Moriuchi H, Kusumoto T, Akiyama T, Nugent JK, Brazelton TB, Arisawa K, Takahashi T, Saitoh H. Comparison of kangaroo care and standard care: behavioral organisation, development and temperament in healthy, low-birth-weight infants through 1 year. *J Perinatol* 2002; 22: 374-9.
7. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) care and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics* 2002; 110: 16-26.
8. Walters MW, Boggs KM, Ludington-Hoe S, et al. Kangaroo care at birth for full term infants: a pilot study. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2007; 32: 375-81.
9. Gutman Y, Tabak N. The intention of delivery room staff to encourage the presence of husbands/partners at caesarean sections. *Nurs Res Prac* 2011; 2011: 192649.
10. Pestvenidze E, Bohrer M. Finally, daddies in the delivery room: parents' education in Georgia. *Glob Public Health* 2007; 2: 169-83.
11. Moris DN, Linos D. Music meets surgery: two sides to the art of "healing". *Surg Endosc* 2013; 27: 719-23.
12. Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6.
13. Padmakumar AD, Cohen O, Churton A et al. Effect of noise on tasks in operating theatres: a survey of the perceptions of healthcare staff. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017; 55: 164-7.
14. Halper M. How LEDs are eliminating mistakes in the operating room. *LEDs magazine*, Issue 97. www.LEDsmagazine.com Published on June 2, 2017.
15. Zahn J, Bernstein H, Hossain S, Bodian CA, Beilin Y. Comparison of noninvasive blood pressure measurements on the arm calf during Cesarean delivery. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 557-62.
16. Butwick AJ, Columb MO, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Caesarean delivery: what is the latest? *Br J Anaesth* 2015; 114: 183-6.
17. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010; 111: 1221-9.
18. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 111: 1230-7.
19. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, Kreuwel IAM, Bergwerff F, Creutzberg EC, Bruinse HW. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 1111-7.
20. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 8.
21. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 2.
22. Narayan IC, Mulder EEM, Boers KE, van Vonderen JJ, Wolters VERA, Freeman LM, Te Pas AB. Neonatal safety of elective family-centred caesarean sections: a cohort study. *Front Pediatr* 2018; 6: 20.
23. Armbrust R, Hinkson L, von Weizsäcker K, Henrich W. The Charité cesarean birth: a family orientated approach of cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 163-68.

International Journal of Contemporary Health Sciences

Uluslararası Çağdaş Sağlık Bilimleri Dergisi

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "International Journal of Contemporary Health Sciences", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri dergipark üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Açık erişim politikası:International Journal of Contemporary Health Sciences açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Int J Cont Health Sci

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, DergiPark'ta yer alan International Journal of Contemporary Health Sciences linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilebilir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: Web adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde referans edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgöl kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. **Sunum sayfası:** Yazının INTERNATIONAL JOURNAL OF CONTEMPORARY HEALTH SCIENCES'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. **Başlık sayfası:** Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. 2019'DAN İTİBAREN YAZARLARIN ORCID NUMARALARINI ZORUNLU OLARAK BİLDİRMESİ GEREKMEKTEDİR.

3. **Makale dosyası:** (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (runing title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır ve tamamı küçük harflerle yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş(Introduction), Gereç ve Yöntemler(Material and Methods), Bulgular(Results), Tartışma(Discussion), Sonuç(Conclusion) olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş(Introduction), Olgu(Case), Tartışma(Discussion), Sonuç(Conclusion) olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.

Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Gereç ve Yöntemler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. INTERNATIONAL JOURNAL OF CONTEMPORARY HEALTH SCIENCES gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunumlarında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4.Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19.

Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addicton Medicine, Graham AW. Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir: 1. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, 2. analizi ya da ifade edilmesi; 3. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi 4. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1. Çalışmanın dizaynı 2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması 3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Öz/anahtar kelimeler, Abstract/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.

6. Telif Hakları Devir Formu

7. Etik kurul onayının bir kopyası