



TROIA MEDICAL JOURNAL

ISSN: 2630-6107
eISSN: 2667-7172

Yıl (Year): 2022

Cilt (Volume): 3

Sayı (Number): 1

Derginin tam adı ve kısaltması
(Name and abbreviation)

Troia Tıp Dergisi
(Troia Medical Journal)
Troia Med J

Sahibi (Owner)

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
(On behalf of Çanakkale Onsekiz
Mart University Medicine Faculty),
Prof. Dr. Muammer KARAAVVAZ
Dekan (Dean)

Yayın Türü
(Type of Publication)
Sürekli (Periodical)

Yayın Sıklığı
(Publication Frequency)
Yılda üç sayı
(Three issues annually)

Yayın Konusu
(Subject of Publication)
Genel tıp (General medicine)

Yayın dili
(Publication Language)
Türkçe ve İngilizce
(Turkish and English)

Adres (Address)
Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Terzioğlu Yerleşkesi, 17110,
Çanakkale.

E-posta: tip@comu.edu.tr
Telefon: 0 286 218 00 18
Faks: 0 286 218 37 38

Baskı (Press)
Tam Pozitif Reklamcılık ve
Matbaacılık İç ve Dış Ticaret Ltd.
Şti., Çamlıca Mah. 145. Cadde
10/11, Yenimahalle/Ankara.
Telefon: 0312 397 0031
GSM: 0532 475 3181

Yayın tarihi: Ocak 2022

Editör (Editor)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Mustafa EDREMİTLİOĞLU
(Çanakkale, Türkiye)

Sonay OĞUZ
(Çanakkale, Türkiye)

Erkan TOPKAN
(Adana, Türkiye)

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Basic Medical Sciences)
Alper AKÇALI
(Çanakkale, Türkiye)

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Internal Medical Sciences)
Coşkun ZATERİ
(Çanakkale, Türkiye)

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Surgical Medical Sciences)
Şükrü TAŞ
(Çanakkale, Türkiye)

Bölüm Editör Yardımcıları

(Associate Section Editors)

Nilüfer ULAŞ AYTÜRK
(Çanakkale, Türkiye)

İsmail Ertuğrul GEDİK
(Çanakkale, Türkiye)

Nazan KAYMAZ
(Çanakkale, Türkiye)

Şule ÖZER
(Çanakkale, Türkiye)

Ercan AKŞİT

(Çanakkale, Türkiye)

Ersen KARAKILIÇ
(Çanakkale, Türkiye)

Ozan KARATAĞ
(Çanakkale, Türkiye)

Serkan SAYGI
(Stokholm, İsveç)

Redaksiyon (Redaction)

Mehmet Akif OVALI
(Çanakkale, Türkiye)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Bilişim Editörü

(Web Editor)
Mehmet Ali ÇAN
(Çanakkale, Türkiye)

Mizanpaj (Layout)
H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

İstatistik Editörü

(Statistics Editor)
Çetin TORAMAN
(Çanakkale, Türkiye)

Sekreter (Secretary)
H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Tüm yayın hakları Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.
All right reserved by Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty.

Amaç ve Kapsam

Troia Tıp Dergisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından çıkarılan ve genel tıp alanında süreli yayın yapan bilimsel bir dergidir. Dergimizin amacı tıbbın tüm dallarında güncel konularda yazılmış, kaliteli, güvenilir, etik ilkelere uygun ve bilimsel bilgi birikimine etkin katkı sağlayan makaleleri ulusal ve uluslararası düzeyde okuyuculara ulaştırmak üzere yayınlamaktır. Bilimsel bağımsızlık ve ifade serbestliği çerçevesinde, etik ilkelere, yayın haklarına ve fikri mülkiyet kavramlarına saygı göstererek, önyargısız ve çift-kör hakem değerlendirmesi ile yayın yapmak temel amacımızdır.

Dergimiz hem internet üzerinden açık erişim hem de basılı olarak yılda üç kez yayınlanmaktadır. Yayın kurulunun belirlediği konularda ek sayılar çıkarılır. Yayın politikası ve süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) ve Committee on Publication Ethics (COPE) yönergeleri takip edilerek yürütülmektedir. Yayınlanacak makalelerde özgün bilimsel değer ve yüksek yazım kalitesi koşulu aranmaktadır. İçeriğinde temel, dahili ve cerrahi bilimlere ait orijinal araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup türünde yazılara yer verilmektedir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm makalelerde başlık ve editöre mektup dışındaki makalelerde özet iki dilde de yayımlanır. Dergimiz açık erişim olup yazarlardan değerlendirme, yayın, basım veya başka bir isim altında ücret talep edilmemektedir.

Dergimizin en önemli misyonu ülkemizin tüm dünyada tıp alanındaki gelişmelere sunacağı katkıyı arttırmaktır. Bu kapsamda, ülkemizdeki tıp bilim insanları için uygun, kolay ulaşılabilir, saygın ve güvenilir, iyi hakemlik uygulamalarını ilke edinmiş, güncel ve ilgi çekici konulara odaklanmış bir dergi oluşturmak temel amacımızdır. Derginin hedef kitlesi, tıbbın tüm uzmanlık alanlarında dünyada ve ülkemizde çalışan akademisyenler ve sağlık çalışanlarıdır. Dergimizin en önemli hedefi, uluslararası alanda etki değeri yüksek saygın veritabanlarında indekslenen, genel tıp konularında tüm dünyadaki ilgili bilim insanları tarafından ilgiyle izlenen öncü pozisyonda bir tıp dergisi olmaktır.

Aim and Scope

Troia Medical Journal is a scientific journal published by Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty. It publishes articles with double-blind peer review process in the field of general medicine. The aim of our journal is to publish high quality and reliable articles contributing to scientific knowledge, and written on current topics in all branches of medicine in accordance with ethical principles to reach readers at national and international level. Within the framework of scientific independence and freedom of expression, our main goal is to publish without prejudice, and respecting ethical principles, publishing rights and intellectual property concepts.

Our journal is published three times a year, both in open access and in print. Supplements are issued on the subjects determined by the editorial board. Publication policy and processes are carried out by following International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) and Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. Original scientific value and high writing quality conditions are sought for the articles to be published. Issues include original research articles, case reports, reviews and letters to the editor in the fields of basic, internal and surgical sciences. The language of the journal is Turkish and English. In all articles, the title and abstract (except in letters to the editor) are published in both languages. Our journal is open access, and the authors are not charged for evaluation, publication, publication or any other process.

The most important mission of our journal is to increase the contribution of our country to the developments in the field of medicine all over the world. In this context, our main goal is to create a journal that is suitable for medical scientists in our country, easily accessible, respected and reliable, adopting good refereeing practices as a principle, and focusing on current and interesting topics. The target audience of the journal is academicians and healthcare professionals working in all fields of medicine in the world and in our country. The most important goal of our journal is to be a pioneering medical journal indexed in reputable databases with high impact value in the international arena, and followed with interest by relevant scientists all over the world.

Etik İlkeler ve Yayın Politikası

1. Genel Etik İlkeler

- Troia Tıp Dergisi yayın süreci, bilimsel yöntemlere dayanan bilginin tarafsız bir biçimde üretilmesi, geliştirilmesi, sunulması ve uluslararası düzeyde paylaşılmasını esas alır. Dergimiz yansız olarak bilimsel yöntemlerin uygulanmasını esas alan yayın politikası gereğince hakemli dergi özelliğinde yapılandırılmış açık erişimli bir dergidir. Editörler, hakemler, yazarlar ve tüm paydaşları tarafından etik ilkelere uygun bilimsel üretimin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.
- Etik görev ve sorumluluklar oluşturulurken açık erişim olarak Committee on Publication Ethics (COPE) tarafından yayınlanan rehberler ve politikalar dikkate alınarak hazırlanmıştır. Yine COPE Dergi Editörleri için İyi Uygulama Kılavuzları ve Davranış Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) tüm editörler ve bilimsel kurul tarafından benimsenmiştir. Dergimizin editöryel ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Derginin editöryel ve yayın süreçleri, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.
- Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir. Eğer makalede daha önce yayınlanan makalelerden alıntı varsa, makalenin yazarı yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı onay almak ve bunu makalesinde belirtmek zorundadır. Alınan onay belgesi makaleyle beraber editörlüğümüze gönderilmelidir.
- Makaleler, intihal ve etik olmayan durumların belirlenmesi için iThenticate programı kullanılarak dergi tarafından taranır. İntihallere yol açan makaleler derhal reddedilecektir.
- Dergi sahibi, yayıncı ve diğer hiçbir politik ve ticari unsur, editörlerin bağımsız karar almalarını etkilemez.
- Yazarlar, dergi editörleriyle iletişime geçerek makalesini geri çekmek istediğini belirten bir dilekçe ile hakem süreci başlatılmamış makalelerini geri çekebilirler. Yayın kurulu tarafından çalışmaların geri çekme isteği onaylanmadığı sürece yazarlar makalelerini başka bir dergiye değerlendirmek üzere gönderemezler.
- Derginin yayın sürecinin herhangi bir aşamasında veya makale yayımlandıktan sonra hiçbir yazardan değerlendirme ve basım ücreti veya bağış talep edilemez.

2. Yayıncının Etik Sorumlulukları

- Bağımsız editör kararı oluşturulmasını taahhüt eder.
- Troia Tıp Dergisi'nde yayınlanmış her makalenin mülkiyet ve telif hakkını korur ve yayınlanmış her kopyanın kaydını saklama yükümlüğünü üstlenir.
- Editörlere ilişkin her türlü bilimsel suiistimal, atf çeteciliği ve intihalle ilgili önlemleri alma sorumluluğuna sahiptir.
- Makalelerde düzeltme veya dizgi hatalarının düzeltilmesini gerektiren durumlar varsa düzeltmeler numaralanmış bir sayfada ve içindekiler sayfasında yer alır. Orijinal alıntılar içerir; orijinal makale ile bağıntılı (çevrimiçi ise benzer şekilde) olur.
- Yayınlanmış bir makalede bilimsel dolandırıcılık varsa dergi bir geri çekme yazısı yayımlamalıdır. Geri çekmeye alternatif olarak editör, çalışmanın oluşumu ve bütünlüğünün görünümü hakkında kaygı ifadesi yayımlamayı tercih edebilir. Geri çekme veya kaygı ifadesi, çevrimiçi sürümünün yanı sıra derginin belirgin bir bölümünde numaralanmış bir sayfada yer alır, içindekiler sayfasında sıralanır ve girişinde orijinal makalenin başlığını içerir. Geri çekme metninde, makalenin geri çekilme nedeni açıklanır.
- Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin gözden geçirmeleri basılamaz ve açıklanamaz.
- Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

-
- Troia Tıp Dergisi içeriğinde editör, hakemler, yazarlar ile ilgili etik ilkelere uymayan bir durum veya içerikle karşılaşılması durumunda, bu durum derginin e-posta adresine bildirilmelidir.

3. Editörlerin Etik Sorumlulukları

Yayın Kurulu'nu, dergi için herhangi bir çıkar gözetmeksizin çalışmayı taahhüt etmiş olan bilimsel rüştünü ispat etmiş akademisyenler oluşturur. Yayın Kurulu üyeleri, sağlık bilimlerinin bilim dalları gözetilerek süre gözetmeksizin görevlendirilir. Baş Editör veya Yayın Kurulu makalenin alanına göre, gerekli olduğunda Yayın Kurulu üyesi olmayan akademisyenlere de alan editörü veya yardımcı editör olarak incelemesi için makale gönderebilir.

3.1. Genel görev ve sorumluluklar

Editörler Troia Tıp Dergisi'nde yayınlanan her yayından sorumlu olmaları bağlamında aşağıdaki rol ve yükümlülükleri taşımaktadır:

- Okuyucuların ve yazarların bilgi ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik çaba sarf etme,
- Sürekli olarak derginin gelişimini sağlama,
- Dergide yayınlanan çalışmaların kalitesini geliştirmeye yönelik süreçleri yürütme,
- Düşünce özgürlüğünü destekleme,
- Akademik açıdan bütünlüğü sağlanma,
- Fikri mülkiyet hakları ve etik standartlardan taviz vermeden iş süreçlerini devam ettirme,
- Düzeltme, açıklama gerektiren konularda yayın açısından açıklık ve şeffaflık gösterme.

Bu ilkeler altında:

- Editörler, Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmaların tüm süreçlerinden sorumludur. Bu çerçevede ekonomik ya da politik kazançlar göz önüne alınmaksızın karar verici kişiler editörlerdir.
- Editörler; yazarlar, hakemler ve diğer editörler arasındaki çıkar çatışmalarını göz önünde bulundurarak, çalışmaların yayın sürecinin bağımsız ve tarafsız bir şekilde tamamlanmasını garanti eder.
- Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği, gözden geçirme sürecinin durumu, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz.
- Editörler kör hakemlik ve değerlendirme süreci politikalarını uygulamakla yükümlüdür. Bu bağlamda editörler her çalışmanın adil, tarafsız ve zamanında değerlendirme sürecinin tamamlanmasını sağlar.
- Editörler her makalenin dergi yayın politikaları ve uluslararası standartlara uygun olarak yayınlanmasından sorumludur.
- Editörler değerlendirilen çalışmalarda yer alan deneklere veya görsellere ilişkin kişisel verilerin korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmalarda kullanılan bireylerin açık rızası belgeli olmadığı sürece çalışmayı reddetmekle görevlidir. Ayrıca editörler yazar, hakem ve okuyucuların bireysel verilerini korumaktan sorumludur.
- Editörler değerlendirilen çalışmalarda insan ve hayvan haklarının korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmalarda kullanılan deneklere ilişkin etik kurul onayı, deneysel araştırmalara ilişkin izinlerin olmadığı durumlarda çalışmayı reddetmekle sorumludur.
- Editörler olası suiistimal ve görevi kötüye kullanma işlemlerine karşı önlem almakla yükümlüdür. Bu duruma yönelik şikâyetlerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi konusunda titiz ve nesnel bir soruşturma yapmanın yanı sıra, konuyla ilgili bulguların paylaşılması editörün sorumlulukları arasında yer almaktadır.
- Editörler çalışmalarda yer alan hata, tutarsızlık ya da yanlış yönlendirme içeren yargıların hızlı bir şekilde düzeltilmesini sağlamalıdır.
- Editörler yayınlanan tüm makalelerin fikri mülkiyet hakkını korumakla, olası ihlallerde derginin ve yazarların haklarını savunmakla yükümlüdür. Ayrıca editörler yayınlanan tüm makalelerdeki içeriklerin başka yayınların fikri mülkiyet haklarını ihlal etmemesi adına gerekli önlemleri almakla yükümlüdür.
- Dergide yayınlanan eserlere ilişkin ikna edici eleştirileri dikkate almalı ve bu eleştirilere yönelik yapıcı bir tutum sergilemelidir.
- Eleştirilen çalışmaların yazarlarına cevap hakkı tanınmalıdır.
- Olumsuz sonuçlar içeren çalışmaları göz ardı etmemeli ya da dışlamamalıdır.
- Editörler yazar, hakem veya okuyuculardan gelen şikâyetleri dikkatlice inceleyerek aydınlatıcı ve açıklayıcı bir şekilde yanıt vermekle yükümlüdür.

-
- Editör değerlendirilmek üzere gönderilen bir makalenin öncelikle yayın etiğe uygunluğunu değerlendirir ve yazının bilimsel önemini, özgünlüğünü, bilimsel geçerliliğini ve konunun derginin alanına uygunluğunu inceleyerek, yazıyı alan editörlerine veya hakemlere iletir.
 - Yazı hakkında olumsuz bir durum varlığında, değerlendirmeye almadan yazıyı ret etme veya yazara geri gönderme hakkını kullanabilir.
 - Editör, konuya hâkim akademisyenler arasından hakem seçilmesinden, hakemlerin yazarlara ve yazarların kurumlarına kör kalmasından, hakem özellikle talep etmediği müddetçe yazarların hakemlere kör kalmasından sorumludur.
 - Hakemlerin talep ettiği düzeltmelerin yazara açıklayıcı ve kibar bir dil ile sunulmasından sorumludur.
 - Hakemlerin makale değerlendirme formu kapsamında hakem değerlendirmelerini veya özel (istatistiksel inceleme vb.) değerlendirilmelerin etik bir şekilde sürdürülmesinden ve makalelerin bilimsel olarak üst seviyelerde hazırlanmasında yazarlara katkı sağlamaktan sorumludur.
 - Editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar.

3.2. Dergi sahibi ve yayıncı ile ilişkiler

Editörler ve yayıncı arasındaki ilişki editöryel bağımsızlık ilkesine dayanmaktadır. Editörlerin alacağı tüm kararlar yayıncı ve dergi sahibinden bağımsızdır.

3.3. Yayın kurulu ile ilişkiler

- Editörler, tüm yayın kurulu üyelerinin süreçleri yayın politikaları ve yönergelere uygun ilerletmesini sağlamalıdır.
- Yayın kurulu üyelerini yayın politikaları hakkında bilgilendirmeli ve gelişmelerden haberdar etmelidir.
- Yayın kurulu üyelerinin çalışmaları tarafsız ve bağımsız olarak değerlendirmelerini sağlamalıdır.
- Yeni yayın kurulu üyelerini, katkı sağlayabilir ve uygun nitelikte belirlemelidir.
- Yayın kurulu üyelerinin uzmanlık alanına uygun çalışmaları değerlendirme için göndermelidir.
- Yayın kurulu ile düzenli olarak etkileşim içerisinde olmalıdır.
- Yayın kurulu ile belirli aralıklarla yayın politikalarının ve derginin gelişimi için toplantılar düzenlemelidir.

3.4. Hakemler ile ilişkiler

Editörlerin hakemlere karşı görev ve sorumlulukları aşağıdaki şekildedir:

- Hakemleri çalışmanın konusuna uygun olarak belirlemelidir.
- Hakemlerin değerlendirme aşamasında ihtiyaç duyacakları bilgi ve rehberleri sağlamakla yükümlüdür.
- Yazarlar ve hakemler arasından çıkar çatışması olup olmadığını gözetmek durumundadır.
- Körleme hakemlik bağlamında hakemlerin kimlik bilgilerini gizli tutmalıdır.
- Hakemleri tarafsız, bilimsel ve nesnel bir dille çalışmayı değerlendirmeleri için teşvik etmelidir.
- Hakemlerin performansını artırıcı uygulama ve politikalar belirlemelidir.
- Hakem havuzunun dinamik şekilde güncellenmesi konusunda gerekli adımları atmalıdır.
- Nezaketsiz ve bilimsel olmayan değerlendirmeleri engellemelidir.
- Hakem havuzunun geniş bir yelpazeden oluşması için adımlar atmalıdır.

3.5. Yazarlar ile ilişkiler

Editörlerin yazarlara karşı görev ve sorumlulukları aşağıdaki şekildedir:

- Editörler, çalışmaların önemi, özgün değeri, geçerliliği, anlatımın açıklığı ve derginin amaç ve hedeflerine dayanarak olumlu ya da olumsuz karar vermelidir.
- Yayın kapsamına uygun olan çalışmaların ciddi problemi olmadığı sürece hakem değerlendirmesi aşamasına almalıdır.
- Editörler, çalışma ile ilgili ciddi bir sorun olmadıkça, olumlu yöndeki hakem önerilerini göz ardı etmemelidir.
- Yeni editörler, çalışmalara yönelik olarak önceki editör(ler) tarafından verilen kararları ciddi bir sorun olmadıkça değiştirmemelidir.
- Kör hakemlik ve değerlendirme süreci mutlaka yayınlanmalı ve editörler tanımlanan süreçlerde yaşanabilecek sapmaların önüne geçmelidir.

-
- Yazarlara açıklayıcı ve bilgilendirici şekilde bildirim ve dönüş sağlanmalıdır.

3.6. Okuyucu ile ilişkiler

- Editörler tüm okuyucu, araştırmacı ve uygulayıcıların ihtiyaç duydukları bilgi, beceri ve deneyim beklentilerini dikkate alarak karar vermelidir.
- Yayınlanan çalışmaların okuyucu, araştırmacı, uygulayıcı ve bilimsel literatüre katkı sağlamasına ve özgün nitelikte olmasına dikkat etmelidir.
- Editörler okuyuculardan gelebilecek geribildirimleri değerlendirmeye almalı ve açıklayıcı bilgilerle yanıt vermelidir.

4. Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Makale değerlendirme sürecinde kör hakemlik uygulaması gereğince hakemler yazarlar ile doğrudan iletişim kuramazlar.
- Değerlendirilen makale için önerilen düzeltme istemleri DergiPark yönetim sistemi üzerinden editörlere iletilir. Bu düzeltmeler makalenin olumlu ve olumsuz özelliklerini editöre sunacak şekilde hazırlanmalıdır.
- Hakemler atanmış olmalarına rağmen makale konusunda uzman değil iseler ilgili makaleyi değerlendirmeyi kabul etmemelidir.
- Hakemler değerlendirmeyi yansız ve gizlilik içinde yapmalıdır. Makale yayınlanmadan önce içeriğine yönelik olumlu veya olumsuz paylaşımlarda bulunmamalıdır.
- Eğer kendilerine gönderilen makalelerde yazar-yazar arasında veya yazar-hakem arasında bir çıkar çatışması olduğunu saptarlarsa bu durumu sadece editöre bildirmelidirler.
- Hakemler değerlendirmelerini yapıcı esaslar başta olmak üzere akademik görgü kuralları içerisinde yapmalıdırlar. Düşmanlık, iftira ve hakaret içeren aşağılayıcı kişisel yorumlar yapmamalıdır.
- Hakemler yazıyı belirtilen süre içerisinde değerlendirmelidirler. Eğer hakem herhangi bir nedenden dolayı değerlendirme sürecinde gecikme yaşayacak ise bu aksaklığı editöre bildirmelidir.
- Hakemlerin, mükerrer yayın, intihal vb. gibi olası araştırma ve yayın etiği ihlalleri konusunda yorumda bulunmaları beklenir.
- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır.
- Milliyet, cinsiyet, dini inançlar, siyasi inançlar ve ticari kaygıların değerlendirmeye etki etmesine izin vermemelidir.
- İnceledikleri çalışmaları değerlendirme sürecinden sonra imha etmeli ya da editöre göndermelidirler. İnceledikleri çalışmaların sadece nihai versiyonlarını ancak yayılandıktan sonra kullanabilir.
- Hakemlerin kendileri için makalelerin kopyalarını çıkarmalarına izin verilmez ve editörün izni olmadan makaleleri başkasına veremezler.

5. Yazarların Etik Sorumlulukları

- Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.
- Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleler başka bir dergide yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Eğer özet metin olarak Kongre veya toplantılarda sunuldu ise bu durum makale başvurusu esnasında açıkça belirtilmelidir. Yazarlar çalışmalarını aynı anda birden fazla derginin başvuru sürecinde bulunduramaz. Her bir başvuru önceki başvurunun tamamlanmasını takiben başlatılabilir. Başka bir dergide yayınlanmış çalışma Troia Tıp Dergisi'ne gönderilemez.
- Yazarların gönderdikleri çalışmaların özgün olması beklenmektedir. Yazarların başka çalışmalardan yararlanmaları veya başka çalışmaları kullanmaları durumunda eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmaları ve/veya alıntı yapmaları gerekmektedir.
- Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile **Yayın Hakkı Devir Formu**'nda belirtilmesi gerekir.
- Makale yazarlarının tümü makalenin son halini okumuş olmalıdırlar. Yayın için gönderilmiş makalelerde Yayın Hakları Telif Formu'nu imzalamış olan her yazar etik ilkeler ile ilgili eşit sorumluluğa sahiptir.
- Yazarlar yapılan çalışmanın kendi çalışmaları olduğunu ve makalenin intihal içermediğini garanti etmelidirler.

-
- Yazarlar makalelerini dergi yazım kurallarına göre düzenlemiş olmalıdırlar.
 - Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir.
 - Yazarlardan değerlendirme süreçleri çerçevesinde makalelerine ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir durumda yazarlar veri ve bilgileri yayın kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.
 - Yazarlar makalenin değerlendirme sürecinde katkı sağlayacaklarını umdukları hakemleri Editöre önerebilirler. Bu hakemlerin yazıya atanması editörlerin inisiyatifindedir. Önerilen hakemler ile herhangi bir iletişim veya çıkar ilişkisi içerisine girilmemelidir.
 - Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacaktır. Troia Tıp Dergisi bu konuda sorumluluk kabul etmez.
 - İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda Gereç ve Yöntem bölümünde çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.
 - Tüm bilim dallarında insanlar ve hayvanlar ile yapılan (materyal ve veriler dahil) araştırmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede açıkça belirtilmelidir. İzinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır. Editörün talep etmesi durumunda ayrıca da belgelendirilmelidir. Etik kurul onayı olmayan makaleler değerlendirmeye kabul edilmeyecektir ve her ne aşamada olursa olsun süreçten çıkarılacaktır.
 - Çalışmaya dahil edilen tüm kişilere veya vasilerine **Bilgilendirilmiş Onam Formu** imzalatılmalı ve bu metin içinde belirtilmelidir.
 - Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan bilgilendirilmiş olur (rıza) alınmalıdır.
 - Olguların kimliklerini ifşa edecek bilgiler ve fotoğraflar bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça basılmazlar. Basılması gerektiğinde olgudan veya vasisinden yazılı onay alınmalıdır.
 - Hayvanlar üzerinde yürütülmüş olan çalışmaların biyomedikal araştırmalarda deney hayvanlarının kullanımı ile ilgili yönergeye uyması gereklidir (WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research). Çalışmada hayvan kullanılmış ise yazarlar, makalenin yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar.
 - Yazarlar makaleye bilimsel katkılarını açıkça beyan etmelidirler. Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Bu bağlamda yazar yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilmelidir.
 - Çok merkezli çalışmalarda grubun tüm üyelerinin yukarıda belirtilen şartları karşılaması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Yayın Hakları Telif Formu'nda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarların tümünün ismi başvuru belgelerinde yer almalıdır.
 - Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler Teşekkür kısmında sıralanmalıdır.
 - Çalışmanın içeriğine entelektüel katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.
 - Değerlendirme süreci başlamış bir çalışmanın yazar sorumluluklarının değiştirilmesi (Yazar ekleme, yazar sırası değiştirme, yazar çıkartma gibi) teklif edilemez.
 - Tüm çalışmalarda çıkar çatışması teşkil edebilecek durumlar ve ilişkiler açıklanmalıdır.
 - Finansal ve materyal destekleri belirtilmelidir.
 - Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticarî bağlantı veya çalışma için maddî destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticarî ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.
 - Yazarların yayınlanmış, erken görünüm veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörle iş birliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Ethical Principles and Publication Policy

1. General Ethical Principles

- Publication processes of Troia Medical Journal are based on producing, developing and sharing knowledge evenhandedly within scientific methods. On this basis, Troia Medical Journal is peer-reviewed open access scientific journal. It is aimed to carry out scientific production in accordance with ethical principles by editors, referees, authors and all stakeholders.
- The ethical task and responsibilities below, has been prepared considering the guidelines and policies, published by the Committee on Publication Ethics (COPE). COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors have been adopted by all editors and scientific board. The journal's publication processes are executed in accordance with the guides, International Medical Journals Editors Board (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), National Information Standards Organization (NISO) and DOAJ-Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.
- The compliance of the article with ethical rules is the responsibility of the authors. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. If there is a citation from the previously published articles, the author of the article must have the right to publish the article and have written consent from the authors and state it in the article. The consent document must be sent to the editorial board along with the article.
- The manuscripts are scanned by the journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Troia Medical Journal will immediately reject manuscripts with plagiarism.
- The owner of the journal, any other political or economic factors do not influence the independent decision-making mechanism of the editors.
- Authors can withdraw their manuscript before the beginning of peer-review process with a letter to the journal editors stating that they want to retract their manuscript. Unless the retraction request is approved by the editorial board, authors cannot send their articles to another journal for evaluation.
- At any stage of the journal's publishing process or after the article has been published, no fee or donation for evaluation, publication, printing, or disseminating processes can be requested from any author.

2. Ethical Responsibilities of the Publisher

- The publisher undertakes to have an independent editorial decision made.
- The publisher protects the intellectual property rights of all the articles published in Troia Medical Journal and holds the responsibility to keep a record of each unpublished article.
- The publisher bears all the responsibility to take the precautions against scientific abuse, fraud and plagiarism.
- If there are situations that require correction of errors in the articles, the corrections are presented in the contents page, have links to the original article.
- If there is scientific fraud in a published article, the journal publishes a retraction letter. As an alternative to retraction, the editor may choose to publish a statement of concern about the work. The retraction or concern statement appears on a numbered page in a particular section of the journal, and is listed on the table of contents, and includes the title of the original article in its introduction, as well as in its online version. The reason for the retraction of the article is explained in the retraction text.
- Reviews of referees cannot be published or disclosed without the permission of the author and editor.
- Care should be taken to keep the identity of the referees anonymous. In some cases, with the decision of the editor, the comments of the referees on the article can be sent to other referees who interpret the same article to clarify comments.
- In case of encountering a situation or content that does not comply with the ethical principles regarding the editors, referees, authors in the content of Troia Medical Journal, it should be reported to the e-mail address of the journal.

3. Ethical Responsibilities of Editors

The Editorial Board is formed by academicians who have proven their scientific competence, and who have committed to work for the journal without any interest. Members of the Editorial Board are appointed according to the disciplines of health sciences without time restriction. The Editor-in-Chief or Editorial Board may appoint non-editorial board members as field editor or assistant editor depending on the field of the article.

3.1. General duties and responsibilities

Editors are responsible for each study published in Troia Medical Journal. In this respect, the editors have the following roles and responsibilities:

- Making efforts to meet the demand for knowledge from readers and authors,
- Ensuring the continuous development of the journal,
- Managing the procedures aimed to improve the quality of the studies published in the journal,
- Supporting freedom of expression,
- Ensuring academic integrity,
- Following the procedures without making concessions on intellectual property rights and ethical standards,
- Being transparent and clear in issues that require correction or explanation.

Under these principles:

- Editors are responsible for all the processes that the manuscripts submitted to Troia Medical Journal will go through. Within this framework, ignoring the economic or political interests, the decision-makers are the editors.
- Editors, considering that there may be conflicting interests between reviewers and other editors, guarantee that the publication process of the manuscripts will be completed in an independent and unbiased manner.
- Editors does not share information about the articles (receipt of the article, its content, the status of the review process, the criticism of the referees or the conclusion) with anyone other than the authors or referees.
- Editors are obliged to comply with the policies of blind peer-review process. Therefore, the editors ensure that each manuscript is reviewed in an unbiased, fair and timely manner.
- Editors are responsible for publishing each article in accordance with journal publishing policies and international standards.
- Editors are supposed to protect the personal information related with the subjects or images in the studies being reviewed, and to reject the study if there is no documentation of the subjects' consent. Furthermore, editors are supposed to protect the personal information of the authors, reviewers and readers.
- Editors are supposed to protect human and animal rights in the studies being reviewed, and must reject the experimental studies which do not have ethical and related committee's approval.
- Editors are supposed to take measures against possible abuse and malpractice. They must conduct investigations meticulously and objectively in determining and evaluating complaints about such situations. They must also share the results of the investigation.
- Editors must make sure that the mistakes, inconsistencies or misdirection in studies are corrected quickly.
- Editors are responsible for protecting the intellectual property rights of all articles published in the journal, and the rights of the journal and authors in cases where these rights are violated. Also, editors must take measures to prevent the content of all published articles from violating the intellectual property rights of other publications.
- Editors must:
 - Pay attention to the convincing criticism about studies published in the journal and must have a constructive attitude towards such criticism.
 - Grant the right of reply to the authors of the criticized study.
 - Not ignore or exclude the study that include negative results.
 - Examine the complaints from authors, reviewers or readers and respond to them in an explanatory and enlightening manner.

-
- The editor-in-chief first evaluates the publication ethics of an article submitted for evaluation, then examines the scientific importance, originality, scientific validity and relevance to the journal's scope, and submits the article to the field editor or referees.
 - Editors can reject the article or send it back to the author in case of any negative situation.
 - Editors are responsible for the selection of referees from among academicians who are experts in the field of the manuscript, and for keeping blind the referees to the authors and their institutions, and for keeping blind the authors to the referees unless the referee specifically requests otherwise.
 - Editors are responsible for submitting the corrections requested by the referees to the author in an explanatory and polite language.
 - Editors are responsible for the ethical and scientific maintenance of referee evaluations including special evaluations (statistical analysis, etc.) within the scope of the Article Evaluation Form, and to contribute to the authors in the preparation of the articles.
 - Editors should make it clear that the articles submitted to reviewers for their peer-review are the private property of the authors, and that this is a privileged communication. Referees and editorial board members cannot discuss articles open to the public.

3.2. Relationships with the Journal's owner and publisher

The relationship between the editors and publisher is based on the principle of the independency of editors. All the decisions made by the editors are independent of the publisher and the owner of the journal as required by the agreement made between editors and publisher.

3.3. Relationships with the editorial board

Editors must:

- Make sure that the members of the editorial board follow the procedures in accordance with the publication policies and guidelines.
- Inform the members about the publication policies and developments.
- Ensure that the members of the editorial board review the manuscripts in an unbiased and independent manner.
- Select the new members of the editorial board from those who can contribute to the journal and are qualified enough.
- Send manuscripts for review based on the subject of expertise of the editorial board members.
- Regularly communicate with the editorial board.
- Arrange regular meetings with the editorial board for the development of publication policies and the journal.

3.4. Relationships with reviewers

Editors have the following duties and responsibilities in their relations with reviewers:

Editors must:

- Choose reviewers according to the subject of the study.
- Provide the information and guidance to reviewers that they may need during the review process.
- Observe whether there are conflicting interests between reviewers and authors.
- Keep the identities of reviewers confidential in blind review.
- Encourage the reviewers to review the manuscript in an unbiased, scientific and objective tone.
- Develop practices and policies that increase the performance of reviewers.
- Take necessary steps to update the reviewer pool dynamically.
- Prevent unkind and unscientific reviews.
- Make effort to ensure the reviewer pool has a wide range.

3.5. Relationships with authors

Editors have the following duties and responsibilities in their relations with authors:

- Editors must make positive or negative decisions about the studies' importance, originality, validity, clarity in wording and suitability with the journal's aims and objectives.
- Editors must accept the studies that are within the scope of publication into pre-review process unless there are serious problems with the study.
- Editors must not ignore positive suggestions made by reviewers unless there are serious problems with the study.
- New editors, unless there are serious issues, must not change the previous editor's decisions about the studies.

-
- Blind review process must be published and editors must prevent possible diversions in the defined processes.
 - Authors should be provided with explanatory and informative feedback.

3.6. Relationships with readers

- Editors must make decisions taking into consideration the knowledge, skills and expectations of all readers, researchers and practitioners need.
- They must also ensure that the published studies contribute to literature, and must be original.
- They must take notice of the feedback received from researchers and practitioners, and provide explanatory and informative feedback.

4. Ethical Responsibilities of Reviewers

- Because all manuscripts are reviewed through blind review process, reviewers do not contact with the authors directly.
- Correction suggestions for the reviewed article should be submitted to the editor through the DergiPark management system. These corrections should be prepared in a way to present the positive and negative features of the article to the editor.
- Reviewers must:
 - Agree to review only in their subject of expertise.
 - Review in an unbiased and confidential manner, and should not share positive or negative opinions about the content of the article before it is published.
 - Inform the editor if they think that there is a conflict of interest between the author and author or between the author and referee in the article.
 - Review the manuscript in a constructive and kind tone, avoid making personal comments including hostility, slander and insult.
 - Review the manuscript within the specified time. If the referee will delay the evaluation process for any reason, she/he should report this failure to the editor.
 - Comment on potential research or publication misconduct such as unethical research design, duplication, plagiarism, etc.
 - Review the manuscript objectively and only in terms of its content.
 - Ensure that nationality, gender, religious and political beliefs, and economic apprehension do not influence the review.
- Dispose the manuscripts they have reviewed after the review process. Reviewers can use the final versions of the manuscripts they have reviewed only after publication.
- Reviewers are not permitted to make copies of articles for themselves, and cannot hand over articles without the editor's permission.

5. Ethical Responsibilities of Authors

- The compliance of the article with ethical rules is the responsibility of the authors.
- Articles sent to Troia Medical Journal should not have been published in another journal or sent for publication. If the abstract is presented in a congress or meeting, this should be clearly stated during the submission of the article. Authors cannot submit their studies to multiple journals simultaneously. Each submission can be made only after the previous one is completed. A study published in another journal cannot be submitted to Troia Medical Journal.
- Authors must submit original studies to the journal. If they utilize or use other studies, they must make the in-text and end-text references accurately and completely.
- All the authors will be asked to sign **Copyright Transfer Form** which states the following: This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee. All authors should agree to the conditions outlined in the form.
- All authors must have read the final version of the article. In the articles submitted for publication, each author who has signed the Copyright Transfer Form has equal responsibility regarding ethical principles.
- Authors must assure that the article is their own production, and does not contain plagiarism.
- Authors should organize their articles according to the journal's writing rules.
- The manuscript should be submitted to a plagiarism prevention program by the authors.
- During the review process of their manuscripts, authors may be asked to supply raw data. In such a case, authors should be ready to submit such data and information to the editorial board.

-
- Authors can recommend referees to editors who they hope will contribute to the evaluation process of the article. The appointment of these referees to the article is under the initiative of editors. There should be no communication or interest relationship with the proposed referees.
 - The articles submitted to the Troia Medical Journal will be deemed to have been conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Principles, and to have received ethical and legal permissions. Troia Medical Journal accepts no liability for this.
 - In all studies conducted on humans, there should be a sentence stating that the study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) in the Materials and Methods section.
 - Ethics committee approval should be obtained for all researches on humans and animals (including material and data), and this approval should be clearly stated in the article. The name of the ethics committee giving the approval, the date of authorization and the issue number must be clearly presented. If requested by the editors, it should also be documented. Articles without ethical approval will not be accepted for evaluation, and will be removed from the process at any stage.
 - An **Informed Consent Form** must be signed by all persons or their guardians included in the study, and must be stated in this text.
 - In case reports, informed consent should be obtained from patients regardless of whether the identity of the patient is revealed or not.
 - Information and photographs that will reveal the identity of the cases are not published unless it is absolutely necessary for scientific purposes. If it will be printed, written informed consent should be obtained from the case or its guardian.
 - Studies conducted on animals must comply with the guidelines for the use of experimental animals in biomedical research (WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research). If the animal item was used in the study, the authors must state in the Material and Method section of the article that they protect the animal rights in their studies in accordance with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions.
 - Authors must clearly declare their contribution to the article. All authors should have academic and scientific direct contribution to the submitted article. In this context, the author is someone who makes a significant contribution to the conceptualization of the research, obtaining, analyzing or interpreting the data, writing the article or critically reviewing it. Funding, data collection alone, or general supervision of the research group do not provide authorship rights. All individuals cited as authors must meet all listed criteria, and each individual meeting the above criteria should be cited as an author.
 - In multi-center studies, all members of the group must meet the conditions stated above. The name order of the authors should be a joint decision. All authors must approve the author list by signing the Copyright Transfer Form. The names of all authors must be included in the application documents.
 - All individuals who do not meet the criteria for authorship but contributed to the study should be listed in the Acknowledgement section.
 - People who have not provide intellectual contribution to the study should not be indicated as author.
 - Changing the author responsibilities of a study whose evaluation process has started (ie, adding an author, changing the order of the author, removing the author) cannot be proposed.
 - In all studies, situations that may lead a conflict of interest and relationships should be explained.
 - Financial and material support should be indicated.
 - If there is an institution that provides direct or indirect commercial or financial support to the study, the authors must declare that they have no commercial relationship with the institution or have to report what kind of relationship (consultant, other agreements) they have.
 - Authors bears the responsibility to inform the editor or publisher if they notice a mistake in their study which is in early release or publication process and to cooperate with the editors during the correction or withdrawal process.

Yazım Kuralları

1.Genel

- Dergi **orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme ve editöre mektup** türünde yazılar yayınlamaktadır.
- Dergiye yayınlanmak için gönderilen yazılar, iyi tanımlanmış bir sorunsala dayanmalı ve başlıklar bu sorunsalla uyumlu olmalıdır. Yararlanılan kaynaklar, çalışmanın kapsamını yansıtacak zenginlik ve yeterlikte olmalıdır.

2.Kullanılan Dil

- Dergi, Türkçe ve İngilizce makaleleri kabul etmektedir. Tüm yazılarda özet ve makale başlığı her iki dilde hazırlanmalıdır.
- Yazım ve noktalamada Türk Dil Kurumu İmlâ Kılavuzunun en son baskısı esas alınır. Gönderilen yazılar dil ve anlatım açısından bilimsel ölçülere uygun, açık ve anlaşılır olmalıdır.
- Yazılarda yazım kuralları bakımından gerekli görüldüğü takdirde, editörler ve/veya danışmanlar tarafından düzeltmeler yapılabilir.

3.Bilimsel ve Etik Kurallara Uygunluk

- Yazıların bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Bu hususta **Etik İlkeler ve Yayın Politikası** metninin **Yazarın Etik Sorumlulukları** bölümünde belirtilen açıklamalara uyulmalıdır.
- Ön değerlendirmede derginin yazım, etik ve yayın kurallarına uygun bulunmayan yazılar düzeltilmek üzere yazarlara iade edilebilir veya editör tarafından reddedilebilir.
- Yazıların biyoistatistik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazılarda “p” değerleri açık olarak verilmelidir (p=0.025; p=0.524 gibi). Gerekli görülen hallerde hakem süreci öncesinde veya sonrasında yazı istatistik editörü tarafından değerlendirilebilir. İstatistik yöntemin uygun olmadığına karar verildiğinde yazı hakem süreci öncesi veya sonrasında reddedilebilir.

4.Yayın Hakkı

- 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.
- Makale ile birlikte **Yazar Onay Formu** gönderilmelidir. Derginin internet sitesinde yer alan **Yazar Onay Formu** bütün yazarlar tarafından doldurulup imzalandıktan sonra, yazı ile birlikte gönderilmelidir.
- Makale kabul edildikten sonra **Telif Hakkı Devir Formu** gönderilmelidir. Derginin internet sitesinde yer alan **Telif Hakkı Devir Formu** bütün yazarlar tarafından doldurulup imzalandıktan sonra, kabul edilen yazı veya hakemlerin önerileri doğrultusunda düzeltilmiş yazı ile birlikte gönderilmelidir.
- Yayımlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez.

5.Sayfaların Biçimlendirmesi

- Yazılar sadece elektronik olarak kabul edilmektedir. Yazılar Microsoft Word programında görülebilecek şekilde hazırlanmalıdır.
- Yazılarda otomatik biçimlendirme özellikleri (bölüm ve sayfa kesmeleri, alt ve üst bilgi, sayfa numarası, otomatik numaralandırma ve madde işaretleri, otomatik başlık biçimlendirme, kaynaklarda otomatik numaralandırma, vb.) kullanılmamalıdır.
- Gönderilen tüm yazılar A4 kağıt boyutunda, çift aralıklı, 12 punto Türkçe karakter desteği olan (Arial, Helvetica, Times New Roman, vb) bir font ile, sayfanın tüm kenarlarında en az 2.5 cm boşluk kalacak şekilde yazılmalıdır.
- Yazımın içerisinde mutlaka bir başlıklandırma yapılmalıdır. Ana başlıklar numara verilmeden, koyu ve büyük harfle yazılmalıdır. Tüm başlıklar paragrafın ilk satırı ile aynı hizada olmalıdır.
- Yazılarda System International (SI) birimleri kullanılmalıdır.

6.Tablo ve Şekiller

- Metin içerisinde tablo ve şekil (grafik, resim, fotoğraf, vb.) konmamalıdır. Metin içinde her tablo ve şekle mutlaka atıf yapılmalıdır. Tablo ve şekiller atıf sırasına göre Arap rakamlarıyla (1, 2, 3,

vb.) numaralandırılmalıdır. Makale metninde kaynaklar bölümünden sonra ayrı bir sayfaya tablo başlıkları ve şekil açıklamaları, sırasına göre ayrı ayrı listelenerek yazılmalıdır.

- Tablolar ayrı birer Word dosyasında olacak şekilde hazırlanmalı ve ayrı dosyalar halinde dergi sistemine yüklenmelidir.
- Grafikler, resimler, çizimler, fotoğraflar, histopatolojik ve radyolojik görüntüler, akış diyagramları ve benzeri görsel öğelerin tamamı **Şekil** olarak isimlendirilmelidir.
- Şekiller JPEG formatında ve en az 300 dpi olmalıdır. Detaylar kolaylıkla seçilebilecek büyüklükte olmalı, basım için küçültüldüğünde veya büyütüldüğünde net seçilebilmelidir. Şekil içinde kullanılan yazıların fontları Times New Roman fontunda ve basım aşamasında küçültüldüğünde okunabilecek puntoda olmalıdır.

7. Başlık Sayfası ve Kapak Yazısı

- Gönderilen tüm makaleler bir **başlık sayfası** ve **kapak yazısı** ile birlikte sisteme yüklenmelidir.
- Başlık sayfasında Türkçe başlık, İngilizce başlık, basım sonrası görünecek sırada yazar isimleri, yazarların çalıştıkları kurumların ismi ve bulunduğu kent, yazarların e-posta adresleri, sorumlu yazarın ismi, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numaraları bulunmalıdır.
- Makale metni içinde yazarların isimleri ve kurumları kesinlikle yazılmamalıdır.
- Kapak yazısı editöre hitaben yazılmalı, gönderilen makalenin konusu ve önemi belirtilmeli, derginin **Etik İlkeler ve Yayın Politikası** metninde belirtilen hususlara uyulduğu açıkça beyan edilmelidir. Çıkar çatışması ve destekler burada açıklanmalıdır. Eğer makale daha önce herhangi bir toplantıda sunulduysa (poster, sözlü sunum, vb.) belirtilmeli ve toplantı detayları verilmelidir.

8. Yazı Türüne Göre Makale Metninin Biçimlendirilmesi

- **Orijinal araştırma makaleleri** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet; amaç, yöntem, bulgular ve sonuç bölümleri, abstract; objectives, methods, results ve conclusion bölümleri içerecek şekilde yapılandırılmış olmalıdır. Özet ve abstract'ın her biri 150-400 kelime ve içerik bakımından birbirinin aynı olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 40 adet olmalıdır.
- **Olgu sunumları** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, olgu(lar), tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet ve abstract yapılandırılmamış olmalıdır. Özet ve abstract 100-250 kelime olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 3000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 20 adet olmalıdır.
- **Derlemeler** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, metne uygun başlıklar, tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet ve abstract yapılandırılmamış olmalıdır. Özet ve abstract 150-400 kelime olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 7000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısında kısıtlama bulunmamaktadır.
- **Anahtar kelimeler** Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Türkiye Bilim Terimleri; MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir.
- Yukarıdaki makale türlerinde metnin sonuna ve kaynaklardan önce bir teşekkür bölümü eklenebilir.
- **Editöre mektup** şu biçimlerde kabul edilir: i) Editör tarafından davet edilen yazılar, ii) Troia Medical Journal veya bir başka dergide yayınlanan makalenin analizi ve iii) alanında uzman araştırmacının dergi kapsamındaki güncel bir konu hakkında görüşlerini açıkladığı yazılar. Davetli yazılar (i) ve bir makalenin analizi için gönderilen yazılar (ii) editörün kararına göre hakem değerlendirmesi sürecine alınmadan yayınlanabilir. Alanında uzman araştırmacının görüşlerini içeren mektuplar (iii) tek yazarlı olabilir ve yazarın ele aldığı konuda uluslararası indekslerde sıralanan dergilerde yayınlanmış makalelerinin olması istenir. Yazar bu şartı kapak yazısında makalelerini kaynak göstererek karşıladığını göstermelidir. Mektuplar metin ve kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Metnin tamamı (kaynaklar hariç) 1000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 10 adet olmalıdır. Bir başka makalenin analizi amacıyla gönderilen mektuplarda ilgili makalenin künyesi açıkça belirtilmiş olmalıdır.

9.Kaynaklar

- Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.
- Kullanılan kaynaklar Vancouver stiline (<https://www.ucd.ie/t4cms/Guide72.pdf>) göre yazılmalıdır. Cümlelerin sonunda köşeli parantez içinde rakamlarla belirtilmelidir.
- Kaynaklar bölümü yazının en son kısmında yer almalı ve atıflar yazıda geçiş sırasına göre sıralanmalıdır.
- Kaynaklar, yazarların soyadlarını ve adlarının baş harflerini, yazının başlığını, derginin adını, basım yılını, cilt numarasını, başlangıç ve bitiş sayfalarını içermelidir. Altıdan fazla yazarı olan yazılarda, ilk üç yazardan sonrası için 've ark.' veya 'et al.' ifadesi kullanılmalıdır. Kısaltmalar Index Medicus'a uygun olmalıdır.

Örnekler:

Dergide çıkan yazılar için kaynak yazım şekli:

Edremitlioğlu M, Oner G. The role of cholesterol on the pressure sensing ability of kidneys in rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2003;14(4):345-58.

Stephane A. Management of congenital cholesteatoma with otoendoscopic surgery: Case report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):803-7.

*Türkiye'de yayımlanan dergilerin adları (PubMed'de indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Sunumlar için kaynak yazım şekli:

Galloway AC, Ribakove GH, Miller JS, et al. Minimally invasive port-access valvular surgery: Initial clinical experience. Presented at the 70th Scientific Session of the American Heart Association; Nov 10-13, 1997; Orlando, FL. Circulation 1997;96:2845.

Kitap için kaynak yazım şekli:

Dieffenbach CW, Dveksler GS. PCR Primer, 2nd Edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003:107-8.

Kitaplardaki bölümler için kaynak yazım şekli:

Aşgün HF, Kırılmaz B, Şener A. Cardiovascular Tuberculosis. In: Şener A, Erdem H (Eds). Extrapulmonary Tuberculosis. Cham: Springer, 2019, pp: 155-73.

On-Line yazı için kaynak yazım şekli:

Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları, erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Accessed on Oct 10, 2018.

Tezler için kaynak yazım şekli:

Yüksel P. Romatoid artritli hastalardan elde edilen kan örneklerine ozon uygulamasının DNA hasarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 2017.

Author Guidelines

1. General

- The journal publishes **original research articles, case reports, reviews and letters to the editor.**
- The manuscripts submitted should be based on a well defined research question, and the titles should be coherent. References should be sufficient and diverse enough to reflect the scope of the study.

2. Language

- The journal accepts manuscripts written in Turkish or English. In all manuscripts, abstract and title of the article should be prepared in both languages.
- The latest edition of Turkish Language Society Spelling Book is based on for spelling and punctuation. Manuscripts should be in conformity with scientific rules, plain and clear with regard to language and expression.
- When necessary, manuscripts may be revised in terms of spelling and punctuation by editors and/or advisors.

3. Compliance with Scientific and Ethical Rules

- Authors are responsible for the conformity of their manuscripts with scientific and ethical rules. In this regard, the explanations stated in the **Ethical Responsibilities of Authors** section of the **Ethical Principles and Publication Policy** should be followed.
- Manuscripts that do not comply with the spelling, ethics and publication rules of the journal in pre-evaluation may be returned to the authors for correction or rejected by the editor.
- Authors are responsible for the conformity of their manuscripts with bio-statistical rules. “P” values should be given precisely (i.e. $p=0.025$; $p=0.524$). The article can be evaluated by the statistics editor before or after the peer-review process. When it is decided that the statistical method is not suitable, the article can be rejected before or after the peer-review process.

4. Copyright

- According to 1976 Copyright Act, all kinds of publishing rights of manuscripts accepted belong to the institution publishing the journal. Authors have the full responsibility of ideas and suggestions in their manuscripts.
- Together with the manuscript, the **Author Consent Form** should be sent. The **Author Consent Form** can be found at the journal’s website. It should be filled up and signed by all the authors and sent with the manuscript.
- Following the acceptance of the manuscript, the **Copyright Form** should be sent. The **Copyright Form** can be found at the journal’s website. It should be filled up and signed by all the authors and sent with the accepted manuscript or with the version revised according to the suggestions of the referees.
- No fees or rewards are paid for the published manuscripts.

5. Formatting Pages

- Manuscripts are only accepted in electronic form. They should be written in a format suitable to be viewed in Microsoft Word.
- Automatic formatting features (section and page breaks, footer and header, page number, automatic numbering and bullets, automatic heading formatting, automatic numbering in references, etc.) should not be used in articles.
- The manuscript should be written in 12 points font with Turkish character support (Arial, Helvetica, Times New Roman, etc.), double spaced, A4 size, with minimum page margins of 2,5 cm in each direction.
- The manuscript should include titles. Titles should be written in bold capitals without numbers. All the titles should be in alignment with the first line of the paragraph.
- System International (SI) units should be used in manuscripts.

6. Tables and Figures

- Tables and figures (graphics, pictures, photographs, etc.) should not be included in the text. All tables and figures should be cited in the text. Tables and figures should be numbered in Arabic

numerals (1, 2, 3, etc.) in the order of citation. Table titles and figure legends should be listed in a separate page after the references section of the manuscript.

- Tables should be prepared in separate Word files, and uploaded to the journal system as separate files.
- Graphics, pictures, drawings, photographs, histopathological and radiological images, flow diagrams and other visual elements should be named as **Figure**.
- Figures should be in JPEG format and at least 300 dpi. Figures should be large enough to provide high quality details, and they should be clearly visible when reduced or enlarged for printing. The fonts used inside of the figure should be in Times New Roman, and in a point that can be read when reduced at the printing stage.

7. Title Page and Cover Letter

- All manuscripts should be submitted with a **title page** and a **cover letter**.
- Title page should include Turkish title, English title, names of the authors in the order to appear for publication, the name and city of the institutions where the authors work, the e-mail addresses of the authors, the corresponding author's name, address, e-mail address, telephone and fax numbers.
- The names and institutions of the authors should not be written in the article text.
- The cover letter should be addressed to the editor, the subject and importance of the submitted article should be specified, and it should be clearly declared that the issues stated in the journal's Ethical Principles and Publication Policy are complied with. Conflicts of interest and funding should be explained here. If the article has been presented at a meeting before (poster, oral presentation, etc.), it should be indicated, and meeting details should be given.

8. Formatting the Manuscript Text According to the Type of Article

- **Original research articles** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, references, table titles, and figure legends. Özet should be structured including amaç, yöntem, bulgular ve sonuç sections, and abstract should be structured including objectives, methods, results and conclusion sections. The özet and the abstract should be identical, and have 150-400 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 5000 words. References should not exceed 40.
- **Case reports** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, case(s), discussion, references, table titles, and figure legends. The özet and abstract shouldn't be structured. The özet and abstract should have 100-250 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 3000 words. References should not exceed 20.
- **Reviews** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, adequate titles, discussion, references, table titles, and figure legends. The özet and abstract shouldn't be structured. The özet and abstract should have 150-400 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 7000 words. There is no restriction for the number of references.
- **Keywords** should be chosen from Turkey's Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>). Turkey's Science Terms is a keyword index which includes the Turkish meanings of MeSH (Medical Subject Headings) terms.
- In these article types, a thank you section can be added at the end of the text and before the references section.
- **Letter to the editor** is accepted in the following formats: i) Letters invited by the editor, ii) analysis of an article published in the Troia Medical Journal or another journal, and iii) letters expressing the opinions of an expert researcher on a current topic within the scope of the journal. Invited letters (i) and letters sent for analysis of an article (ii) can be published without the peer-review process with the editor's decision. Letters expressing the opinions of an expert researcher (iii) should be written by a single author, and the author is required to have articles published in journals listed in international indexes on the subject. The author must show that he/she meets this requirement by referring his/her articles in the cover letter. Letters should have sections including text and references. The entire text (excluding references) should not exceed 1000 words. References should

not exceed 10. In the letters sent for criticism, contribution and response, the full citation of the relevant article should be clearly stated.

9. References

- Authors are responsible for the correctness of the references.
- References should be written in conformity with Vancouver style (<https://www.ucd.ie/t4cms/Guide72.pdf>). They should be expressed with numbers in square brackets at the end of sentences.
- References section should be placed at the end of the script and the references should be in the same order as they appear in the main text.
- References should contain the initials of the authors, title of the script, name of the journal, publication date, volume number, first and last page numbers of the script. For scripts which have more than six writers, after the first three, the term “ve ark.” in Turkish and “et al.” in English should be used. Abbreviations should be in accordance with Index Medicus.

Examples:

References of scripts published in a journal:

Edremitlioğlu M, Oner G. The role of cholesterol on the pressure sensing ability of kidneys in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003(4);14:345-58.

Stephane A. Management of congenital cholesteatoma with otoendoscopic surgery: case report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010(2);30:803-7.

*Names of the journals published in Turkey (excluding the ones indexed in PubMed) should be fully written.

References of presentations:

Galloway AC, Ribakove GH, Miller JS, et al. Minimally invasive port-access valvular surgery: Initial clinical experience. Presented at the 70th Scientific Session of the American Heart Association; Nov 10-13, 1997; Orlando, FL. *Circulation* 1997;96:2845.

References of books:

Dieffenbach CW, Dveksler GS. *PCR Primer*, 2nd Edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003:107-8.

References of sections of books:

Aşgün HF, Kırılmaz B, Şener A. Cardiovascular Tuberculosis. In: Şener A, Erdem H (Eds). *Extrapulmonary Tuberculosis*. Cham: Springer, 2019, pp: 155-73.

References for on-line publications:

Non-commercial official web pages of governments, national and international scientific boards and institutions may be referenced with the date accessed.

Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Accessed on Oct 10, 2018.

References of theses:

Yüksel P. The effect of ozone treatment to blood samples of patients with rheumatoid arthritis on DNA damage. Post Graduate Thesis. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Physiology, 2017.

İçindekiler (Contents)

Derlemeler (Reviews)

- Vitaminlerin psikiyatrideki rolü: Bir gözden geçirme.** 1-9
The role of vitamins in psychiatry: A review.
Yavuz YILMAZ, Ali ERDOĞAN, Çiçek HOCAOĞLU
- How did COPD pose a lower risk than expected for COVID-19?** 10-14
KOAH, COVID-19 için nasıl beklenenden daha düşük bir risk oluşturdu?
Pınar MUTLU, Arzu MİRİCİ
- SARS COV2 tedavisinde favipiravir yan etkilerinin araştırılması.** 15-18
Investigation of favipiravir side effects in the treatment of SARS COV2.
Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Mehmet DURGUN, Serpil OĞUZ MIZRAKÇI
- Pankreas kanserlerinde progresyon modellemeleri ve pankreatik intraepitelyal neoplazi.** 19-29
Progression modellings in pancreas carcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia.
Oruç Numan GÖKÇE

Olgu sunumları (Case reports)

- Bilateral double contour on the cardiac borders and a review of the literature.** 30-32
Kalp sınırlarında iki taraflı çift kontur ve literatürün incelenmesi.
Uğur GÖNLÜGÜR, Merve YILMAZ, Mustafa REŞORLU, Hasan Oğuz KAPICIBAŞI

Teşekkür

Troia Tıp Dergisi'nin bu sayısının yayınlanmasına değerli katkılar sağlayan, aşağıda isimleri sıralanmış hakemlere Yayın Kurulu olarak sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Acknowledgement

As the Editorial Board, we would like to express our endless thanks to the referees listed below, who made valuable contributions to the publication of this issue of Troia Medical Journal.

- Sevil ALKAN ÇEVİKER
- Hüseyin ARIKAN
- Fulsen BOZKUŞ
- Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN
- Burcu KILIÇ
- Erdal POLAT
- Celal SATICI
- Ahmet ŞEKER
- Alper ŞENER
- Halil İbrahim TAŞ

DERLEME

Vitaminlerin psikiyatrideki rolü: Bir gözden geçirme

Yavuz YILMAZ¹, Ali ERDOĞAN², Çiçek HOCAOĞLU³¹Gümüşhane Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Gümüşhane,²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya,³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize.

Geliş tarihi: 15.06.2021; Kabul tarihi: 26.01.2022

Sorumlu yazar: Yavuz YILMAZ, Adres: Gümüşhane Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Hasanbey Mahallesi 29000 Gümüşhane/Türkiye, E-posta: dr.yavuzz@hotmail.com, Telefon:+904562131556.

ÖZET

Genetik faktörler, stres, beslenme, ilaçlar ve çevresel değişkenler psikiyatrik bozuklukların oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Diyetteki besin maddelerinin ruh sağlığına etkisi bir asır öncesinden beri araştırmacıların ilgisini çeken ve üzerinde çalışmalar yapılan bir alandır. Vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki yeri, beslenme faktörü içerisinde ele alınabilecek bir konudur. Bazı vitamin eksikliklerinin psikiyatrik belirti ve bozukluklara neden olabileceği bilinmektedir. Şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve nörobilişsel bozuklukların oluşumunda ve tedavisinde vitaminlerin rolü araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında zaman bu alanda yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerin tutarlı olmadığı görülmektedir. Özellikle vitamin takviyelerinin bu bozuklukların tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Anahtar kelimeler: Psikiyatri, vitaminler, şizofreni, depresyon, anksiyete, nörobilişsel bozukluklar

The role of vitamins in psychiatry: A review

ABSTRACT

Genetic factors, stress, nutrition, medications and environmental variables are factors that affect the occurrence of psychiatric disorders. The effect of dietary nutrients on mental health is an area that attracted the attention of researchers and has been studied for over a century. The role of vitamins in psychiatric disorders is an issue that can be addressed within the nutritional factor. It has been known that some vitamin deficiencies can cause psychiatric symptoms and disorders. The role of vitamins in the formation and treatment of schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, eating disorders and neurocognitive disorders has been investigated. When the literature is reviewed, it is seen that the data obtained from the studies in this field are not consistent. Especially, studies on the use of vitamin supplements in the treatment of these disorders have revealed conflicting results.

Keywords: Psychiatry, vitamins, schizophrenia, depression, anxiety, neurocognitive disorders

GİRİŞ

Şizofreni, bipolar afektif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklar oldukça yaygın görülmektedir [1]. Yetişkinlerin yaklaşık üçte biri yaşamları boyunca yaygın görülen ruhsal bozukluklardan birine yakalanmaktadır [2]. Bu durum, erken ölümler ve sağlık sistemleri üzerinde artmış yükü beraberinde getirmektedir [3]. Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının %13'ünü psikiyatrik bozuklukların oluşturduğu tahmin edilmektedir [4]. Yaklaşık bir asır önce yapılan araştırmalar, diyetteki besin maddelerinin ruh sağlığı açısından önemini göstermektedir. Zihinsel hastalıklarla ilgili besinler üzerine yapılan en eski araştırma çalışmalarından bazıları, B vitaminlerinde eksik olduğu bilinen kişilerde sinirlilik ve ruh hali problemleri gözlemlediğini ve ayrıca manganez ve nikotinik asit gibi besinler ile tedavi edildiğinde ruhsal hastalıklarında olumlu iyileşmeler olduğunu göstermektedir [5-7]. Kişinin ruh hali

hem anlık hem de zaman içerisinde dalgalanan bir seyir göstermektedir. Günümüzde bu durumun dış faktörlerden etkilendiği gibi, kişinin hormonal durumu, nörotransmitter seviyeleri, beslenme değişiklikleri gibi fizyolojik süreçlerden de etkilendiği bilinmektedir [8].

Genetik faktörler, stres, beslenme, ilaçlar ve çevresel faktörler psikiyatrik bozuklukların oluşumunu etkileyen faktörlerdir [9]. Beslenme faktörü içerisinde ele alınabilecek bir konu da vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki yeridir. Son yıllarda araştırmacıların bu alana olan ilgisinin arttığı gözlenmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında D vitaminin nörobilişsel bozukluklar, psikotik bozukluklar, depresyon ve anksiyete bozukluklarındaki rolünü araştıran çalışmalar karşımıza çıkmaktadır [10-13]. Yine literatüre bakıldığında zaman B vitamini ve folik asidin depresyon, anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [8, 14]. Çalışmamızda, vitaminlerin psikiyatrik bozuklukların etiyoloji ve tedavisindeki rollerini mevcut literatür ışığında tartışmaya çalışacağız.

ŞİZOFRENİ

İnsan vücudunun sağlıklı şekilde işleyebilmesi için vitaminler dahil birçok maddeye ihtiyaç vardır. Vitaminlerin ve minerallerin eksiklik ya da fazlalıkları insan vücudunun işleyişini ve hastalıkların oluşmasını etkileyebilir [15]. Şizofreni de bu hastalıklardan biridir. Şizofreni, en sık 18-35 yaş aralığında görülen ve toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen psikiyatrik bir bozukluktur [16]. Şizofreninin santral sinir sisteminde anormalliklere neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, nörogelişimsel bir hastalık olduğu düşünülmektedir [17].

Vitamin düzeyleri ile şizofreni gelişimi arasındaki ilişkiyi ve vitamin tedavilerinin şizofrenideki etkinliğini inceleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında negatif belirtilerin ortaya çıkması ile kan serum folat düzeylerindeki düşüklük arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [18]. Yapılan başka bir çalışmada da şizofreni hastalarının kan serum folat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiş, ancak şizofreni alt türleri arasında fark saptanmamıştır [19]. Yine folat ve B vitaminlerinin homosistein düzeyi üzerinden şizofreni gelişimini etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (20). Homosistein, metiyoninden sentezlenen bir aminoasittir ve vücuttaki düzenlenmesi folat ve B vitaminleri aracılığı ile olmaktadır [20]. Şizofreni tanılı hastalarda serum homosistein seviyelerinin yüksek olduğu ve yüksek prenatal homosistein seviyelerinin şizofreni riskini artırdığı tespit edilmiştir [20, 21]. Yüksek homosistein seviyelerinin şizofreninin klinik görünümü ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup, birçok çalışmada folat, B12, B6 vitaminleri gibi homosistein düşürücü ajanların şizofreninin klinik sonuçları üzerindeki etkileri araştırılmıştır [14]. Folik asit takviyesinin şizofrenideki etkinliğini araştırmak için hastalara 12 hafta boyunca folik asit takviyesi yapılmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu arada hastalara sabit dozlarda antipsikotik uygulanmaya devam edilmiştir. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği toplam puanı, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji alt ölçeklerinde iyileşmeler olduğu gözlenmiştir [22]. B vitamininin şizofreni tanılı hastalarda kullanımının incelendiği bir meta analizde, B vitamini tedavisinin şizofreni semptomlarına orta düzeyde etki ettiği, B vitamin komplekslerinin kullanıldığı çalışmalarda etkinliğin daha fazla olduğu ve daha kısa hastalık sürelerinin gözlendiği tespit edilmiştir [23].

D vitamini eksikliği ile şizofreni gelişimi arasında ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliği olan sıçanların beyinlerinde şizofreni hastalarınınkine benzer şekilde ventriküllerde genişleme ve kortekste incelmeye olduğu saptanmıştır [24]. Yine gebelikte düşük 25 (OH) D3 düzeylerinin beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve etkilenen yavrularda yetişkinlikte şizofreni gelişmesi riskini artırdığı bildirilmiştir [25]. Yapılan araştırmalar şizofreni hastaların bakılan kan serum D vitamini düzeylerinin genel nüfusa oranla düşük olduğu [26-28] ancak bu

düşüklüğün hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği saptanmıştır [27]. Şizofreni oluşumunda otoimmün mekanizmalar da rol oynamaktadır. Nörotransmitter reseptörlerine ve sitokinlere karşı antikor oluşması, bu hastalarda antinükleer antikorların ortaya çıkması, interlökin-3 üreten CD5+B hücrelerin konsantrasyonunun artması gibi immünolojik değişiklikler tespit edilmiştir [29-31]. D vitamininin, anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve oksidatif stresi azalttığı buna bağlı hasar oluşumunu engellediği gösterilmiştir [32, 33]. Şizofrenin kış doğumlarında, koyu tenli göçmenlerde, soğuk iklimlerde daha fazla görülmesi de şizofreni ve D vitamini arasında ilişkiyi gösteren bir kanıt olarak değerlendirilebilir [34]. D vitamini ve şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, şizofreni tanılı hastalarda D vitamini desteğini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır [35]. Klozapin tedavisi alan kronik şizofreni tanılı hastalara sekiz haftalık D vitamini takviyesi uygulanmıştır. Bu hastalarda psikotik, depresif, metabolik belirtilerinde anlamlı değişiklikler izlenmezken, hastaların bilişsel işlevlerinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir [36]. Başka bir çalışmada yüksek doz D vitamini alımı ile psikotik semptomlar arasındaki ilişki incelenmiş, diyetle yüksek doz D vitamini alan kadınlarda psikotik semptomların daha az gözlendiği belirtilmiştir [37]. D vitamini takviyesi, psikotik belirtilerin azalmasını sağlarken, psikotik hastalarda gözlenen kemik mineral dansitesinde azalma, inflamasyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gibi fiziksel komorbiditenin azalmasına da katkı sağlamaktadır [35].

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Duygudurum bozuklukları, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın, kronik, tekrarlayan ruhsal bozukluklardır [38, 39]. Bipolar bozukluk (BB) ve majör depresif bozukluk (MDB) önde gelen duygudurum bozukluklarıdır. BB, yineleyen mani, hipomani, depresyon ya da karma görünümlü duygudurum dönemleri ile giden, kronik seyir gösteren bir bozukluktur [40]. Bir spektrum olarak düşünüldüğünde, eşik altı belirtilerin izlendiği ve tedaviden fayda görenlerin de dahil edilmesiyle genel nüfusta yaygınlığının %6.4 oranında olduğu düşünülmektedir [41]. MDB, çökkün duygudurum, ilgi azlığı, anhedoni, yoğun sıkıntı hissi ve bunaltı, umutsuzluk, karamsarlık, intihar düşünceleri, uyku ve iştah sorunları, enerji azlığı, dikkat ve konsantrasyon güçlükleri gibi belirtilerle ortaya çıkan, tek bir atak ya da yineleyici ataklarla seyreden, kişinin işlevselliğini belirgin derecede bozan bir hastalıktır [42]. En sık karşılaşılan duygudurum bozukluğu olan MDB'un yaşam boyu yaygınlığı %1.5 ile %19 arasında değişmektedir [43]. BB ve MDB etiolojisinde, biyolojik, çevresel ve psikososyal faktörler rol oynamaktadır [42, 44].

Vitamin düzeyleri ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi ve vitamin tedavilerinin duygudurum bozukluklarının tedavisindeki etkinliğini inceleyen

çalışmalar vardır. Altı makalenin dahil edildiği bir meta analizde, bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin kan serum folat düzeyleri karşılaştırılmış ve BB tanılı hastaların kan serum folat düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin düşük olduğu tespit edilmiştir [45]. BB tanılı hastalarda folat seviyelerinin düşük olmasının metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu ve bunun da BB gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [46, 47]. BB hastalarının ciddi düzeyde kötü beslenme alışkanlıklarına sahip olduğunu bilinmektedir [48]. Bu nedenle folat eksikliğinin bir beslenme yetersizliği sonucu ortaya çıkabileceği akıld tutulmalı ve bu hastalarda folat takviyesi tedavinin bir parçası olarak ele alınmalıdır. BB tedavisinde lityumun folat ile güçlendirilmesinin, valproik asitle tedavi edilen mani dönemindeki hastalarda folat takviyesinin ve depresyondaki bipolar I hastalarının standart tedavisine folat eklenmesinin olumlu sonuçları olduğu belirtilmiştir [49]. Literatüre bakıldığı zaman BB hastalarında D vitamini rolünün incelendiği çalışmalar çok azdır. Ayaktan tedavi gören BB, şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarının dahil edildiği bir çalışmada bu hastalık grubunda olan bireylerde D vitamini eksikliğinin normal nüfusa oranla 4.7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [50]. B12 ve folat, genellikle metiyonin ve folat döngüsündeki enzimatik reaksiyonlar için kofaktör olarak görev almaktadırlar. Bu besinlerdeki eksiklikler ilgili metabolik yollarda bozukluğa ve homosistein birikimine ve depresif yakınmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [8]. Yapılan bir çalışmada depresif hastaların yaklaşık %30'unda homosistein yüksekliği bulunmuştur ve bu durum hiperhomosisteinemi ile ruh sağlığı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir [51]. MDB'da folat ve B12 vitaminlerinin rolünün incelendiği başka bir çalışmada, 110 depresyon hastası ve 220 sağlıklı kontrolün kan serum folat ve B12 düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDB hastalarında folat ve B12 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış serum folat ve B12 düzeylerinin depresyon riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [52]. Ayrıca B vitaminleri, antidepressan ilaçların için ortak hedef olan dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitterlerin sentezlenmesi ve düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu anlamda yapılacak olan vitamin takviyeleri hem depresif yakınmaların azalmasına katkı sağlayacak hem de antidepressan tedavilere kıyasla daha az yan etki riski taşıyacaktır [53].

D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salınımında hız sınırlayıcı bir basamak olarak kabul tirozin hidroksilazın gen ekspresyonunu aktive etmede önemli bir rol oynar. Bu nörotransmitterler duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptirler [54]. Dolayısıyla D vitamini MDB patofizyolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır. MDB'da D vitamininin rolünün incelendiği bir derlemede, depresyon tanısı konulmuş kişilerde kan serum

D vitamini seviyelerinin düşük olduğu ve düşük vitamin D düzeyleri ile anhedoni arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ayrıca düşük vitamin D düzeylerine sahip depresyon hastalarında bilişsel fonksiyonların anlamlı düzeyde etkilendiği tespit edilmiştir. Yine aynı gözden geçirmede, gebeliğin ikinci trimesterinde düşük D vitamini düzeylerine bağlı olarak doğum sonrası depresyon riskinin yüksek olabileceği öngörülmüştür [55]. Yine depresyon tanısı konulan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, depresyon hastalarının serum D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur [56]. Birçok çalışmada D vitamini düşüklüğü ile depresyon arasında ilişki olduğu bulunmuştur ancak D vitamini düzeyi ile depresyon arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [55]. Depresyon tedavisinde D vitamininin etkinliğinin ele alındığı bir derlemede, fluoksetin ile D vitamini kombinasyonunun tek başına fluoksetin kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada D vitamini takviyesi yapılan hastaların bir yıllık izlemlerinde Beck Depresyon Ölçeği puanlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. D vitamini takviyesinin düşük serum D vitamini düzeyine sahip olan ve daha şiddetli depresif belirtiler gösterenlerde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamininin etkili bir antidepressan tedavi olmasının yanında, depresyon tedavisinde daha düşük maliyetli bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır [57].

Geriatrik depresyon ileri yaşta önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Oldukça yaygın görülmemekte, daha fazla sekel bırakmakta, daha fazla sağlık hizmetinden faydalanma ve daha yüksek sağlık maliyetlerine neden olmaktadır. Uygun şekilde tedavi edilse dahi kalıntı belirtiler bırakma olasılığı yüksektir [58]. İtalya'da geniş toplum temelli bir çalışmada düşük D vitamini düzeylerine sahip yaşlı yetişkinlerin daha yüksek D vitamini düzeylerine sahip olanlara kıyasla 3 ve 6 yıl sonra daha fazla depresif yakınmalar gösterdikleri belirlenmiştir [59]. Yine kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda yapılan bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyine sahip bireylerde bir yıl sonra MDB gelişme riski üç kat fazla bulunmuştur [60]. Ancak D vitamini desteğinin geriatrik depresyonun önlenmesi ve tedavisindeki rolü hala tartışmalıdır. Oral D vitamini desteğinin etkinliğinin plaseboya göre etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, depresyon belirtilerinde D vitamini desteğinin etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir [61]. Bunun aksine, başka bir meta analizde D vitamini desteğinin antidepressanlarla kıyaslanabilir düzeyde etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [62]. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Anksiyete bozuklukları en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardandır. On iki aylık yaygınlığı %17.7'dir ve her dört kişiden biri bir anksiyete bozukluğu

ölçütlerin karşılamaktadır [63]. Anksiyete bozuklukları arasında ayrılma kaygısı bozukluğu, seçici konuşmazlık (mutizm), özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, agorafobi ve yaygın kaygı bozukluğu bulunur [64].

Anksiyete bozukluklarının gelişmesinde vitaminlerin rolü ve tedavideki yerlerinin araştırıldığı çalışmalar vardır. B vitaminlerinin dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitterlerin sentezinde ve düzenlenmesinde kofaktör olarak görev yaptıklarını daha önce belirtmiştik. Bu özellikleri nedeni ile B vitaminleri anksiyete belirtilerinin oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar [53]. Daha az yan etki ve daha düşük maliyet nedeniyle B vitaminleri depresyon tedavisinde olduğu gibi, anksiyete bozuklukları tedavisinde de standart tedavilere ek alternatif tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak literatür bulguları B vitaminlerinin anksiyete bozukluklarındaki faydası konusunda tutarlı değildir. On iki çalışmanın dahil edildiği ve depresif belirtiler ile anksiyete üzerine B vitamini desteğinin incelendiği bir gözden geçirmede; iki çalışmada kısa süreli vitamin takviyesinin anksiyete belirtilerinde azalma sağladığı, bir çalışmada hafif anksiyete belirtileri üzerine faydalı olduğu, bir çalışmada ise sadece erkek katılımcılarda anksiyete belirtilerinin azalmasını sağladığı, kalan çalışmalarda ise plaseboya üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir [8].

D vitamini ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar azdır ve düşük D vitamini düzeylerinin depresyondan bağımsız anksiyete ile olan ilişkisi hala net değildir [65]. Depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları almış kişiler ve sağlıklı gönüllülerin vitamin D düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hem depresyon hem de anksiyete bozukluğu bulunanların serum D vitamini düzeyi anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir [66]. Yapılan başka bir çalışmada, D vitamini düşüklüğü bulunan 158 hasta, kontrol grubu ve müdahale grubu olarak iki gruba ayrılmış, müdahale grubuna D vitamini takviyesi yapılmış ve her iki grup başlangıç 3. ay ve 6.ayda değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, D vitamini takviyesi yapılan grupta Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında anlamlı değişiklik olmazken, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği puanlarında anlamlı düzelmeler izlenmiştir [65].

YEME BOZUKLUKLARI

Yeme bozuklukları (YB), yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip ciddi psikiyatrik bozukluklardır. DSM-5'e göre; anoreksiya nervoza (AN), bulimya nervoza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu, pika, geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğu, kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu, tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olmak üzere sekiz alt gruba ayrılırlar [67]. AN ve BN daha sık karşılaşılan ve daha iyi bilinen klinik tablolar olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak daha nadir görülmekle birlikte başka psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilecek ve

AN veya BN'ya dönüşebilecek YB tabloları da vardır [68]. Yapılan geniş toplum temelli çalışmalara rağmen YB'larının yaygınlığı tartışmalıdır. 2000-2018 yıllarını içeren bir literatür taramasında, yaşam boyu YB'nın ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 8.4, erkekler için % 2.2, 12 aylık YB prevalansının ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 2.2, erkekler için % 0.7 ve nokta prevalansın ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 5.7, erkekler için % 2.2 olarak tespit edilmiştir [69]. Etiyolojisinde genetik, nörobiyolojik ve psiko-sosyal ve çevresel etkenler rol almaktadır [70].

YB olan hastaların beslenme alışkanlıkları düzensizdir. Bu hastaların beyin devreleri incelendiğinde dorsal striatumdaki nöronal devreler ve bunların frontal sistemle olan bağlantılarında değişikliklerin yanı sıra beyin hacminde azalma ve serebral kortekste incelleme göze çarpmaktadır [71, 72]. YB olan kişiler vitamin eksiklikleri açısından değerlendirildiğinde; A vitamini düzeylerinin tartışmalı olduğu gözlenmektedir. A vitamini metabolizması için gerekli besin maddelerinin eksikliğine bağlı olarak serum A vitamini düzeylerinin yüksek olabileceği ya da yetersiz A vitamini alınmasına bağlı olarak azalmış serum A vitamini düzeyleri tespit edilebilir [70]. Bu hastalarda folat ve B12 eksikliği de sık karşılaşılan tablolardan biridir. Büyüme ve sinir sistemi gelişiminin yanında hematolojik sistemler içinde gerekli olan bu vitaminlerin eksikliklerinde, gelişimsel problemler, anemi ve beyin hasarı gibi durumlar ortaya çıkabilir [70, 73]. Doku onarımı ve antioksidan etkili C vitamini ve kemik gelişimi için gerekli olan D vitamini eksikliği de sık karşılaşılan tablolardır.

Sadece ilaç tedavilerinin YB olan bireylerde kısıtlı etki ettiği akılda tutulmalı, hastalığın nörobiyolojisi ve gıda alımındaki düzensizlikler de göz önünde tutularak gerekli besin takviyelerinin yapılması sağlanmalıdır. Gerek gıda alımındaki eksikliklere bağlı oluşan vitamin ve mineral eksikliklerinin giderilmesi gerek bu eksikliklere bağlı ortaya çıkan klinik tabloların düzeltilmesi için gerekli takviyelerin yapılması önemlidir. Ayrıca bu hastalıkların uzun süreli tedaviler gerektirdiği düşünüldüğü zaman doğal yollarla yapılacak besin takviyelerinin hastalarda tedavi uyumunu artıracığı da akılda tutulmalıdır [70].

NÖROBİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Nörobilişsel bozukluklar, önceden ulaşılan bir bilişsel işlev düzeyinden düşüşle karakterizedir. DSM-5 nörobilişsel bozuklukları, deliryum, hafif nörobilişsel bozukluk ve ağır nörobilişsel bozukluk (demans) olmak üzere üç sendrom şeklinde tanımlar. Hafif ve ağır nörobilişsel bozukluklarda altta yatan etiyoloji benzerdir (Alzheimer hastalığı [AH], frontotemporal demans, levı cisimciği demans, HIV enfeksiyonu vs.). DSM-5 hafif ve ağır bilişsel bozukluk ayırımını işlevselliğe göre yapmaktadır [67].

Deliryum, dikkat, odaklanma, bellek, yönelimde bozulma ile giden, saatler ve günler içerisinde ortaya çıkan, dalgalı bir seyir gösteren, psikomotor davranış bozukluklarının eşlik edebileceği akut bir beyin

disfonksiyonudur [67]. İleri yaş, demans, fonksiyon kayıpları deliryum için hazırlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkarken, erkek cinsiyet, hafif bilişsel bozukluk, laboratuvar anormallikleri ve alkol kötüye kullanımı ise deliryum için artmış risk faktörleridir [74]. İleri daha sık karşımıza çıkan deliryum, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. D vitamini bilişsel fonksiyonların korunmasındaki potansiyel rolü deliryum ve D vitamini arasındaki ilişkinin araştırılması açısından ilgi uyandırıcı olmuştur. D vitamini bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta analizde, düşük D vitamini düzeylerinin daha kötü bilişsel performans ve bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu bulunmuştur [75]. Başka bir çalışmada kalça kırığı nedeni ile yatan hastalarda düşük D vitamini düzeyleri artan deliryum riski ile ilişkilendirilmiştir [76]. Yine yapılan büyük ölçekli, ileriye dönük bir çalışmada, genetik olarak daha yüksek D vitamini düzeylerine sahip katılımcıların deliryum açısından daha düşük riske sahip oldukları tespit edilmiştir [77]. Deliryum tanılı hastalar ve kontrollerin serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, deliryumlu hastaların D vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve artmış D vitamini düzeylerinin azalmış deliryum riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [78]. Serotonin, beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve deliryum gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. D vitamini de serotonin sentezini regüle edebileceği ve serotonin üzerindeki bu etkisi nedeni ile deliryum gelişiminde rol oynayabileceği de düşünülmektedir [79, 80]. Düşük D vitamini ve deliryum arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, deliryum açısından riskli kişilerde yapılacak D vitamini desteği hem deliryum gelişme riskini hem de deliryuma bağlı artmış mortalite ve morbidite riskini azaltması açısından önemlidir. Monoaminerjik (norepinefrin, serotonin ve dopamin) ve kolinerjik nörotransmitter sistemleri arasındaki denge kaybı deliryum nedenlerinden biridir. B12 ve folat, monoamin nörotransmitterinin metabolizasında önemli bir rol oynamaktadır ve dolayısıyla eksiklikleri deliryum gelişimi için önemli bir faktör olabilir [81]. B12 ve folat eksikliklerinin homosistein yüksekliğine neden olduğunu belirttik. Artmış homosistein düzeyleri, AH, kardiyovasküler hastalık riskinde artma, vasküler demans, serebral ve hipokampal atrofiyle ilişkilidir ve deliryum için bir risk faktörüdür [82]. B12 vitamini eksikliği ile deliryum gelişme riski arasındaki ilişki özellikle postoperatif hasta gruplarında çalışılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Koroner bypass cerrahisi (CABG) geçiren 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, B12 eksikliği olan kişilerde deliryum insidansının daha yüksek olduğu ve deliryum gelişen grupta B12 vitamini seviyesinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur [83]. CABG geçiren 296 hastanın dahil edildiği ileriye dönük bir çalışmada, hastaların serum B12, folat ve homosistein seviyeleri ile deliryum gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur [81]. Bir başka

çalışmada, hafif ila orta derecede demansı bulunan ve düşük serum B12 düzeylerine sahip 30 yaşlı hastaya on altı hafta boyunca B12 vitamini takviyesi yapılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelme olmazken, deliryum derecelendirme ölçeği puanlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir [84]. Bu alanda daha geniş katılımlı hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Folat, B6 ve B12 vitaminlerinin eksiklikleri, nörolojik bozukluklara, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve demansa yol açabilir [81]. Ek olarak B1 vitamini de bilişsel bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkilidir [85]. B vitamini eksikliği ve yüksek homosistein düzeylerinin bilişsel bozulma ve demans gelişimi üzerindeki etkisinden yola çıkarak, B vitamini takviyesinin bilişsel gerileme üzerinde etkisinin olup olmadığı bir meta analizde incelenmiştir. Bu meta analizde yalnızca önleme denemelerine odaklanılmış olup, hafif bilişsel bozukluk ve demans tanısı olan kişiler dahil edilmemiştir. Meta analiz sonucunda oral B vitamini takviyesinin bilişsel bozukluğu önlediğine dair kanıt bulunamamıştır [85].

D vitamini, nörotrofi, nörotransmisyon, nöroproteksiyon ve nöroplastisitede önemli rol oynamaktadır. Bu etkileri nedeni ile demans etiolojisinde rol alabileceği öne sürülmüştür [86]. Bu olası etkileri nedeni ile D vitamini bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve demans gelişimindeki rolü birçok çalışmada ele alınmış ancak elde edilen verilerin çelişkili olduğu gözlenmiştir. Beş kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta analizde, D vitamini düzeylerinin yeterli olmasının daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [87]. Başka meta-analizde şiddetli D vitamini eksikliğinin demans riskini %54 artırdığını bildirmiştir [88]. Uzun süreli bir izlem çalışmasında, düşük D vitamini konsantrasyonlarının 20 yıllık izlem neticesinde bilişsel gerileme ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur [89]. Çalışma sonuçlarındaki tutarsızlık, literatür araştırma stratejilerindeki, dahil etme kriterlerindeki, istatistiksel analizlerdeki ve karıştırıcı faktörlere yönelik ayarlamalardaki farklılıklar gibi birçok faktörden kaynaklanıyor olabilir.

Yine E Vitamini, antioksidatif ve anti-inflamatuvar özellikleri ile iyi bilinen, dolayısıyla beyindeki oksidatif stres ve inflamasyonu önlemedeki rolü olduğu düşünülen ve AH tedavisinde olası faydaları araştırılan bir vitamindir [90]. AH ve mikrobisinerji ile ilgili 80 çalışmanın gözden geçirildiği bir meta analizde, serum E vitamini düzeylerinin AH olanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur [91]. On yedi çalışmanın dahil edildiği başka bir meta analizde, 904 AH ve 1153 sağlıklı kontrolün serum E vitamini düzeyleri karşılaştırılmış ve AH olan grupta serum E vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir [92]. 116 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde AH olanlarda E vitamini seviyelerinin beyin omurilik sıvısı ve beyinde anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [93]. E vitamini takviyesi ile AH gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. 633

kişiyeye E vitamini takviyesi yapılarak 4.3 yıl boyunca izlendikleri ileriye dönük bir çalışmada katılımcıların hiçbirinde AH gelişmediği bildirilmiştir [94]. Altı yıl süren başka bir çalışma verileri bir önceki çalışmayı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir [95]. AH tedavisinde E vitamininin rolü tartışmalıdır, çalışmalardan elde edilen veriler tutarlı değildir. 342 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, iki yıl boyunca E vitamini desteği ve plasebo verilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda E vitamini desteğinin AH hızını yavaşlattığı bulunmuştur [96]. 769 kişinin katılımı ile yapılan ve katılımcılara üç yıl boyunca E vitamini takviyesi yapılan başka bir çalışmada, E vitamini takviyesinin herhangi bir faydasının olmadığı belirtilmiştir [97].

Ayrıca antioksidan etkinliği olan ve beyni oksidatif strese karşı koruyucu etkiye sahip bir vitamin olan C vitamininin AH'daki rolü de araştırılmıştır. Yapılan bir meta analizde AH olanlarda serum C vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [91]. C ve E vitamini kombinasyonunun bir yıl süre ile uygulandığı hastalarda, beyin omurilik sıvısında lipit oksidasyonunun önemli derecede azaldığı ancak AH seyri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir [98]. Galasko ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile de bu veriler desteklenmiştir [99]. AH ile E ve C vitamini takviyesi konusunda daha geniş katımlı, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

VİTAMİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Vitamin tedavileri uygulanırken zaman zaman istenmeyen yan etkilerle de karşılaşılabilir.

Oral ya da intramüsküler (İM) B12 vitamini genellikle iyi tolere edilmekte ve düşük yan etki profili göstermektedir. Nadiren anafilaksi ya da alerjik reaksiyonlar gibi ciddi yan etkiler görülmektedir [100]. İM yapılan B12 vitamini uygulaması sonrası gelişen anafilaksi vakalarının çoğu oral alınan yüksek dozları tolere edebilmiştir. Nadir ancak ölümcül olabilen bir

yan etki ise makrositer anemisi olan hastalarda İM B12 vitamini uygulanması sonrası gelişen potasyum düşüklüğüdür. Yine İM uygulamalarda folikülit vakaları bildirilmiştir ancak tedavinin kesilmesi ile kısa sürede kayboldukları bildirilmiştir. Ayrıca B12'ye bağlı, ağız kuruluğu, bulantı ve bulanık görme de bildirilen yan etkiler arasındadır [101].

D vitamininin yüksek dozlarda kullanılması intoksikasyon tablosuna neden olabilir. İntoksikasyon ile başvuran hastalarda iştahsızlık, kilo alamama, çok su içme, çok idrara çıkma, kabızlık, kusma, ateş yakınmaları gözlenebilir. Ayrıca artmış D vitamini düzeyi, bağırsaklardan kalsiyum eliminasyonunu artırarak, kemiklerden kalsiyum salınmasına, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur. Gerekli müdahaleler yapılmazsa nefrolitiazis ve nefrokalsinozis gelişebilir [102].

TARTIŞMA

Psikiyatrik bozukluklar dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, kişilerin işlevselliğini önemli ölçüde bozabilen, iş gücü kaybı nedeni ile ciddi ekonomik sonuçlar doğurabilen, sağlık hizmeti kullanımı ve sosyal güvenlik harcamalarının artmasına neden olan önemli halk sağlığı sorunlarıdır. Bu bozuklukların önlenmesine yönelik atılacak adımlar önem arz etmektedir. İlaç dışı takviyeler ve gıda maddelerinin koruyucu etkisinin bilinmesi bu alanda atılacak adımları daha kolaylaştırır. Yazımızda, vitaminlerin psikiyatrik bozuklukların oluşumundaki rolü ve tedaviye yerleri konusunda genel bir bakış açısı yaratmaya çalıştık. Vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki rolüne ilişkin birçok kanıt olmakla beraber bu alanda yapılacak çalışmalara hala ihtiyaç olduğu kesindir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

- Hyman S, Chisholm D, Kessler R, Patel V, Whiteford H. Mental disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB et al. (Eds). Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 2006: 605-25.
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol* 2014;43(2):476-93.
- Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T, Degenhardt L, Whiteford HA, Vos T. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24(2):121-40.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(2):171-8.
- Hoobler BR. Symptomatology of Vitamin B deficiency in infants. *JAMA* 1928;91(5):307-10.

- Reed GE. The use of manganese chloride as treatment in dementia præcox. *Can Med Assoc J* 1929;21(1):46.
- Sydenstricker V, Cleckley H. The effect of nicotinic acid in stupor, lethargy and various other psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry* 1941;98(1):83-92.
- Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients* 2019;1(9):2232.
- Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee HJ, Choi HJ, Yang SJ. Nutritional factors affecting mental health. *Clin Nutr Res* 2016;5(3):143-52.
- Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: Mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150(1):235-9.
- Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *CNS Drugs* 2019;33(7):619-37.

12. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: The therapeutic benefit is in the D-tails. *J Alzheimers Dis* 2016;53(2):419-44.
13. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;94:109651.
14. Allott K, McGorry PD, Yuen HP, et al. The Vitamins in psychosis study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of vitamins B(12), B(6), and folic acid on symptoms and neurocognition in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2019;86(1):35-44.
15. Kozyra M, Klas J, Szabat M, Samoń-Drzewicka AM, Milanowska J. The relationship between the diet, microelements, macronutrients and vitamins on the schizophrenia-literature analysis. *J Educ Health Sport* 2020;10(9):369-77
16. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013;382(9904):1575-86.
17. Bobo WV, Rapoport JL, Abi-Dargham A, Fatemi SH, Meltzer HY. The neurobiology of schizophrenia. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB (Eds). *Psychiatry*. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, 2015.
18. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1705-8.
19. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, López-Cordovilla JJ, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL. Folate levels in psychiatric outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(4):531-3.
20. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11(2):143-9.
21. Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):31-9.
22. Roffman JL, Petrucci LJ, Tanner AS, et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23(2):316-22.
23. Firth J, Stubbs B, Sarris J, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47(9):1515-27.
24. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-53.
25. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):889-94.
26. Firth J, Carney R, Stubbs B, et al. Nutritional deficiencies and clinical correlates in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018;44(6):1275-92.
27. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Arnsion Y, Amital H. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):88-92.
28. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3863-72.
29. Goldsmith CA, Rogers DP. The case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008;28(6):730-41.
30. Sirota P, Bogdanov I, Katzav A, Hershko R, Chapman J. Reduced anticardiolipin antibodies in first episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;144(2-3):211-6.
31. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun* 2006;27(2):71-80.
32. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22(4):982-1001.
33. Halicka HD, Zhao H, Li J, Traganos F, Studzinski GP, Darzynkiewicz Z. Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Aging (Albany NY)* 2012;4(4):270-8.
34. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40(3):173-7.
35. van der Leeuw C, de Witte LD, Stellinga A, et al. Vitamin D concentration and psychotic disorder: Associations with disease status, clinical variables and urbanicity. *Psychol Med* 2020;50(10):1680-6.
36. Krivoy A, Onn R, Vilner Y, et al. Vitamin D supplementation in chronic schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine* 2017;26:138-45.
37. Hedelin M, Löf M, Olsson M, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry* 2010;10:38.
38. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(5):426-37.
39. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for the therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(2):244-55.
40. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. *Bipolar Disorders*. West Sussex: Wiley; 2002.
41. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016;16:207.
42. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2016;6(1):51-66.
43. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther* 2013;35(4):512-22.
44. Yeloğlu ÇH. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2017;8(30):41-54.
45. Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ, Tseng PT. Serum folate levels in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):305.
46. Kempisty B, Mostowska A, Górska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 2006;400(3):267-71.
47. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms

- on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(5):1331-7.
48. Abdulle AM, Pathan JY, Moussa N, Gariballa S. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease. *Nutr Neurosci* 2010;13(1):2-6.
49. Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr Pol* 2018;52(5):783-95.
50. Boerman R, Cohen D, Schulte PF, Nugter A. Prevalence of vitamin D deficiency in adult outpatients with bipolar disorder or schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(6):588-92.
51. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):228-32.
52. Khosravi M, Sotoudeh G, Amini M, Raisi F, Mansoori A, Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):63.
53. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: A systematic review and meta-analyses. *Focus (American Psychiatr Publ)* 2018;16(3):328-40.
54. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord* 2017;208:56-61.
55. Hoffmann K, Emons B, Brunnhuber S, Karaca S, Juckel G. The role of dietary supplements in depression and anxiety - a narrative review. *Pharmacopsychiatry* 2019;52(6):261-79.
56. Abraham A, Krishnan S, Subhakumari KN, Chakkalakudy GG. Vitamin D levels in depressive disorder. *J Evid Based Med Healthc* 2019;6(11):862-5.
57. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P. Vitamin D and depression: Mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28(4):689-94.
58. Okereke OI, Reynolds CF 3rd, Mischoulon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial-Depression Endpoint Prevention (VITAL-DEP): Rationale and design of a large-scale ancillary study evaluating vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for prevention of late-life depression. *Contemp Clin Trials*. *Contemp Clin Trials* 2018;68:133-45.
59. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3225-33.
60. May HT, Bair TL, Lappé DL, et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010;159(6):1037-43.
61. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):757-67.
62. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014;6(4):1501-18.
63. Abay E. Anksiyete Bozuklukları. In: Sadock B, Sadock VA, Ruiz P editors. *Kaplan & Sadock Psikiyatri (Çev. ed. Bozkurt A). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2016, pp: 387-417.*
64. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17(3):245-6.
65. Zhu C, Zhang Y, Wang T, et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain and Behav* 2020;10(11):e01760.
66. Bičiková M, Dušková M, Vítků J, et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res* 2015;64(2):101-3.
67. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013.
68. Michalska A, Szejko N, Jakubczyk A, Wojnar M. Nonspecific eating disorders - a subjective review. *Psychiatr Polska* 2016;50(3):497-507.
69. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: A systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1402-13.
70. Díaz-Marsá M, Alberdi-Páramo I, Niell-Galmés L. Nutritional supplements in eating disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2017;45(Supplement):26-36.
71. Foerde K, Steinglass JE, Shohamy D, Walsh BT. Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nat Neurosci* 2015;18(11):1571-3.
72. King JA, Geisler D, Ritschel F, et al. Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry* 2015;77(7):624-32.
73. Setnick J. Micronutrient deficiencies and supplementation in anorexia and bulimia nervosa: A review of literature. *Nutr Clin Pract* 2010;25(2):137-42.
74. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* 2017;377(15):1456-66.
75. Goodwill AM, Szoek C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(10):2161-8.
76. Quraishi SA, Litonjua AA, Elias KM, et al. Association between pre-hospital vitamin D status and hospital-acquired new-onset delirium. *Br J Nutr* 2015;113(11):1753-60.
77. Bowman K, Jones L, Pilling LC, et al. Vitamin D levels and risk of delirium: A mendelian randomization study in the UK Biobank. *Neurology* 2019;92(12):e1387-e94.
78. Chouët J, Sacco G, Karras SN, Llewellyn DJ, Sánchez-Rodríguez D, Annweiler C. Vitamin D and delirium in older adults: A case-control study in geriatric acute care unit. *Front Neurol* 2020;11:1034.
79. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015;29(6):2207-22.
80. van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: Partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):125-31.
81. Vahdat Shariatpanahi M, Velayati A, Jamalians SA, Babavaynejad M, Vahdat Shariatpanahi Z. The relationship between serum cobalamin, folic acid, and homocysteine and the risk of post-cardiac surgery delirium. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1413-9.
82. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(7):764-72.
83. Sevuk U, Baysal E, Ay N, et al. Relationship between cobalamin deficiency and delirium in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2033-9.
84. Kwok T, Lee J, Lam L, Woo J. Vitamin B(12) supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B(12) deficiency. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;46(3):273-82.

85. Behrens A, Graessel E, Pendergrass A, Donath C. Vitamin B - Can it prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9(1):111.
86. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of vitamin D in brain health: A mini literature review. *Cureus* 2018;10(7):e2960.
87. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response †. *Nutr Neurosci* 2019;22(11):750-9.
88. Sommer I, Griebler U, Kien C, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17(1):16.
89. Schneider ALC, Zhao D, Lutsey PL, et al. Serum vitamin D concentrations and cognitive change over 20 years: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Neuroepidemiology* 2018;51(3-4):131-7.
90. Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol* 2010;80(11):1613-31.
91. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014;10(4):485-502.
92. Dong Y, Chen X, Liu Y, et al. Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(2):e257-e63.
93. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;3(3):416-31.
94. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(3):121-6.
95. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287(24):3230-7.
96. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997;336(17):1216-22.
97. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352(23):2379-88.
98. Arlt S, Müller-Thomsen T, Beisiegel U, Kontush A. Effect of one-year vitamin C- and E-supplementation on cerebrospinal fluid oxidation parameters and clinical course in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2012;37(12):2706-14.
99. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: A randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69(7):836-41.
100. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B(12) versus intramuscular vitamin B(12) for vitamin B(12) deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):Cd004655.
101. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician* 2019;22(1):E45-e52.
102. Buluş D, Yasemin İ, Demet E, Andıran N. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi: Olgu sunumu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2016;10(4):277-9.

REVIEW

How did COPD pose a lower risk than expected for COVID-19?Pınar MUTLU¹, Arzu MİRİCİ¹¹Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Chest Disease, Çanakkale.

Date of arrival: 09.08.2021; Date of acceptance: 21.10.2021

Corresponding author: Pınar MUTLU, *Address:* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Barbaros Mahallesi Prof. Dr. Sevim Buluç Sokak Terzioğlu Yerleşkesi A Blok No:2 B Blok No:4 Çanakkale, Turkey, *E-mail:* pinarmutlu78@yahoo.com, *Phone:*+905052629529.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease characterized by progressive airflow restriction affecting more than 5% of the world's population. The disease progresses with exacerbation attacks, leading to worsening of the patient's respiratory symptoms and drug change. 70% of these exacerbations are caused by viral and bacterial infections. At the beginning of the pandemic, the expectation of all chest disease specialists worldwide was that COPD patients would be hospitalized for more frequent exacerbations and pneumonia, and mortality would be higher in these patients due to developing complications. However, in the following days, COPD patients were not as high as expected in patient groups admitted to the hospital. In this article, we wanted to share possible reasons for this.

Keywords: COVID-19, COPD, exacerbation, pandemics**KOAH, COVID-19 için nasıl beklenenden daha düşük bir risk oluşturdu?**

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya nüfusunun %5'inden fazlasını etkileyen ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir solunum hastalığıdır. Hastalık, hastanın solunum semptomlarının kötüleşmesine ve ilaç değişikliğine neden olan alevlenme atakları ile ilerler. Bu alevlenmelerin %70'i viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır.

COVID-19 pandemisi ilk başladığında dünya genelindeki tüm göğüs hastalıkları uzmanlarının beklentisi, KOAH hastalarının daha sık alevlenmeler ve pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılması ve bu hastalarda gelişen komplikasyonlar nedeniyle mortalitenin daha yüksek olmasıydı. Ancak ilerleyen günlerde hastaneye başvuran hasta gruplarında KOAH hastaları beklendiği kadar yüksek çıkmadı. Bu yazımızda bunun olası nedenlerini paylaşmak istedik.

Anahtar kelimeler: COVID-19, KOAH, alevlenme, pandemi

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a condition that is characterized by pulmonary inflammation in the presence of irritants, and smoke in particular. Both structural and inflammatory cells secrete proinflammatory mediators, thereby causing the inflammation to continue in response to etiological agents. Chronic inflammation, on the other hand, contributes to the development of recurrent respiratory tract infections by affecting innate and adaptive immune responses. During these periods, defined as exacerbation in COPD patients, the patient can experience increased respiratory symptoms, impaired respiratory function, a reduction in quality of life and decreased physical performance.

Lower respiratory tract infections can affect the course of a disease in two ways. The first occurs with viral and bacterial respiratory tract infections, in which more infections occur as the airway obstruction increases and the disease progresses; and the second relates to especially to bacterial colonization in the airway due to infection, which increases the frequency of infective attacks. For all these reasons, COPD patients would be expected to be a significant

risk group during a viral pandemic and this expectation is supported by the increased expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), which plays a role in the pathogenesis of not only COPD, but also several other pulmonary diseases [1-4].

COPD, somewhat surprisingly, has not emerged as a high-risk factor during the pandemic, despite the usual susceptibility to lower respiratory tract infections. In this review, we tried to discuss why COPD patients were admitted to the hospital less often than expected during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Below, we have tried to explain the possible reasons for this in the form of sub-headings such as ACE gene expression, inhaled therapies, immune disorders and altered colonization balance in COPD.

PREVALENCE OF COPD IN COVID-19 CASES

Accordingly, the increased susceptibility to viral infections in COPD and the increased ACE2, the entry receptor of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in COPD patients led to predictions of an extreme prevalence and severity of COVID-19 among COPD patients when the COVID-19 pandemic broke [5]. Contrary to expectations,

however, COPD did not emerge as a common comorbidity in COVID-19 patients, and surprisingly, there were even published studies identifying COPD less frequently in COVID-19 patients when compared to the general population of similar age and gender [6–9]. Studies in China revealed that COPD was a lower risk (1.4-2.9%) compared to other comorbidities [10,11]. A systematic meta-analysis including 10 studies examining a total of 3403 patients hospitalized with COVID-19 reported that a COPD rate of 0.95%, with hypertension (16%), cardiovascular disease (12%) and diabetes (8%) recording much higher rates [6].

We believe that there is a need for further studies of people of the same ethnicity, age and gender before conclusions can be drawn regarding the lower prevalence of COPD than other comorbidities in COVID-19 patients. There have also been studies, however, that report COVID-19 progressing more severely in COPD patients. A meta-analysis including six studies and 1592 patients established a 5.69-fold increase in the incidence rate of severe COVID-19 infection in COPD patients [12].

Another meta-analysis of 1558 diseases found the highest odds ratio (OR: 5.97, 95% CI: 2.49-14.29, $P < 0.001$) for COPD, while it was lower for such common comorbidities as hypertension (OR: 2.29, 95% CI: 1.69-3.10, $P < 0.001$), cardiovascular disease (OR: 2.93, 95% CI: 1.73-4.96, $P < 0.001$), cerebrovascular disease (OR: 3.89, 95% CI: 1.64-9.22, $P = 0.002$) and diabetes (OR: 2.47, 95% CI: 1.67-3.66, $P < 0.001$), among patients with severe COVID-19 infections [13]. The abovementioned studies defined severe infection as acute respiratory failure and/or intensive care unit requirement.

Another meta-analysis found the prevalence of COPD to be 2% in COVID-19 cases in a laboratory diagnosis, although the study reported a higher rate of complications with pneumonia (63% vs. 33.4%) and mortality during disease progression when compared to non-COPD patients [14].

ACE EXPRESSION IN COPD AND COVID-19

ACE2 regulates renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and so reduced ACE2 function leads to the dysfunction of RAAS, affecting blood pressure and fluid/electrolyte balance, and resulting in increased vascular permeability in the respiratory tract in the presence of COVID-19.

A meta-analysis examining the association between ACE gene expression and susceptibility to COPD identified differences in races and ethnicities [15]. The ACE gene is located on the chromosome 17, and has three different genotypes (DD, ID, and II) with insertion (I) and deletion (D) polymorphisms. The DD genotype is associated with a high concentration in the blood and tissue, and therefore with a high activity. A low ACE activity, in turn, is believed to have a potentially positive effect on COPD prognosis. Similarly, it has been demonstrated that the DD genotype

is more common and increases mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. A meta-analysis by Ma et al. [15] reported that the homozygous DD genotype was significantly associated with COPD, but that such an effect was not prominent in the case of a heterozygous deletion. Additionally, it is understood that such effect is only applicable to the Asian population (OR=2.38, $p=0.086$, 95% CI, 1.34-4.22), as such an association is not prominent in the Caucasian population (OR=1.24, $p < 0.001$, 95% CI, 0.89-1.72). A study conducted in Turkey and assessed in the abovementioned meta-analysis [15] obtained similar findings [16]. The study by Ulasli et al. [16] evaluated the relationship between pulmonary hypertension, which can occur due to the pulmonary vascular involvement of COPD, and the ACE gene expression. The authors concluded that the homozygous DD genotype in COPD cases with and without pulmonary hypertension did not significantly differ from that of the control group. There is a significant negative relationship between ACE2 gene expression and percent forced expiratory volume in one second [5], although it is controversial to assess all these in the same way with ACE2, as the entry receptor of the virus. The SARS-CoV-2 infection decreases ACE2 expression in the lung cells [17-20]. Is it likely that the disease pathology does not occur because the ACE2 overexpression in COPD patients prevents SARS-CoV-2 from downregulating ACE2?

MEDICATIONS OF COPD PATIENTS AND COVID-19

Another factor that could explain the low number of COPD patients being affected by COVID-19 pneumonia than expected around the world is the medications used for treatment. The treatment involves inhaled corticosteroids combined with short-/long-acting anticholinergic and short-/long-acting beta-adrenergic drugs as bronchodilators. The effects of inhaled corticosteroids on viruses are varied and controversial. Several *in vitro* studies have shown that inhaled steroids impair antiviral innate immune response [21] and delay the viral clearance [4]. Most of these studies were conducted on rhinoviruses, while studies of other viruses have produced different results [22]. An *in vitro* study showed that human respiratory epithelial cells pretreated with budesonide, formoterol and glycopyrronium (long-acting beta2-agonist/long-acting muscarinic antagonist/inhaled corticosteroid [ICS]) prevented the replication of SARS-CoV-2 and the associated cytokine production [23]. In another *in vitro* study, it was established that bronchial epithelial cells incubated with budesonide and formoterol could affect the replication of the virus encountered 24 hours later, as well as interferon production [24]. A more recent *in vitro* study found that ciclesonide and mometasone inhibited SARS-CoV-2 replication by targeting the non-structural protein 15 of the virus [25].

Despite these *in vitro* studies, there is a lack of clinical study data reporting the effects of inhaled steroids since the pandemic outbreak. Although inhaled steroids are likely to have an effect on viruses, and coronavirus in particular, the dose and duration for the occurrence of such an effect are unknown. Research should thus be conducted involving large-scale patient series. Previous clinical studies conducted in our country, however, indicate that inhaled steroids are prescribed more frequently than recommended by the guidelines, and so the frequent use of ICSs, whether indicated or not, may lead to difficulties in creating an ICS-native group for comparison.

IMMUNE DYSFUNCTION IN COPD PATIENTS AND COVID-19

The predominant pathological changes in COPD occur in the respiratory tract, although changes also occur in the parenchyma and pulmonary vascular structure. An individual with COPD may experience pathological changes depending on individual susceptibility, disease severity and the underlying disease (e.g., chronic bronchitis, emphysema, and alpha-1 antitrypsin deficiency) [26]. The airway abnormalities in COPD include chronic inflammation, increased numbers of goblet cells, hyperplasia of the mucous glands, fibrosis, and small airway narrowing [27,28]. Chronic hypoxemia results in intimal hyperplasia and smooth muscle hypertrophy/hyperplasia in small pulmonary arteries [29]. A series of papers have been published reporting increased numbers of macrophages, neutrophils, CD4+ and CD8+ T cells in the small airway in COPD [30,31]. Additionally, eosinophils, which were mostly a subject for the pathogenesis and treatment goal of asthma, have recently been identified as being involved in the pathogenesis of COPD phenotypes with frequent exacerbations and asthma-COPD overlap syndrome. The presence of eosinophils above 3% in the peripheral blood has been shown to be associated with exacerbation frequency in COPD. Thus, a high level of eosinophils is used as a measure for the use of inhaled corticosteroids. As there have been studies reporting that eosinophils, as a component of allergic inflammation, can prevent viral infections [32], their effect also in COPD should be studied.

SARS-CoV-2 affects primarily the pulmonary airway epithelial cells, alveolar epithelial cells, vascular epithelial cells, and macrophages. When the virus begins to replicate in the infected host cell, it can cause virus-associated proptosis [33], and programmed cell death [34].

The release of cytokines and chemokines into systemic circulation results in an intense migration of monocytes and T lymphocytes to the pulmonary site, while neutrophils remain in systemic circulation [35,36]. This results in lymphopenia and an increased neutrophil-to-lymphocyte ratio in approximately 80% of patients [37]. In COVID-19, it is the increased inflammatory cell infiltration that is responsible for the

diffuse alveolar damage, including the hypersecretion of proteases and reactive oxygen radicals, alveolar cell desquamation, hyaline membrane formation and pulmonary edema [35].

As another factor worthy of discussion among the possible reasons for the lower-than-expected rate of COPD during the pandemic, can the immune dysfunction in COPD patients lead to conflict between COVID-19's viral replication and T-lymphocyte response?

With the advances in diagnostic technologies, specific microorganisms are today commonly identified in the airways in stable COPD and are considered as "colonizers" in the absence of acute infective symptoms [38]. These microorganisms induce airway and systemic inflammation that cause disease progression. The presence of permanent stimulus, irrespective of cigarette smoke, since the airway inflammation continues despite cessation of smoking, is consistent with bacterial colonization in the COPD pathogenesis [39,40]. Pathogenic microorganisms have been isolated in 74% of stable COPD patients [41]. The most detected bacteria are *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Chlamydia pneumoniae* [42]. Bacterial colonization is a dynamic process that results in changes in pathogen type, load, and strain in time. On the other hand, the total viral load (influenza, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus) is increased in COPD patients [43,44]. Colonized COPD patients present with a systemic inflammatory response that can be characterized by higher blood concentrations of C-reactive protein. A chronic microbial colonization contributes to chronic inflammation and the progressive loss of pulmonary function [37,45].

The lung microbiota includes multiple bacterial taxa and bacterial families, and the relationships between these bacteria are highly likely to influence which species are dominant in the lower respiratory tract of COPD patients [46–48]. It is possible that viruses may affect bacterial colonization and contribute to the emerging immune response [49]. Can the dominant bacterial and viral species colonizing in the respiratory tract of COPD patients produce an immune response that prevents the development of COVID-19? Other speculative explanations we encountered in studies with a low COPD prevalence during the COVID-19 pandemic included a stricter adherence of such patients to general precautions, such as early self-isolation at the start of the outbreak, the avoidance of close contact and hand washing [9].

DISCUSSION

Chronic obstructive pulmonary disease, somewhat surprisingly, has not emerged as a high-risk factor during the pandemic, despite the usual susceptibility to lower respiratory tract infections. It would be insightful to investigate the reasons for this situation. The potential factors that determine the SARS-CoV-

2 infection in COPD can be listed as chronic inflammation of the airway, the medications used for treatment, and the potential for the colonized microorganisms to have an influence on the virus. The role of ACE2 in the COPD pathogenesis should also be investigated with extensive studies in various geographical areas. The findings obtained through such studies could contribute both to the reduction of COPD exacerbations and a better understanding of SARS-CoV-2.

REFERENCES

1. Toru U, Ayada C, Genç O, et al. Serum levels of RAAS components in COPD [abstract]. *Eur Respir J* 2015;46 (suppl 59):PA3970.
2. Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, et al. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):169-75.
3. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;378(9795):1015-26.
4. Singanayagam A, Gnanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018;9:2229.
5. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55: 2000688.
6. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-81.
8. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4.
9. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8.
10. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-41.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
12. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941.
13. Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;12:6049-57.
14. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020;15:e0233147.
15. Ma Y, Tong X, Liu Y, et al. ACE gene polymorphism is associated with COPD and COPD with pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2435-46.
16. Ulasli SS, Eyuboglu FO, Verdi H, et al. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients. *Mol Biol Rep* 2013;40:5625-33.
17. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
18. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol* 2008;93(5):543-8.
19. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
20. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(3): 271-6.
21. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective [editorial]. *Eur Respir J* 2020;55(5):2001009.
22. Bochkov YA, Busse WW, Brockman-Schneider RA, et al. Budesonide and formoterol effects on rhinovirus replication and epithelial cell cytokine responses. *Respir Res* 2013;14:98.
23. Southworth T, Pattwell C, Khan N, et al. Increased type 2 inflammation post rhinovirus infection in patients with moderate asthma. *Cytokine* 2020;125:154857.
24. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58:155-68.
25. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15 [preliminary report]. 2020.03.11.987016. Located at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987016v1>
26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc.; 2019.
27. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
28. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360(23):2445-54.
29. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29:144-55.

During the COVID-19 pandemic, we tried to discuss why COPD patients were admitted to the hospital less often than expected. But we think that more studies should be done on COPD and COVID-19.

Conflict of interest: None

Funding: None

30. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
31. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:539-45.
32. Oliver BG, Robinson P, Peters M, et al. Viral infections and asthma: An inflammatory interface? *Eur Respir J* 2014;44:1666-81.
33. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:629-32.
34. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and Immunity* 2005;73:1907-16.
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
36. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15:700-4.
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-8.
38. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
39. Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax* 2006;61:115-21.
40. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: A pooled analysis. *Eur Respir J* 2007;30:467-71.
41. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013;107:10-22.
42. Simpson JL, Baines KJ, Horvat JC, et al. COPD is characterized by increased detection of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and a deficiency of *Bacillus* species. *Respirology* 2016;21:697-704.
43. McManus TE, Marley AM, Baxter N, et al. High levels of Epstein-Barr virus in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:1221-6.
44. Tan DB, Amran FS, Teo TH, et al. Levels of CMV-reactive antibodies correlate with the induction of CD28(null) T cells and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cell Mol Immunol* 2016;13:551-3.
45. Sethi S, Maloney J, Grove L, et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
46. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012;50:3562-8.
47. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e47305.
48. Huang YJ, Kim E, Cox MJ, et al. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *OMICS* 2010;14:9-59.
49. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003057.

DERLEME

SARS COV2 tedavisinde favipiravir yan etkilerinin araştırılması

Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY¹, Mehmet DURGUN², Serpil OĞUZ MIZRAKÇI³¹Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis,²Özel Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Antalya,³Özel Lara Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Antalya.

Geliş tarihi: 13.10.2021; Kabul tarihi: 07.12.2021

Sorumlu yazar: Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Adres: Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis, Türkiye, E-posta: e.kubradindar@hotmail.com, Telefon:+905334743527.

ÖZET

COVID-19 pandemisinin dünyaya yayılma hızındaki korkutucu hız, bize mevcut antiviral ilaç seçeneklerimizin ne kadar az olduğunu gösterdi. Şu an COVID-19 pandemisi neredeyse ikinci yılını doldurmak üzere ve favipiravir tedavide ilk basamakta halen kullanılan önemli bir antiviral ajandır. Son dönemde, özellikle kullanımı konusunda fikir ayrılıkları yaşanan bu ilacın, gün geçtikçe, SARS CoV2 tedavisinde kullanımını hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde, bu ilaç ile ilgili yan etki bilgileri sınırlı olup yan etki sıklığı ve etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Japonya’da yapılan bir çalışmada, düşük doz favipiravir alan hastaların yaklaşık %20’sinde yan etkilerin görüldüğü bulunmuştur. Seyrek olmakla birlikte en çok hiperürisemi, diyare, nötrojeni ve psikiyatrik semptomlar ile teratojeniteden bahsedilmektedir. Favipiravirin düzeltilmiş QT mesafesi uzamasındaki etkisi ise hala belirsizdir. Genel olarak, aslında favipiravir, geniş bir sistematik incelemeyle onaylandığı gibi iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Hala net olmayan birçok bilgi sebebi ile favipiravirin yan etkilerini literatür ışığında gözden geçirerek bu çalışmaya katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: SARS COV2, favipiravir, COVID-19

Investigation of favipiravir side effects in the treatment of SARS COV2

ABSTRACT

The frightening speed at which the COVID-19 pandemic is spreading around the world has shown us how few antiviral drug options we have available. Currently, the COVID-19 pandemic is almost in its second year, and favipiravir is an important antiviral agent still used in the first line of treatment. It is thought that there is a need for more advanced studies on the use of SARS COV2, as this drug, which has recently had disagreements about its use, day by day. However, the literature information on the side effects of this drug is limited, and the frequency of side effects and the mechanism of action have not been fully explained. A study conducted in Japan found that approximately 20% of patients receiving low-dose favipiravir experienced side effects. Although with low frequency, hyperuricemia, diarrhea and neutropenia, and psychiatric symptoms and teratogenicity are mostly mentioned. The effect of favipiravir on corrected QT interval prolongation is still unclear. Overall, in fact, favipiravir has a good safety profile, as confirmed by a large systematic review. We aimed to contribute to this study by reviewing the side effects of favipiravir in the light of the literature due to a lot of information that is still unclear.

Keywords: SARS COV2, favipiravir, COVID-19

GİRİŞ

Çin’de, 2019 Aralık’ta SARS COV 2’ye bağlı gelişen ilk solunum yolu enfeksiyonu vakası bildirilmiştir. Bunun ardından, 2020 Mart ayında SARS-CoV-2 (novel-virüs) enfeksiyonunu, Dünya Sağlık Örgütü pandemi olarak ilan etmiş ve bu hastalığı Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır. Hastalık Mart 2020 tarihinden beri tüm Dünya’da artan sayıda kişide görülmeye başlamıştır. Pandemi’nin 1,5 yılını doldurmamıza rağmen hastalığın henüz etkinliği kesin kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır [1,2]. Tedavinin en önemli stratejisi %100 ölümcül seyreden akut solunum yetmezliği sendromu tablosunu önlemek olmalıdır. COVID -19’da en etkili olabilecek tedavi konusunda ülkelerin rehberleri arasında çok farklı yaklaşımlar mevcuttur [2]. Hafif ve

orta hastalık tablosu varlığında ve risk yok ise; İtalya, Fransa, Hollanda ve İsviçre COVID-19 tedavi rehberlerinde tedavi önerisi yoktur [2,3]. Elli beş yaş üzerinde olmak, altta yatan akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, biyolojik ajan kullanımı, organ nakli hastası, insan bağışıklık yetmezliği virüsü enfeksiyonu gibi risk kategorileri literatürde COVID-19 pnömonisi için hastalığın yaygın seyretmesi açısından riskli durumlar olarak bildirilmiştir [3]. Ülkemizde de antiviral tedavi almadan iyileşen vaka bildirimleri mevcuttur [3]. Ancak bu konu oldukça tartışmalıdır [2]. COVID-19 için favipiravir ile erken klinik deneyimler umut vericidir. Çin’de COVID-19’lu 80 hasta üzerinde yapılan randomize olmayan bir çalışmada, favipiravir ile tedavi edilen hastalarda lopinavir/ritonavir ile tedavi edilenlere kıyasla SARS-

COV-2 viral klirens süresinde önemli bir azalma tespit edildiği bildirilmiştir [4]. Favipiravir, çoğu ülkede olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nde tek başına veya hidroklorokinle beraber favipiravir tedavisi önerilmektedir [5].

COVID-19'da favipiravir tedavisinin etkinliği ve yan etkileri ile ilgili mevcut literatür bilgisi yavaş yavaş ilerlemeye başlasa da sınırlıdır. Tüm bu sebeplerden dolayı biz bu çalışmayla, favipiravir yan etkilerini literatür eşliğinde derleyerek katkıda bulunmayı amaçladık.

FAVİPİRAVİR

Favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid), ribonükleik asit (RNA) virüslerinin RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRp) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden bir antiviral ajandır. Favipiravir, Toyama Chemical Co., Ltd., Japonya tarafından keşfedilmiştir. Favipiravir, aktif bir form olmak için hücre içi fosforilasyona uğrar, favipiravir-RTP (favipiravir ribofuranosil-5'-trifosfat), RdRp tarafından bir substrat olarak tanınır ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. RdRp'nin katalitik alanı, çeşitli RNA virüsleri türleri arasında korunduğundan, bu etki mekanizması ile favipiravir daha geniş bir antiviral aktivite spektrumuna neden olur. Arenavirüsler, Bunyavirüsler ve Filovirüsler gibi ölümcül hemorajik ateşe neden olduğu bilinen diğer RNA virüslerine karşı da etkilidir [6]. Favipiravir, daha önceden oseltamivire dirençli influenza virüsü türlerinde in vitro etkin olduğu bilinen, Ebola salgınında da kullanılan ve son zamanlarda COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde de umut verici sonuçlara yol açan bir nükleotid öncüsüdür [7,8]. Etkinliğini virüs polimerazının RdRp aktivitesini doğrudan inhibe ederek gösterdiği ve virüs genomu üzerinde ölümcül mutasyonlara yol açtığı düşünülse de etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır [4,6,7,8].

FAVİPİRAVİR YAN ETKİLERİNİN LİTERATÜR EŞLİĞİNDE ARAŞTIRILMASI

Cai ve ark. [4] tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada, favipiravir alanlarda yan etkilerde hafif bir artış görüldüğü, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Otuz-beş hastanın dahil edildiği bu çalışmada; diyare %5.7, karaciğer ve böbrek hasarı %2.9 ve diğer yan etkiler %2.9 oranında bildirilmiştir [4].

Ülkemizde 134 favipiravir kullanan hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada [9], hastaların %13'ünde yan etki tespit edildiği bildirilmiştir. Tüm hastalarda hepatotoksisite, serum ürik asit artışı, nefrotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, kardiyak yan etkilerin sırasıyla %4.5, %4.5, %1.5, %1.5, %0.7 oranında tespit edildiği bildirilmiştir [9].

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında [10] toplam 1798 çalışma incelenmiştir. On dördüncü günde, favipiravir grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı

klirik düzelme olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da favipiravir grubunda klinik bozulma oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Yan etkiler açısından da diğer ilaç/kombinasyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Genel olarak, mide bulantısı, kusma, ishal ve transaminazlarda artış gibi tolere edilebilir minör yan etkiler saptanmış olup hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar saptanmamıştır [10]. Ivashchenko ve ark. [11] ise yan etkilerin tek başına favipiravire atfedilemeyeceğini bildirmiştir.

Favipiravir kullanımında en sık beklenen yan etkiler; diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (aspartat aminotransferaz [AST] ve alanin aminotransferaz [ALT]) düzeylerinde artış, nefrotoksisite, nötrofil ve beyaz küre düzeyinde azalmadır [12,13]. Favipiravirin, serum ürik asit düzeyindeki artışa idrarla ürik asit atılımını azaltarak sebep olduğu düşünülmektedir [9]. Daha seyrek olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ciltte kızarıklık, kaşıntı, deliryum ve halüsinasyon gibi psikiyatrik semptomlar, konvülsiyon gibi nörolojik semptomlar da görülebilir [12,13]. Genellikle düşük dozlarda hafif yan etkileri olup iyi tolere edilirken, yüksek dozlarda daha sık yan etki görülmektedir [14,15].

Hayvan deneyleri sonuçlarına göre favipiravirin teratojenik olabileceği düşünülmektedir. Gebe, emziren ve çocuklarda kullanımına dair Ebola ile ilgili çok az sayıda klinik çalışma vardır. Ancak bu özel gruplarda COVID-19'da kullanımıyla ilgili herhangi bir veriye rastlanmadı [16,17].

Chen ve ark. [12] favipiravir ve arbidol kıyaslamasını yaptıkları bir çalışmada favipiravir alan 116 hastanın %8.6'sında yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, %4.3 psikiyatrik semptomlar, %13.8 gastrointestinal sistem semptomları ve %13.8 oranında serum ürik asit artışı olduğunu bildirmiştir [12].

Genel olarak, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında, çeşitli çalışmalarda hastanede yatan hastalarda karaciğer biyokimyasal parametrelerine bakıldığında, hastaların %14 ile %53'ünde ALT, AST ve hafif düzeyde bilirubin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarında en sık görülen anormallik AST ve ALT yüksekliğidir [18]. Bu nedenle favipiravir alan hastalarda görülen ALT, AST yüksekliğini doğrudan favipiravire bağlamak yanlış olabilir [11]. Benzer şekilde; Doğan ve ark. [9] çalışmalarında hepatotoksisiteyi %4.5 oranında saptamış, tüm bu hepatotoksik ve gastrointestinal yan etkilerin, favipiravirin bazen hidroklorokin ve azitromisinden sonra ikincil olarak kullanıldığı hasta grubunda gözlemlendiği için bu yan etkileri yalnızca favipiravirle ilişkilendirmenin tam anlamıyla doğru olmayabileceğini bildirmişlerdir [9]. İzci-Çetinkaya ve ark. [19] ise favipiravir tedavisi alan COVID-19 hasta grubunda, ALT, laktat dehidrojenaz ve gama glutamil transferaz değerlerini anlamlı olarak yüksek tespit etmiştir.

Eroğlu ve ark. [20] çalışmasında ise favipiravire bağlı yan etki sıklığı %11.4 olarak bildirilmiştir. Görülen

yan etkiler; iki hastada ishal, birinde karaciğer hasarı ve birinde iştahsızlık olarak bildirilmiştir.

Favipiravirin, nefrotoksisite yapabileceği ve kreatinin klirensi düşük (<30) olanlarda dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Doğan ve ark. [9] çalışmasında %1.5 oranında nefrotoksisite gözlenmiştir [15]. Ancak kreatinin artışının favipiravirin nefrotoksik etkisine bağlı olabileceği gibi COVID-19 seyrinin ağırlığı ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [9,15]. Yüksek dozlarda favipiravirin kardiyak yan etki olarak düzeltilmiş QT mesafesini (QTc) mesafesini uzattığını bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur [21,22]. Ancak yakın zamanda Japonya’da sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan ve pozitif kontrol olarak moksifloksasinin kullanıldığı bir çalışmada favipiravirin QT aralığı üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir [14]. Ülkemizde yapılan çalışmada da kardiyak yan etki %0.7 oranında saptanmıştır. Çalışmada tek hastada yan etki saptanmış olup, o da QTc uzaması değil, yeni başlayan atriyal fibrilasyon olarak bildirilmiştir. Bu hasta eş zamanlı hidrosiklorokin kullandığından yan etkinin hangi ilaca bağlı olduğu net ayırt edilememiştir [9]. Ayrıca favipiravire bağlı ventrikül taşikardisi geliştiği bildirilen vakalar vardır [4,23].

Ototoksisite açısından da bakılırsa favipiravirin yer aldığı adenozin nükleotid analoglarının olası yan etkileri arasında ototoksisite bildirilmiştir. Bu ilaçların kullanımına bağlı olarak genellikle bir süre sonra, geri dönüşü olmayan tek taraflı veya iki taraflı işitme kaybı ve kulak çınlaması gelişebileceği bildirilmektedir [24,25]. COVID-19’ da kullanım sonucu bildirilmiş böyle bir yan etki henüz olmasa da bu yan etkiye dikkat çekilmek istenmiştir [25].

COVID-19 tedavisinde, antipsikotik kullanan hastalar da dikkat edilmesi gereken diğer bir konudur. Bu hastalarda kullanılan ilaçlar ve antipsikotikler

arasındaki ana etkileşimler, QT uzaması ve torsade de pointes riski ve sitokrom P450 etkileşimleridir. Remdesivir, barisinitib ve anakinra, ilaç-ilaç etkileşimi riski olmaksızın antipsikotiklerle birlikte kullanılabilir (klozapin ve barisinitib ile hematolojik risk hariç). Favipiravir kullanımı sırasında sadece klorpromazin ve ketiapin kullanırken dikkatli olunmalıdır [26].

COVID-19 tanısı olan ve favipiravirle tedavi edilen, ürtiker ve anjiödem gelişen bir hasta da bildirilmiştir. Ancak bu hastadaki tablonun mevcut hastalığa mı yoksa favipiravire mi bağlı olduğu kanıtlanamamıştır [27].

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında [28] da benzer olarak; favipiravir ve kontrol grupları arasındaki advers olaylar karşılaştırılmıştır. Favipiravir kolundaki advers etkilerin daha az olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir [28].

TARTIŞMA

Favipiravir COVID-19 tedavisinde önemli antiviral ajanlardan biridir. Favipiravirin güvenilirliği, bilinen yan etkilerinin sıklığı ve potansiyel yan etkileri hakkında literatür bilgisi yavaş yavaş oluşmaya başlamakla beraber, global olarak devam eden ve sonuçları henüz bilinmeyen birçok klinik çalışma vardır. Mevcut çalışma sonuçları güvenli bir ajan olduğu yönündedir, ancak COVID-19 tedavisinde iyi bir alternatif gibi görünmekle birlikte güvenilirliği ile ilgili halen yeterli veri olmaması nedeniyle dikkatli kullanılmasında yarar vardır. Özel gruplarla (gebe, çocuk, emziren, vb.) ilgili çalışmalar ise halen kısıtlıdır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Alkan Çeviker S, Dindar Demiray E. SARS-CoV-2 (COVID 19) enfeksiyonunu ayırıcı tanı açısından diğer solunumsal virüsler. *J Biotechnol & Strategic Health Res* 2020; 4: 45-49.
2. Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) tedavisi. *J Biotechnol & Strategic Health Res* 2020; 4: 97-104.
3. Alırcı I, Çetinkaya C, Alkan Çeviker S. Antiviral tedavi almadan spontan iyileşen astım ve COVID 19 pnömönlili hastanın üç aylık takibi. *BSJ Health Sci* 2021; 4(2): 150-152.
4. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020 Oct;6(10):1192-1198.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID19 Tanı ve Tedavi Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Erişim 15 Eylül 2021.
6. Furuta Y, Komono T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(7):449-463.
7. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020;50(SI-1):611-619.

8. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* 2018;26:2040206618764483.
9. Doğan E, Alkan-Çeviker S, Vurucu S, et al. Investigation of the frequency of adverse effects in patients treated with favipiravir as SARS-CoV-2 treatment. *Klimik Derg* 2021; 34(2): 95-98.
10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2020;17(1):141.
11. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(3): 531-534.
12. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*: 2020.03.17.20037432.
13. Avigan Tablets 200 mg. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv. Erişim 10 Temmuz 2021.

14. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir: A potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020;6(2):45-45.
15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
16. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 2015;385(9968):603-604.
17. Guidelines for the management of pregnant and breast-feeding women in the context of Ebola virus disease. Geneva: World Health Organization; 2020 Feb. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554101>. Erişim 10 Eylül 2021.
18. Alıracı I, Alkan Çeviker S. COVID-19 karaciğer tutulumu ve alta yatan karaciğer hastalığı olanlarda hastalık seyrinin irdelenmesi: Derleme. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020; 4(3): 206-211.
19. İzci-Çetinkaya F, Karagöz H, Yıldız O. Comparison of liver safety of favipiravir and hydroxychloroquine in COVID-19 treatment. *Klimik Derg* 2020; 33(3): 235-240.
20. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F, Şengöz M, Kacar F, Özdemir Ş. COVID-19 Hastalarında lopinavir/ritonavir ve favipiravir deneyimi. *J Contemp Med* 2020; 10(4): 642-646.
21. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastrì E; INMI Ebola Team. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(12):e0006034.
22. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: A review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(3):215-221.
23. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020;253:117592.
24. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: A reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(6):601-636.
25. Ciorba A, Corazzi V, Skarzyński PH, et al. Don't forget ototoxicity during the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic! *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420941754.
26. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: Integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(2):329-340.
27. Alkan Çeviker S, Şener A, Yüksel C, et al. Angioedema and acute urticaria in a patient with COVID 19 pneumonia: Favipiravir side effect or COVID-19 cutaneous manifestation. *Journal of Emergency Medicine Case Reports* 2021; 12(2): 65-67.
28. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2021;11(1):11022.

DERLEME

Pankreas kanserlerinde progresyon modelleri ve pankreatik intraepitelyal neoplaziOruç Numan GÖKÇE¹¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 15.12.2021; Kabul tarihi: 20.01.2022

Sorumlu yazar: Oruç Numan GÖKÇE, *Adres:* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, *E-posta:* orucnumangokce@comu.edu.tr, *Telefon:*+90532240560.

ÖZET

Pankreatik duktal adenokarsinomlar (PDAC) pankreas kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturur. Pankreas kanseri (PK) her iki cinsiyette de en sık dördüncü ölüm nedenidir. En sık PK türleri PDAC olarak sınıflanabilir. Duktal tip olup daha seyrek görülen duktal adenokarsinom varyantları; intraduktal papiller-müsinöz kanserlerdir, müsinöz kistik neoplazi, medüller karsinom ve diğer nadir türler vardır. PDAC'lerin 5 yıllık sağ kalımının %10 un altında olması nedeni ile pankreatik prekürsör lezyonların çalışılması ile karinogenesin mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde PDAC'un basamaklı tümör progresyonu şeklinde geliştiği kabul edilmektedir. Ardışık preinvaziv evreler oldukça iyi tanımlanmıştır ve morfolojik olarak farklıdır. Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN) genelde klinik olarak tanınmazlar, ancak yine de invaziv duktal adenokarsinomun en sık öncüleridir. Bu nedenle PanIN'ler pankreas kanseri tanısında ilgi kaynağı olmuştur. Sadeleştirilmiş bir sınıflamada PanIN-1A/B ve PanIN-2'yi low grade PanIN, PanIN-3 high grade olarak ayrılmıştır. Prekürsör lezyonların analizine dayanan mevcut progresyon modeli olan PanIN'in iki öngörüsü vardır: 1) PK genetik değişikliklerde özel bir sıralama ile oluştuğudur (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4) ve 2) her bir değişim bağımsız olarak oluştuğundan PK gelişimi kademelidir. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) pankreatik kistik hastalığın farklı bir antitesidir, gros olarak görülebilen (>5mm) pankreatik duktal hücrelerinden köken alan müsin salgılayan intraduktal epitelyal neoplazidir. İntestinal ve intestinal olmayan IPMN'lerin farklı biyolojik yollarla izlediğine dair kanıtlar vardır. Tek bir IPMN birden fazla epitel tipi içerebilir. Müsinöz kistik neoplaziler (MCN) pankreasın en nadir kanser öncüsü lezyonlarıdır. Yavaş büyüyen kistik tümörlerdir, pankreasın duktal sisteminden köken almazlar. MCN'de displazi ve fokalite vardır. Premalign durumların tespiti için yapılacak taramalardan fayda görebilecek PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastaların belirlenmesi gereklidir, ancak kabul edilebilir bir tarama testi henüz yoktur. Günümüzde tek kuratif tedavi opsiyonu radikal yaklaşımlı cerrahi rezeksiyondur. Mekanizma bazlı tedavi seçenekleri gelecekte görülecektir.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, progresyon modelleri, PanIN**Progression modellings in pancreas carcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia**

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs) make up more than 90%. Pancreatic carcinoma (PC) is the fourth most common cause of death in both genders. The most common PC types can be classified as PDAC. Rare types of ductal adenocarcinoma are; intraductal papillary-mucinous carcinomas, mucinous cystic neoplasia, medullary carcinoma, and other rare types. While 5-year survival rates of PDACs are less than 10% pancreatic precursor lesions, and carcinogenesis mechanisms are studied. It is accepted that PDACs develop by sequential tumor progression. Sequential preinvasive stages are well defined and morphologically different. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) generally can't be clinically identified, but still are the most common precursor of invasive ductal adenocarcinoma. For this reason, PanINs are of interest for PC diagnosis. In a simplified classification PanIN-1 A/B and PanIN-2 are low-grade, PanIN-3 is high-grade PanIN. The current progression model depending on the analysis of precursor lesions has two predictions: 1) PC develops according to specific alternations in genetic (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4), and 2) as every alternation occurs independently PC development is stepwise. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) is a separate entity of pancreatic cyst; an intraductal epithelial neoplasia secreting mucin, originating from the pancreatic duct, grossly visible (>5mm). Mucinous cystic neoplasia (MCN) is the rarest precancerous lesion of the pancreas. They are slow-growing cystic tumors and do not originate from the pancreatic ductal system. MCNs have dysplasia and focality. High-risk patients such as PanIN, MCN, and IPMN which would benefit from screenings made for premalignant disorders should be identified, though to date there is no acceptable screening test. the only curative treatment option available is radical surgical resection. Mechanism-based treatment options will be able in the future.

Keywords: Pancreas cancer, progression models, PanIN

GİRİŞ

Pankreas kanserlerinin %90'dan fazlasını pankreatik duktal adenokarsinomlar (PDAC) oluşturur, nadir kanserler arasında asiner hücreli karsinomlar, ampüller tümörler, endokrin tümörler, kistadenomlar/kistadenokarsinomlar, intraduktal papiller müsinöz tümörler vardır [1]. PDAC'lardan en sık duktal tip görülür, seyrek varyantları; intraduktal papiller-müsinöz kanserlerdir (kolloid de dahil), müsinöz kistik neoplazi, medüller karsinom ve diğer nadir türler vardır [2]. Pankreas kanseri (PK) her iki cinsiyette de en sık dördüncü ölüm nedenidir [3]. Pankreatik adenokarsinomun bazı bölgelerde en sık ikinci kanser olması beklenmektedir [4]. Pankreas kanserinin kötü prognozunun ana nedeni neredeyse her zaman ileri evrede tanı almasıdır [5]. Cerrahi veya konvansiyonel kemoterapi yöntemleri ile tedavi edilmesi güçtür [6]. Tek tedavi seçeneği cerrahi olmakla birlikte PDAC'nin sinsi seyri nedeni ile hastaların sadece %15-20 kadarı küratif cerrahi adayı olabilmektedir, çoğu hastada rekürrens gelişecek ve metastaza bağlı ölüm olacaktır [7].

Pankreatik kanserlerin fenotipik sınıflandırması hücreli dizilimlerine göre yapılır. Böylece duktal, asiner ve endokrin fenotip arasında ayrım yapılabilir [2]. PDAC'lerin 5 yıllık sağ kalımının %10'un altında olması nedeni ile pankreatik prekürsör lezyonların çalışılması ile karsinogenesin mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır [8]. Pankreas kanseri için modifiye edilebilir risk faktörleri arasında akut ve kronik pankreatit, diabetes mellitus, tütün içilmesi, beslenme faktörleri (hayvansal gıdaların tüketimi, batı tipi diyet gibi), obezite ve fiziksel inaktivite vardır [9].

PANKREATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Pankreatik duktus hiperplazisi ile kanser arasındaki ilişkiye 1954 yılında yapılan bir yayında dikkat çekilmiştir [10]. İnfiltratif kanser için ilk farklı prekürsör lezyon 1976'da pankreatik kanal ve kanalcıklarda pankreasın infiltratif kanserinin komşuluğunda "hiperplazi" olarak adlandırılan farklı proliferatif bir lezyon olarak bildirilmiştir. Bu lezyonun pankreatik kanserli dokularda daha sık olduğu da gösterilmiştir [3]. Genetik çalışmalar pankreatik duktal adenokarsinomların morfolojik öncü lezyonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır [2]. Pankreatik intraepitelyal neoplazilerin (PanIN) pek çok genetik farklılığı ilişkili invaziv adenokarsinomlar ile ortaktır bu da onların reaktif/hiperplazi olarak adlandırılmak yerine "neoplazi" olarak adlandırılmalarının haklılığını vurgular [11]. 1999 yılında yapılan uluslararası bir sınıflama ve isimlendirme toplantısında pankreatik intraepitelyal neoplazi terminolojisinin kullanılması kararlaştırılmıştır [12]. Günümüzde pankreasta duktal adenokarsinomun kolorektumdaki basamaklı tümör progresyon modeline benzer tarzda geliştiği kabul edilmektedir. Bu kuramda ardışık preinvaziv evreler oldukça iyi tanımlanmıştır ve morfolojik olarak

farklıdır [5]. Bu nedenle öncü veya prekanseröz evreler küratif tedavi için potansiyel adaylar oluştururlar [12]. Ancak prekürsör lezyondan sırası ile tümör gelişimi modelinden ayrılan örneklerde bulunmaktadır [13]. Bu hastalığın agresif seyrinin biyolojik temellerinin çoğu tanımlanmamıştır [13].

PanIN'ler sık lezyonlardır ve neoplastik olmayan pankreasta en az %16 görülürler [14]. PDAC nedeni ile rezeksiyon yapılan pankreasların pek çoğunda multifokal, mikroskobik intraepitelyal neoplazilerin tümörü sardığı ve kalan dokuda da olduğu görülmüştür [15]. PanIN'ler genelde klinik olarak tanınmazlar, ancak yine de invaziv duktal adenokarsinomun en sık öncüleridir. Bu nedenle PanIN'ler pankreas kanseri tanısında ilgi kaynağı olmuştur [14]. Prekanseröz lezyonlar arasında en sık PanIN görülürken, diğer lezyonlar intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazidir (MCN) [5, 8]. PanIN'ler in klinik korelasyonu olmayan mikroskobik bulgular olmaları MCN ve IPMN'lerden ayıran özelliklerinin arasındadır [12].

PanIN'lerin prevalansı yaşla ve kronik pankreatit varlığında anlamlı şekilde artar [5, 14]. PanIN'ler pankreatik duktal adenokarsinom modeline duktus epitelindeki morfolojik değişimlerle genetik farklılıkları ilişkilendirecek şekilde tümör progresyon modeline eklenmiştir [2].

PanIN'lerin evreleri

İnvaziv kanserlerin öncü lezyonları PanIN'lerdir ve onu takip eden evreler morfolojik olarak iyi tanımlanmıştır [5]. PanIN'ler mikroskobik lezyonlardır, gros olarak ayrılamazlar [14]. Üç PanIN evresi lezyonda olan yapısal displazi ve sitolojik atipiyeye göre belirlenmektedir [2, 5, 14]. PanIN küçük intralobüler pankreatik duktalardan köken alan, genelde 5 mm'den küçük yassı veya papiller bir lezyondur [15]. PanIN'lerde duktusun normal küboidal yassı epitelinin yerine kolumner müsinöz hücreler gelmiştir, çeşitli oranlarda müsin içeren ve farklı oranlarda sitolojik ve yapısal atipiden oluşur [5, 15]. PanIN'ler sınıflandırılırken PanIN-1A/B, PanIN-2 ve PanIN-3 şeklinde ayrılmış olmakla birlikte, sadeleştirilmiş bir sınıflamada PanIN-1A/B ve PanIN-2'yi low grade PanIN olarak, PanIN-3 high grade PanIN olarak sınıflandırılmıştır [4, 5, 15, 16].

PanIN-1A uzun kolumner hücrelerden oluşan yassı bir lezyondur, hücrelerin çekirdekleri bazalde lokalizedir ve bol supranükleer müsin vardır. Çekirdekler yuvarlak ile oval arasındadır. PanIN-1B'ler papiller, mikropapiller veya bazalde pseudostratifiye bir yapı gösterirler, onun dışında PanIN-1A ile aynıdır [12]. Her iki tipte de bazal oryantasyonlu yuvarlak nükleuslu ve bol müsinli yüksek kolumner epitel vardır [14]. İnvaziv karsinom içermeyen erişkin pankreaslarında %40'a varan oranlarda görülebildiğinden low grade PanIN'lerin önemi çok açık değildir [17].

PanIN-2 lezyonların papiller yapısı ve bir miktar nükleer displazi vardır [14]. Bazen yassı olabilirler [12]. Bunların arasında hiperkromazi, artmış çekirdek boyu, pseudostatifikasyon ve bir miktar polarite

kaybı vardır [5, 14]. Hafif-orta derece sitolojik ve yapısal displazi gösterir [15]. Mitozlar seyrek, nonluminaldır ve atipik değildir. Nekroz veya kribriform alanlar görülmez [12].

PanIN-3 lezyonlar genellikle papiller veya mikropapillerdir ama nadiren yassı olabilirler [12]. PanIN-3 lezyonlar ciddi sitolojik ve yapısal atipi ile karakterizedir [14, 15]. İnvaziv karsinoma ait pek çok özellik gösterirler; bunların arasında papiller, mikropapiller veya kribriform yapı, pleomorfik çekirdek, nükleer polarite kaybı, nükleer hiperkromatizm ve yer yer mitozlar ve bazen nekroz vardır [5, 14]. Küçük epitelyal yapıların lümenine "tomurcuklanması" görülebilir [12]. Tüm PanIN'ler noninvazivdir ve bazal membranı geçmezler [14, 15]. Müsin ya yoktur ya da çok azalmıştır ve distrofik goblet hücreleri görülebilir [14]. High grade displazi vardır [5]. PanIN-3 neredeyse tamamen invaziv duktal adenokarsinom ile ilişkilidir [14]. PanIN-3 aynı zamanda "karsinoma in situ" olarak da adlandırılır [15].

PanIN'ler daha çok pankreas başında bulunur [14]. PanIN'lerin çoğu low grade'tir, özellikle de pankreasta PDAC yok ise [16]. PDAC için yapılmış rezeksiyonların örnekleri incelendiğinde tümörü çevreleyen dokuda %75 PanIN-1, %65 PanIN-2 ve %50 PanIN-3 görülmektedir [5]. High grade PanIN en sık PDAC'lu hastaların pankreaslarında, ailesel/kalıtısal pankreas kanserine yatkınlık olan ve tarama ile tespit edilen öncü lezyonlarda görülür [16].

Lobuloseentrik atrofi ve asiner duktal metaplazi

Lobuloseentrik atrofi tek bir lobülün progresif atrofisidir ve genellikle PanIN'lerle ilişkilidir [14]. PanIN-1 kadar erken evre PanIN'ler dahi lobüller parankimal atrofi ile ilişkili bulunmuştur [18]. Hem ailevi hem de sporadik kanserlerde görülmüştür. Lobuloseentrik atrofide bir kısım asiner hücre kaybolurken diğerleri asiner duktal metaplaziye (ADM) uğrar. İnsan ADM'lerinde güncel KRAS2 mutasyonları ile ilgili çalışmalar önce PanIN'lerin oluştuğunu, bunların duktal tıkanmaya neden olduğunu ve ADM ye sekonder lobuloseentrik atrofiye neden olduğunu öne sürmektedir [14].

Genetik

Pankreas duktal adenokarsinomun dikkat çekici özelliklerinden birisi hemen hemen her zaman konakta yoğun desmoplastik reaksiyona yol açmasıdır. Bu konak reaksiyonu, neoplastik hücrelerin neoplastik olmayanlardan ayırmanın pratik yolu olmaması nedeni ile pankreas kanseri için moleküler çalışmaları yıllarca engellemiştir. Stromal kontaminasyonunun çözülmesi pankreas kanserinin modern moleküler genetiğinin gelişiminin yolu açılmıştır [19].

Kanser kontrolsüz büyümeye neden olabilecek hücre genetik değişikliklerin progresif birikiminden kaynaklanır. Moleküler değişiklikler genomik (DNA), transkriptomik (RNA) ve proteomik (post-translasyonel protein ekspresyonu) düzeyinde olabilir [12]. Çoklu genetik ve epigenetik özürler etkilenen hücrelerde birikir [1]. Pankreatik duktal lezyonlar invaziv kansere ilerleyebilir [3]. Tümör progresyonu-

nun ardışık evrelerine kümülatif genetik bozukluklar eşlik eder, spesifik genetik değişiklikler majör etkenlerdir [5]. Pankreasın infiltratif duktal adenokarsinomunda görülen neredeyse tüm genetik değişiklikler duktus lezyonlarında da görülmüştür. Duktus lezyonlarında sitolojik ve yapısal atipi derecesi arttıkça genetik değişimlerde artmaktadır [3, 14]. 1988'de bilinen tek anlamlı genetik değişiklik K-ras onkogen mutasyonu idi. Sonraki yıllarda pankreatik kanser hakkındaki bilgi patlama şeklinde artmıştır ve [3] basamaklı kanser gelişiminin klasik bir örneği haline gelmiştir [13]. PanIN'lerin büyük çoğunluğunda kanser ilişkili genlerdeki klonal mutasyonlar gerçek neoplastik lezyonlar olduğunun işaretidir [14]. Genetik instabilite genleri tümör supresör genlerdeki mutasyonlara hassas kılar ve bu instabilite tümör progresyonu süresince ilerler. DNA bütünlüğünün korunmasında DNA tamir genleri gibi genlerde etkilenebilir ve fonksiyon kayıplarının genetik değişimler ve genom instabilitesine katkısı olur [5]. Prekürsör lezyonların analizine dayanan mevcut progresyon modeli olan PanIN'in iki öngörüsü vardır: 1) PK genetik değişikliklerde özel bir sıralama ile oluştuğudur (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4) ve 2) her bir değişim bağımsız olarak oluştuğundan PK gelişimi kademelidir [13]. Telomer kısalması gibi bazı genetik farklılıklar her yerde görülürken BRCA2 tümör supresör geninin fonksiyon kaybı sadece invaziv kanser öncesi ileri PanIN lezyonlarda görülür [11].

Onkogenler

Onkogenler aktive olduklarında büyümeyi uyaran genlerdir. Dominant olarak etki ederler ve intragenik mutasyonlar ve gen amplifikasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla aktive olabilirler [12].

KRAS gen ürünü hücre siklus progresyonu ile ilişkilidir [12]. Aktivasyon nokta mutasyonları en sık KRAS geninin ekson 2'sinde kodon 12 ve 13'te lokalizedir [15]. KRAS2 geni intrinsek guanozin-5'-trifosfat aktivitesi olan guanozin-5'-trifosfat bağlayıcı protein kodlar. Guanozin-5'-trifosfat aktivitesi mutasyon ile bozulur ve sonuçta protein sürekli aktif kalır. Protein hücre siklus ilerlemesini mitojen aktive proteinkinaz ve AKT yolları ile düzenler [5]. En iyi karakterize edilmiş yolak Raf/MAPK/ERK kaskatıdır. Alternatif olarak K-ras sinyalleme EGF reseptörü aracılı sistem gibi ras aktive edici sinyalleme yolları ile de aktive olabilir [1]. KRAS'ın PDAC ve IPMN gelişiminde erken evrede görülür [8].

RNF43 fonksiyon kaybı mutasyonları PDAC'lerde farklı oranlarda bulunmuştur, RNF43 ürünü hücre proliferasyonunu Wnt sinyalleme üzerine negatif etki yaparak inhibe eder [8].

Telomeraz kısalması

Telomerazlar koruyucu etkileri bulunan, kromozomların ucundaki yapılarıdır ve proteinlere bağlı olarak tekrar eden DNA sekanslarından oluşurlar [5]. Kromozomların uçları arasında füzyon engellerler. Telomerazlar hücrenin yaşı ve artan bölünme sayısı ile kısalır [14, 15]. Telomeraz kısalması ile mitoz aşamasında anafaz köprülerinin oluşmasına neden olarak

kromozomlarda füzyon olur, bu da kromozomda sayısal ve yapısal instabiliteye neden olur, sonuçta hücrelerde neoplastik progresyon kolaylaşır [5, 14, 15].

Tümör supresör genler

Tümör supresör genler inaktif olduklarında tümör büyümesine katkıda bulunurlar. Resesiflerdir ve bir allelde intragenetik mutasyon ile ve diğer allelin kaybı ile, homozigot delesyon veya promotor metilasyonu ile epigenetik gen sessizleşmesi ile inaktif olabilirler [5, 12]. İnaktivasyonları kromozom instabilitesine neden olan üç tümör supresör geni vardır [15]. Bu tümör supresör genler p16/CDKN2A/INK4A, tümör proteini 53 (TP53) ve SMAD aile üyesi 4 genden (SMAD4/DPC4/MADH4) oluşur [5, 12, 15].

P16/CDKN2A; neredeyse tüm pankreatik kansinolar bu genin fonksiyon kaybını gösterir [5, 15]. p16/INK4A geni Cdk4 ve Cdk6'ya bağlanan bir hücre siklus proteini kodlar ve bu şekilde siklinin D1'e bağlanması engellenir ve hücre siklusu durur [5]. p16 inaktivasyonu Rb'un uygunsuz fosforilasyonu, hücre siklusunun G1 fazında uygunsuz ilerlemesiyle sonuçlanır [5, 15].

TP53 protein ürünü DNA'ya bağlanan bir transkripsiyon faktörü olarak görev alır ve mutasyona uğradığında bu bağlanma bozulur. Proteinin önemli fonksiyonları arasında G1/S hücre siklusu kontrol noktasının regülasyonu, hücre siklusu G2/M durması sırasında DNA hasarının onarılmasına olanak sağlayan kontrol noktası proteini olması, DNA hasarı onarılmayacak durumda olduğunda apoptozu indüklemesi vardır [5, 15, 19]. p53 kaybı hücre ölümü ve bölünmesinde regülasyon bozukluğuna neden olur [15]. Hem p16/INK4A hem de p53 Rb'nin fosforilasyonunu engelleyerek hücre siklusunun ilerlemesini durdurur [1].

DPC4/SMAD4/MADH4 [12]; DPC invaziv pankreas kanserinde silinmiş anlamına gelir ve gerçekten de bu genetik değişiklik pankreas karsinomları için oldukça spesifik, ancak bazen kolon, meme, overyan ve safra yolu kanserlerinde de görülebilir. DPC4/SMAD4 proteinlerine karşı mevcut antikolar immünohistokimya için uygundur [5]. Fonksiyon kaybı genellikle homozigot delesyon ile veya ikinci allel in kaybı ile bağlantılı intragenik bir mutasyon ile ilişkilidir [5]. SMAD4 transforming growth factor tip β (TGF-β) aracılı sinyal iletiminde önemli role sahiptir [15], spesifik genlerin regülasyonunu etkileyerek büyümeyi kontrol edici bir etkisi vardır. Bu nedenle SMAD4 kaybı büyüme inhibisyonunda kayba neden olurken kanser büyümesini destekler [15]. SMAD4 inaktivasyonunun ayrıca, anjiyojenezi ve invazyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir [1]. SMAD4 proteini ekspresyonu için immün boyama duyarlı bir yöntemdir [12]. SMAD4 değişimlerinin tümörögenезisin ileri aşamalarında olduğu düşünülmektedir [8].

Gen tamiri ilişkisi

Mismatch tamir genleri DNA çoğalması sırasında, özellikle DNA nükleotid tekrar sıralarında olmak üzere oluşan çoğalma hatalarını onaran sistemler olarak görev alan proteinler kodlarlar. Bu hatalar

düzeltilmez ise mikrosatellit instabilitesine neden olarak tümörögenезi destekler [5, 19]. BRCA2 DNA tamirinde görev alır [5, 19].

Epigenetik değişiklikler

Güncel görüşte epigenetik genom fonksiyonunda nükleotid sekansında değişim olmaksızın gerçekleşen mitotik olarak kalıtılabilir değişimler şeklindedir [6]. Epigenetik değişiklikler çoğunlukla gen sessizleşmesine neden olan promotor bölgelerinde bulunan CpG adacıklarının metilasyonu ile oluşur. Pankreatik kanserli hasalarda birkaç genin hipermetilasyonu gösterilmiştir [15].

Poliploidi

Poliploidi uzamış bir diploidi fazı sonrasında oluşur ve ikinci olarak poliploidiye bağlı olarak kopya sayısındaki değişiklikler tümörde daha kısa sürede etkili olur ki bu da hastalık progresyonunda önemli olduklarına işaret eder [13]

microRNAlar (miRNA)

Küçük, kodlayıcı olmayan moleküllerdir [6, 12]. Yaklaşık 22 nükleotidden oluşurlar ve messenger RNA'ların stabilitesi ve translasyonunu düzenlerler [20]. miRNA'ların regülasyon bozukluğu gen mutasyonları, epigenetik modifikasyonlar veya miRNA işleme yollarından birinde bozukluk ile olabilir ve kanser dahil hastalıkların gelişmesi ile sonuçlanabilir [21].

Siklin D1

Siklin D1 (PRAD1) hücre siklusu için pozitif bir regülatördür. Overekspresyonu birkaç kanser türünde bildirilmiştir [11].

Siklooksijenaz 2

Prostoglandin yolağında hız kısıtlayıcı bir enzimdir, overekspresyonu tümör hücre büyümesi, invazyon, anjiyojenez ve prognoz ile ilişkilendirilmiştir [1, 5]. Prostoglandinler doğrudan immünsüpresif etki, serbest oksijen radikalleri oluşturma ve siklooksijenaz 2 ile prokarsinojenlerin karsinojenlere peroksidasyonunu sağlayıcı etkileri vardır [1].

Sadece genetik mutasyonlara bağlanan model pankreasta karsinogenezi tam olarak açıklayamaz. Bu duruma örnek olarak aynı genetik değişimlere sahip pankreatik kanserlerin kemoterapiye benzer şekilde yanıt vermemeleri veya farklı klinik seyirler göstermesi verilebilir [6].

Chromotripsi

Kromozom kırılması ve sonrası kaotik yeniden düzenlenmedir [16]. Chromotripsi de kopya sayısı değişimleri esansiyel olarak klonaldır [13]. Eğer chromotripsi gerçekten bazı tümörlerde transforme edici olay ise tek bir olay bir hücreye hem invaziv hem de metastatik özellikler verebilir [13].

İmmünohistokimya

Apomüsünler MUC1, MUC2 ve MUC5 epitelyal kanserlerde, özellikle de gastrointestinal sistem ve pankreas kanserlerinde sıklıkla overekspresse edilirler [11]. MUC1 (panepitelyal yüzey müsini) tipik olarak pankreatik duktus ve sentroasiner hücrelerden salgınır ve neredeyse sadece PanIN-2/PanIN-3'te salgınır, genellikle invaziv PDAC ile ilişkilidir [14, 15]. Normal

intra- ve interlobüler duktlardaki MUC1 ekspresyonu low grade PanIN'lerde azalmış görünmekte ve ardından ileri PanIN lezyonlarında tekrar ekspresye edilmekte ve bu ekspresyon invaziv adenokarsinomda devam ediyor görünmektedir [11]. MUC2 (intestinal tip müsin) ve CDX2 ekspresyonları intestinal differansiyasyon olan IPMN'lerde görülür, dolayısı ile PanIN'ler ile IPMN'lerin ayrımında kullanılabilir [12, 14, 15]. Normal pankreasta MUC2 ekspresyonu olağan değildir [11]. MUC2, IPMN ilişkili kolloid karsinomda ekspresye olur [11, 14]. MUC5A (gastrik foveolar tip müsin) invaziv duktal karsinomların çoğunda ve erken PanIN lezyonlarda ekspresye olur [14, 15]. MUC5A ve MUC6 (gastrik pilorik tip müsin) tüm PanIN grade'lerinde salınır [12, 14]. MUC3 ve MUC4 PanIN lezyonlarında displazi arttıkça progresif şekilde artarlar ve duktal adenokarsinomda da yüksek oranda ekspresye edilirler [15].

Progresyon modeli

Pankreas karsinogenezinde genomik instabiliteye yol açan en erken olayın telomerlerin erozyonu sonucu oluşan telomerik krizin olduğu düşüncesi vardır [5]. Telomer erozyonunun pankreatik tümörögenезin erken aşamasında olduğu düşünülmektedir ve PanIN-1A lezyonların %90'dan fazlasında, tüm PanIN'lerin %95'ten fazlasında görülür [5, 12]. Kritik kısa telomerli hücreler bölündüğünde anormal füzyona uğramış kromozomlar kırılır, sonuçta kimi yavru hücrelerde genetik materyal kazanımı olurken kimi yavru hücrelerde de genetik materyal kaybı olur. Bu duruma kırılma füzyon köprü döngüleri denir ve pankreas kanserlerinde tümör supresör genlerin kaybının ve onkogen kazanımının önemli nedenlerinden biri olduğuna inanılmaktadır [19]. Telomerik kriz kaynaklı kromozomal instabilitenin çoğu invaziv pankreatik kanserde tümörögenез sırasında oluşan sonraki genetik bozuklukların nedeni olabileceğini düşünenler vardır [5].

Her-2neu'un ciddi sitolojik ve yapısal atipili hemen hemen tüm duktal lezyonlarda anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir [3]. Duktus lezyonlarındaki atipi derecesi arttığında K-ras mutasyon prevalansı da artmaktadır [3]. K-ras ve HER-2/neu'deki bu değişimlerin minimal atipili pankreatik duktus lezyonlarında görülmelerinden dolayı pankreatik neoplazi gelişiminde "erken" genetik olaylar olduğu düşünülüyor [3].

PDAC'lerin %80'den fazlasında KRAS2 de aktive edici nokta mutasyonu görülmüştür [12]. Erken KRAS mutasyonunun PK oluşumunda öncü lezyon olduğu düşünülmektedir [7, 15]. KRAS mutasyonları PDAC'da yaygındır, PanIN-1A lezyonların yaklaşık üçte birinde, PanIN1-B lezyonların yaklaşık yarısında ve PanIN-2/3 lezyonların dörtte üçünden fazlasında invaziv karsinom ile ilişkilidir [5, 14]. Ras geninin daha az karakterize edilmiş üyesi olan H-Ras'ın, K-Ras mutasyonlu pankreatik kanserlerde TGF- α 'nın büyüme uyarıcı etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir [1]. KRAS mutasyonu tümör supresör gen proteini p53-SNAİL kompleksinin yıkılmasını indükler ve PanIN'in derecesi arttıkça görülme sıklığı artar [20].

p16'nın pankreatik adenokarsinomda delesyon oranları %95'e varmaktadır [1, 14]. Sitolojik ve yapısal atipinin duktus lezyonunda artışı ile p16 ekspresyon kaybı koreledir [3]. p16 protein kaybı PanIN-1A'da %30, PanIN-1B'de %27 [12], PanIN-2'de %55 ve PanIN-3'te %71 ekspresyon kaybı ile PDAC ile ilişkilidir [11, 12, 14]. p16 kaybının sıklığı displazi grade'i arttıkça artar ve p16 kaybı hem p53 hem de Dpc4 inaktivasyonundan önce olur [11]. P16/CDKN2A/INK4 geninin homozigot delesyonu PDAC'de %40 oluşurken komşu gen MTAP'de %30 etkilenir. MTAP ve p16'nın birlikte kaybı PanIN'lerin %8'inde gösterilmiştir [12] Siklin D1 anomalileri "orta" olay olarak sınıflanabilir, %60-%85 oranında görülür ve pankreatik adenokarsinom gelişiminde p53 mutasyonları ve Dpc4 inaktivasyonundan önce olmaktadır, kötü prognozla ilişkilidir [11].

TP53 pek çok solid kanserde sıklıkla inaktive olan bir tümör supresör genidir ve pankreatik karsinomların %50-75'inde inaktive olur [1, 12]. p53 kaybı pankreatik kanserlerin çoğunda hücre sayısı ile ilgili iki kritik kontrolün (hücre bölünmesi ve hücre ölümü) düzenlenmesinin bozulduğu anlamına gelir [19]. p53, DPC4 protein ekspresyonu sadece PanIN-3'te (%30-40) ve invaziv kanserde görülürken [5] 17p (p53) lokusunda ve 18q (DPC4) te heterozigotluk kaybı PanIN2'de de görülmektedir, allelik delesyon biallelik inaktivasyonda bu iki supresör gende mutasyonlardan önce gerçekleşiyor olabilir [2, 3]. TP53 ve DPC4/SMAD4'ün her ikisinde genellikle invaziv pankreatik adenokarsinomda inaktive olmuştur ve bu genlerin sadece ilerlemiş PanIN-3 lezyonlarda inaktive olduğunu belirtenlerde vardır [14]. Poliploid tümörlerde de artmış TP53 mutasyonu bulunmuştur [13]. TP53 gen mutasyonları tipik olarak PanIN-3 lezyonlarda görülür [5]. Bu durumda TP53 fonksiyon kaybının karsinogenezde geç bir olay olduğun düşünür [11, 12].

DPC4/SMAD4/MADH4 bir tümör supresör genidir [12]. High grade lezyonların %30'unda tam Dpc4 ekspresyon kaybı görülmüştür. Bu da DPC4 geninin pankreatik kanser gelişiminde geç bir olay olduğunu doğrular [11]. SMADA4 gen kaybı pankreatik kansere özgü gibi görünmektedir, bu da immünohistokimyasal işaretleme ile metastaz şüphesi veya ikinci bir tümör ayrımı vb. durumlarda, avantaj sağlar [19]. SMAD4/DPC4'nin homozigot delesyonu ile inaktivasyonu veya intragenik mutasyon ve allelik heterozigotluk kaybı invaziv pankreatik adenokarsinomların yaklaşık %55'inde görülür [11].

Birkaç moleküler çalışma invaziv pankreatik duktal karsinomda ikincil sık genetik değişim olmaları nedeni ile p16, p53 ve DPC4'de heterozigotluk kaybı üzerine çalışmıştır [2]. Çalışmaların sonucunda PanIN derecesi artışı ile heterozigotluk kaybı insidansında artış görülmüştür [2, 9]. p16, p53 ve DPC4 inaktivasyonunun muhtemelen PanIN-2 ve PanIN-3'te, geç evrede, oluştuğunu belirtenler olmakla birlikte [2, 3] P16/CDKN2A inaktivasyonun erken

PanIN evrelerinde dahi tespit edilebilir olduğunu belirtenler de vardır [15].

BRCA2 geninin allelik kaybı ve mutasyonlu maspin gen ürünü sadece PanIN3 lezyonlarda ve invaziv karsinomda görülmüştür [2, 3], düşük grade lezyonlarda görülmemiştir [5]. BRCA2 germline mutasyonları familial pankreatik duktal adenokarsinomların yaklaşık %10-20'sinde tespit edilmiştir [2, 5]. BRCA2'de biallelik inaktivasyon vardır [22]. Çift sarmal kırılma tamiri (DSBR) vakalarının yarısında BRCA 1/2'de germline veya somatik mutasyonlar saptanmıştır [13]. K-ras, HER-2/neu ve p16'nın aksine bu gen anomalileri sadece ciddi sitolojik ve yapısal atipide oluşuyor gibi görünmektedir [3]. TP53 ve SMAD4/DPC4 inaktivasyonu tümör progresyonunun ileri evrelerinde görülür [5, 15], BRCA2'de tam fonksiyon kaybı da geç dönem bir olay olabilir [5, 12]. İnstabilitenin tek değişiklik klonları boyunca yayılarak ardışık şekilde biriktiği mi yoksa eş zamanlı çok sayıda değişikliğe bağlı mı olduğu PK progresyon modelinin tam açıklanamamış bir yanısıdır [13]. Pankreas kanserlerinde de chromotripsi bildiren yayınlar vardır [16]. Chromotripsi ve poliplidizasyon gibi mutasyon fenomenleri instabil tümörlerle ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir [13]. Chromotripsi eğer primer tümörde görüldü ise metastazlarda da görülmektedir [13]. Yapılan bir çalışmada pankreatik kanserde preneoplazmların yoğun mutasyon sorunu ile karşılaştığını ama non-invaziv kaldığını göstermiştir [13]. İyi bilinen preneoplastik sürücülerin inaktivasyonu (CDKN2A, TP53, SMAD4) en blok bu nosyonu kuvvetli şekilde destekler ve chromotripsinin uygun gen yapısında transforme edici olay olabileceğine işaret eder [13]. PanIN lezyonların yaklaşık %38'inde chromotripsi tespit eden bir çalışmada chromotripsi benzeri olayların bir kısmının TP53 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16]. Veriler yine bazı pankreatik kanserlerinin PanIN lezyonlarının doğrusal serileri ile oluşmayacağına işaret eder [13]. Yüksek grade PanIN'lerde genom boyu kromozomal kopya sayısı analizi PanIN progresyonunda kromozomal değişimlerin daha iyi anlaşılmasında faydalı olacaktır [16].

PanIN'lerin özellikle intermedie ve high grade lezyonları invaziv kanserlerde de gözlenen bir dizi genetik anomaliler sergilerler, bu da neoplastik potansiyelleri olduğunu düşündürür [1]. Gen anomalileri ile uyumlu olacak şekilde allelik kayıp olan kromozomlar 9p, 17p ve 18q'da tespit edilmiştir [2]. Kromozom 9p ve 17p'de heterojenite kaybı PDAC ve preinvaziv atipik intraduktal lezyonlarda (PanIN-3) sık görülür. PanIN gelişiminde 9p kaybı erken bir olaydır [12]. Yapılan bir çalışmada aberan CpG ada hipermetilasyonunun PanIN'lerin erken evrelerinde başlayıp neoplastik progresyon boyunca prevelasyonunun progresif şekilde arttığını göstermiştir [15].

Düşük frekansta değişime uğrayan genler arasında MKK4 geni, TGF- β reseptör ve BRCA 2 geni ve LKB1/STK11 genleri vardır [2]. DNA metilasyon, telomeraz aktivasyonu ve MKK4, STK11, ALK5 ve

TGFBR2 tümör supresör genleri gibi birkaç düşük frekanslı genetik değişimin halen aydınlatılması gerektirir [3, 19].

Mismatch tamir mekanizması defektlerine eşlik eden mikrosatellit instabilitesi genelde medüller tip karsinoma eşlik eder ve bunların pankreasın geleneksel duktal adenokarsinomlarına göre daha iyi prognozu olur, ayrıca KRAS2 mutasyonları bulunmaz [5]. miRNA'lar karsinogenezdeki fonksiyonlarına göre onkojenik veya tümör supresör olarak sınıflandırılabilirler [21]. Pankreatik intraepitelyal neoplazide miRNA regülasyon bozukluğu erken bir olay olabilir [12]. microRNA'ların pankreatik adenokarsinomlarda ve high grade PanIN'lerde overekspresye edildiği bildirilmiştir. miR-55'te belirgin bir artış PanIN-2 de bildirilmiştir, PanIN-3'te artış daha belirgindir. Erken PanIN oluşumunda miR-21 overekspresyonu bildirilmiştir, PanIN grade'leri arttıkça ekspresyonda artmıştır [14]. PDAC'da miR-10b ve miR-196a ekspresyonları belirgin artarken mi-148a ve miR-217'de tutarlı bir azalma veya ekspresyonlarının olmaması gözlenmiştir [23].

PanIN progresyon modelinin ana eğilimi yukarıda belirtildiği gibi KRAS, P16/CDKN2A, TP53 ve DPC4/SMAD4 değişimlerinin tümör gelişimi aşamalarında ardışıklığı şeklindedir [9, 13]. PK için iyi tanımlanmış moleküler olaylar K-ras onkogeninin en az %80 vakada aktivasyonu, tümör supresör genleri CDKN2A/p16, TP53/p53 ve SMAD4/DPC4'in sırası ile tüm vakalarda, yaklaşık %60 ve %50 vakada inaktivasyonudur [2]. CDKN2A, TP53 ve SMAD4'ü etkileyen genetik değişiklikler PDAC'ye progresyonu ivmelendirmek için KRAS ile birlikte çalışır [7]. PDAC'de yapılan genom boyu çalışmalar ile PDAC'ye ilerlemede önemli olan ek mutasyonlar tespit edilmiştir [7]. Ancak pankreatik adenokarsinomların büyük kısmında KRAS mutasyonu içerirken anlamlı bir kısmı da p53 ve DPC4 mutasyonları içerir. Pankreatik kanserlerde tanımlanan diğer genetik lezyonların %5'ten düşük insidansı vardır [24].

PDAC genetik bir hastalık olmasına ilaveten epigenetik bir hastalıktır [20]. Pankreatik kanser ile ilişkili temel epigenetik mekanizmalar arasında histon asetilasyonu ve deasetilasyonu modelleri, histon metilasyonu ve bromodomain ve ekstraterminal (BET) düzenleme vardır [6].

Pankreas kanserlerinin genetik subtipleri ile lezyon tipleri arasında net korelasyon sağlanamadığını belirten çalışmalar olsa da [6] farklı görüşlerde vardır. Genomik analizler pankreatik adenokarsinomda 32 tekrarlayan mutasyona uğramış geni tanımlamıştır ve bunlar dört subgruba ayrılmıştır her birinin kendine özgü genomik yapısı histopatolojik bulgular ve prognoz ile koreledir. Bu gruplar 1) skuamöz tip; histolojik olarak pankreas kanserinin adenoskuamöz varyantı ile ilişkilidir ve bağımsız kötü prognozu vardır, 2) pankreatik progenitör tip; pankreatik hücre dizilimini belirlemede etkili transkripsiyon faktörleri yüksek oranda ekspresye edilmekte, 3) immünojenik tümörler; anlamlı immün infiltrasyon bulunmuştur ve

4) aberan diferansiye endokrin ekzokrin tip; asiner hücreli karsinomlar ile ilişkilidir [4].

Aktin bağlayıcı proteinlerden actinin-4 ve fascin-1 ekspresyonları PanIN'lerde artmıştır ve bu artış PanIN grade'i ile koreledir ve PanIN patogenezinde geç bir olay gibi görünmektedir [25].

İntraduktal papiller müsinöz neoplaziler ve müsinöz kistik neoplaziler makroskopik olarak kistikdir ve sürekli morfolojik bir spektrum gösterirler. Bunlar hafif atipili ılımlı epitel hattı (adenom), orta displazili (borderline) lezyonlar, ciddi/high grade displazili (karsinoma in-situ) ve invaziv karsinomdur [12]. IPMN'ler gibi MCN'lerde müsinöz lezyonlardır ve yüksek CEA'lı müsinöz sitolojileri olan kistik sıvıları vardır [15]. Her ne kadar IPMN'ler ve MCN'ler makroskopik olarak kistik yapıyı ve epitelde morfolojik benzer değişiklikler spektrumu içerseler de birbirinden bağımsız iki antitedir [12]

İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ

İntraduktal papiller müsinöz neoplazilerin (IPMN) pankreatik kistik hastalığın farklı birer antitesi olarak ilk tanımlanması 1986'dır [8]. IPMN'ler pankreasın en sık kistik tümürüdür. Erkeklerde bir miktar daha fazla görülürler, ortalama görülme yaşları 60-70 tir ve yaklaşık %80'i pankreasın başında görülür [12]. Tanım olarak IPMN gros olarak görülebilen (>5mm) pankreatik duktus hücrelerinden köken alan müsin salgılayan intraduktal epitelyal neoplazidir [8]. Ancak boyut sınıflaması yazarlar arasında farklılık gösterebilir; genel olarak 0.5 cm'den küçük lezyonlar PanIN olarak kabul edilirken 1.0 cm'den büyük lezyonları IPMN olarak sınıflayıp 0.5cm ila 1cm aralığındaki lezyonları yeni başlayan IPMN olarak tanımlayanlarda vardır [14]. Büyük bir PanIN ile küçük IPMN arasında ayırım kimi zaman bakan tercihine göredir [14]. IPMN'ler heterojen kistik pankreas lezyonu grubudur [15]. Duktus epiteli içeren tümörlerdir. Papiller epitelyal proliferasyon ve müsin üretimi etkilenen duktuslarda dilatasyona neden olur [15]. IPMN den PDAC ye malign transformasyon oranı çok değişkendir ve mekanizmaları aydınlatılmamıştır [8]. Rezeksiyon yapılan materyalde ana duktus ya da yan dal duktuslarda IPMN görülmelerinin önemi malignite risklerinde fark olmasıdır. Yapılan çalışmalarda ana duktus IPMN'lerinde karsinoma in situ da dahil olmak üzere malign hücreler %70 oranında görülürken yan duktus lezyonlarında ortalama %25 görülmüştür [4].

Genetik

Çalışmalarda IPMN'lerde tespit edilen genetik değişikliklerin bir kısmı PDAC'lerde de görülen KRAS, p16/CDKN2A, SMAD4 ve TP53 genlerdir [8, 15]. KRAS gen mutasyonunun sıklığı IPMN displazisinin grade'i arttıkça artar [18]. IPMN hayvan modeli ile Wnt/ β -catenin yolağının KRAS ile ilişkili lezyonlarda rolünü belirtmiştir [8]. Diğer mutasyonlar arasında fosfotidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PIK3CA) ve v-Raf murin sarkoma viral onkogen

homolog B1 geni (BRAF) mutasyonları vardır [15]. IPMN'lerin neredeyse tamamında GNAS kompleks lokus veya KRAS mutasyonu vardır ve yarıdan fazlasında her ikisi de vardır (15, 26). GNAS mutasyonları IPMN'lere spesifiktir [8, 15] ve G-proteini α subünitinin yapısal aktivasyonuna neden olarak siklik-AMP kaskatını aktive eder, bu da hücre büyümesi ve proliferasyonunu uyararak IPMN de anahtar rol oynar [8, 15]. CDKN2A, SMAD4 ve TP53 genlerinde aynı zamanda PDAC içinde ana mutasyonlar olan önemli mutasyonlar bulunur. Bu mutasyonlar high grade displazi ve invaziv karsinomlarda low grade IPMN'lere göre daha fazla bulunur [8]. CDKN2A mutasyonları low grade IPMN'lerde %2'ye kadar görülebilirken high grade'lerde %15'e kadar görülebilir [8]. SMAD4 ve TP53 mutasyonları high grade lezyonlarda sık, low grade lezyonlarda nadirdir [8].

Histoloji

IPMN'ler ana pankreatik duktus ve/veya dallarını tutar [12]. IPMN'yi destekleyen özellikler arasında makroskopik görülebilir papilla, makroskopik görülebilir lüminal müsin ve stromal çekirdeği olan yüksek papilladır. Lezyon boyu 10 mm'den küçük ise derinleşen kısımlar daha büyük duktus lezyonu ile bağlantı gösterebilir [11]. Morfolojik olarak IPMN'ler ana (main) (MD-IPMN) ve dal duktus tipi (branch duct type) (BD-IPMN) ile karışık tipleri olan "miksduktus tipi" ve "kombine duktus tipi" olmak üzere sınıflanırlar [15, 18]. Branch duct tip IPMN'lerin invaziv karsinom içerme olasılıkları ve invaziv kanser ilerleme ihtimalleri main duct IPMN'lerden daha azdır [18]. Displazi derecelerine bağlı olarak ve ilişkili invaziv karsinom varlığı veya yokluğuna göre IPMN'ler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından low grade displazi, intermedie grade displazi, high grade displazi ve invaziv kanser ile ilişkili IPMN olarak alt sınıflara ayrılmıştır [15]. IPMN'lerin yaklaşık üçte birinin ilişkili invaziv adenokarsinomu vardır. IPMN'lerin invaziv karsinomları MCN'lerdeki gibi lokal olabilir ve sadece biyopsi ile veya uygunsuz incelenen spesmen ile benign tanısı konulamaz [18]. Yıllara göre bilgi birikimi arttıkça subtiplerin histolojik sınıflandırması değişmiştir [8, 14, 15]. Bu varyantların kendilerine has morfolojileri ve karakteristik müsin fenotipleri vardır [14]. Subtiplerin sıklıkları ile ilgili olarak farklı kaynaklar farklı sıralama yapmakta [8, 12]. İntestinal ve intestinal olmayan IPMN'lerin farklı biyolojik yollar izlediğine dair kanıtlar vardır [12]. Her ne kadar subtiplerin önemi olsa da gruplar arasında anlamlı örtüşme vardır ve tek bir IPMN birden fazla epitel tipi içerebilir [18].

Gastrik subtip

Hafif eosinofilik sitoplazmaları, bazal oryante çekirdekleri ve bol apikal sitoplazmik müsinleri vardır [18]. Genelde low grade lezyonlardır ve MUC5AC ile bazen MUC6 pozitif, MUC1 negatif, MUC2 negatiftirler [8, 12, 15]. BD-IPMN ile ilişkilidir ve tübüler karsinoma ilerler [8].

İntestinal tip

Pseudostratifiye kolumnar epitel ve aralıklı goblet

hücreleri ve displastik değişiklikler vardır [14]. IPMN genel olarak ılımlı veya ciddi displazi gösterir. Bu villöz papiller neoplaziler tipik olarak MUC1 negatiftir, MUC2, MUC5A ve CDX-2 ekspresse eder [8, 12, 15]. MD-IPMN ile ilişkilidir, koloidal karsinoma ilerler (müsinöz nonkistik karsinom) [8, 14].

Pankreatobilier tip

En seyrek subtiptir [8]. Neoplastik hücreler küboidtirler ve köprüleşme ve elek tipi daha kompleks papillalar oluşturur [18]. Genellikle invaziv bileşen/IPMN-ilişkili karsinom ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal boyama MUC1 ve MUC5AC gösterir [8, 15]. Genellikle MUC2 negatiftirler [18]. MD-IPMN ile ilişkilidir, tübüler adenokarsinoma ilerler [8, 18].

Onkositik tip

Pankreasın ve safra duktalarının intraduktal onkositik papiller neoplazileri invaziv karsinomun kistik öncüleridir [27]. Sitoplazması berraktan eosinofilik/granüler ve belirgin çekirdekçikli büyük veziküler çekirdek şekline kadar giden bir aralıktadır [14]. Distrofik goblet hücreleri de içerebilir [14]. Onkositik tip önceleri IPMN'nin dördüncü histolojik subtipi olarak sınıflandırırken 2019 da DSÖ tarafından bağımsız bir antite olarak kabul edilmiştir [8]. MUC5AC, MUC6 ve MUC1 veya MUC2 için fokal pozitifler [15]. Ancak genellikle MUC2 negatif olduğu şeklinde ifade eden yayınlarda vardır [18]. BD-IPMN ile ilişkilidir (8), onkositik karsinoma veya tübüler karsinoma ilerler [8, 15]. Onkositik tip pankreasın ve safra yollarının kanserlerinde tipik olarak görülen genomik değişiklikleri içermez [27]. Yapılan bir çalışmada onkositik IPMN'ler KRAS ve GNAS gen mutasyonu göstermemiştir ve RNF43 mutasyonu sadece bir kere görülmüştür [28]. Diğer bir çalışmada incelen tüm onkositik tiplerde tekrar eden ATP1B1-PRKACB, DNAJB1-PRKACA veya ATP1B1-PRKACA füzyon genleri bulunmuştur [27].

Model

Erken lezyonlardan progresyon mekanizmasını aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada IPMN den PDAC ye progresyonda klonal lezyonlar incelenmiştir ve "ardışık", "dallanma" ile "yeni" durumuna göre sınıflamıştır. "Ardışık" subtip invaziv kansere ilerlemede IPMN den itibaren tamamen KRAS ve GNAS kökenli ardışık şekilde mutasyonların birikmesi ile progresyondur. PDAC IPMN'de bulunan ortak kurucu klon eş varlığında (dallanma) şeklinde veya tamamen bağımsız klon şeklinde (yeni) oluşabilir [8, 29]. IPMN'ler saha kanerizasyonunun ("saha defekti" de denir) bir parçası olabilir, buna göre IPMN'nin görülmesi pankreasın farklı bir alanında kanser gelişebileceği anlamına gelir [9].

Başka çalışmalarda erken ve geç evre lezyonlarda lezyonlar arasında sürücü mutasyonlarda anlamlı farklılıklar gösterilmiştir. Bunların arasında çoklu bağımsız klonlar ve high grade IPMN'lerde heterojenite kaybı vardır. Çıkarılan sonuç çoklu klonlardan sadece birinin sonraki sürücü genlerde mutasyon oluştuktan

sonra seleksiyona uğrayıp geliştiği şeklindedir [8, 30].

İnvaziv karsinom potansiyeli olan intraduktal lezyonlar spektrumuna giren farklı nadir neoplazilerde tanımlanmıştır. IPMN'lerde tipik olarak görülen müsin üretimi olmayan intraduktal tübüler neoplaziler örnek verilebilir [12]. Bayesian hiyerarşik modelleri IPMN'den PDAC'ye ilerleme için üç yıllık bir sürenin gerektiğini öngörmüştür [8].

MÜSİNÖZ KİSTİK NEOPLAZM

Müsinöz kistik neoplazmlar (MCN) pankreasın en nadir kanser öncüsü lezyonlarıdır [15]. Müsin üreten epitelyal hücrelerden oluşan kistik neoplazilerdir [18]. MCN'ler neredeyse sadece kadınlarda görülür ve tanı anında ortalama yaş 40-50'dir. Tümörlerin %90'ı pankreas gövde ve kuyruğunda oluşur ve pankreasın duktal sistemi ile herhangi bir bağlantı göstermezler [12]. Yavaş büyüyen kistik tümörlerdir, pankreasın duktal sisteminden köken almazlar [8]. MCN için pankreas rezeksiyonu yapılan 163 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada çıkarılan lezyonların %17,5'inde malignite bulunmuştur [4]. MCN'de müsinöz kistik neoplazilerde displazi ve fokalite vardır bunun önemi biyopsi ile neoplazinin atlanma ihtimali olduğudur, cerrahi rezeksiyon yapılırken tamamen çıkarılmaları gerekir ve patolojik incelemede tüm dokunun incelenmesi malign neoplazinin benign olarak sınıflanmaması için gereklidir [18]. Çoğunlukla tek odaklı olduğundan tek neoplazinin çıkarılması küratif olabilir [18].

Genetik

Moleküler değişiklikler pek aydınlatılamamıştır. KRAS mutasyonları low grade displazili MCN'lerde ve ilerlemiş vakalarda artan sıklıkta tespit edilmiştir. TP53, p16 ve SMAD4/DPC4 daha çok high grade displazi ve invaziv karsinomlarda gözlenmiştir [15]. Low grade displaziden high grade displaziye ilerlerken bu kanserle ilişkili genlerdeki değişimlerin progresif birikimi vardır [18]. MCN'lerin GNAS mutasyonu içermemesi IPMN'den ayrımında faydalı olabilir [15].

Histoloji

Histolojik tanıda özelleşmiş overyan tip stroma tanımlayıcı özelliğidir. Döşeyici epitel müsinöz tiptedir ve bu lezyonlar over ve karaciğerde karşılaşılan müsinöz kistik tümörlere benzerler [12]. Kapsülün içinde mural nodüllerin varlığı malignite ile koraleidir. Displazi (atipi) derecesine bağlı olarak noninvaziv MCN'ler low grade, moderate grade ve high grade displazi olarak sınıflanır. MCN'lerin üçte biri malignleşir ve genellikle duktal adenokarsinomlar oluştururlar [15]. Tedavisiz bırakıldığında müsinöz kistik neoplaziler invaziv karsinoma ilerleyebilir [18]. MCN'lerin markerleri arasında EMA, CEA ve sitokeratin 7.8/18 ve 19 ve müsin markerlerinden MUC5A ve MUC2 vardır. High grade ve invaziv karsinomlarda genellikle MUC1 ekspresse edilir [15].

TANI VE ERKEN TANI

Premalign durumların tespiti için yapılacak taramalardan fayda görebilecek PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastaların belirlenmesi gereklidir, ancak kabul edilebilir bir tarama testi henüz yoktur [4]. Pankreas kanseri için rutin tarama yapılması ABD’de önerilmemektedir, ancak artmış risk hastaları için tarama yapılması değerlendirilmektedir. Uzmanlardan oluşan uluslararası bir konsorsiyum pankreas kanseri için tarama ve takibin yaşam boyu PDAC riski %5’ten fazla hesaplanan yüksek riskli hastalar için yapılmasını önermektedir [31]. Pankreas kanseri için uygun tarama yapılması durumunda yaşam süresi ile ilgili ciddi avantaj sağlanabilir. Lokalize erken evre pankreas kanseri genellikle cerrahi olarak çıkarılabilir, bu da %37.4’lük 5 yıllık yaşam beklentisine yol açarken lenf nodlarına ve ötesine yayılmış pankreas kanserinde ise bunun üçte birinden azdır [9].

Pankreas kanseri için risk faktörleri arasında sigara içilmesi, obezite, uzun süreli diyabet, PDAC aile hikayesi ve kronik pankreatit vardır [20]. Pankreas kanseri için yüksek riskli olan birkaç durum yine PanIN’ler içinde risk artışı ile ilişkilidir. En az 2 birinci derece akrabasında pankreas kanseri hikayesi olan bireylerden pankreas kanseri gelişenleri de PanIN’lerin sayısı sporadik kanser gelişenlerinki ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur [14]. Pankreas kanseri için yoğun aile öyküsü olan hastalarda endoskopik ultrasonografi ile tespit edilebilen lobulosentrik atrofi ile karakterize multifokal PanIN’lerin görüldüğü izlenmiştir [12]. Yüksek riskli hastaların uzun dönem takibi rezeke edilebilir PDAC’leri ve high grade öncü neoplazileri tespit edebilir [31]. Yüksek riskli bireylerin taranması ile ilgili konsensusa göre ailevi risk varlığında tarama yaşı 50-55, Peutz-Jeghers sendromu veya ailevi atipik mol ve melanom sendromunda 40, diğer mutasyonu olanlarda 45-50’dir. Tüm yüksek riskli bireyler için taramanın başlama yaşı pankreas kanserli, kan bağı olan akrabasının tanı yaşı önerilen yaştan küçük ise ondan 10 yıl öncesidir [9].

Çoğu pankreatik kanser yüksek derecede infiltratif ve kısmi sürekliliği olmayan büyüme paterni gösterir, bu da radyolojik tanıyı zorlaştırır [12]. IPMN’lerin tanıları genellikle bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve endoskopik ultrasonografi ile yapılır. Bu yöntemler kistik lezyonları tanımanda başarılı iken displazi grade ini ve dolayısı ile invaziv karsinoma ilerleme potansiyelini tespit edemez [8, 15]. Endoskopik ultrasonografinin 2cm den küçük solid pankreatik lezyonları tanıma potansiyeli BT ve MR dan yüksektir, ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisi ile de kombine edilerek lezyonların karakterizasyonunda ek fayda sağlayabilir [4]. Risk grubundaki hastaların taraması için EUS ile MR/MR kolanjiopankreatografinin kombinasyonu önerilebilecek tarama modalitesidir [4]. IPMN için multidedektör BT kullanılarak çalışılan bir seride ana duktusun tutulumunun, diffüz veya multifokal tutulumun, büyük mural nodül varlığının, tümör boyunun ve common

safra duktunun obstrüksiyonun IPMN’de invaziv karsinom için belirleyiciler olduğunu buldular. Kohort çalışmaları benign IPMN’lerin maligniteye progresyonunun transabdominal ultrasonografi gibi periyodik radyolojik görüntülemelerle belirlenebileceğini önermektedir [18].

Her ne kadar tanıda altın standart histolojik doku değerlendirmesi olsa da EUS rehberli ince iğne aspirasyonu da patolojik tanı için kullanılmaktadır [21]. Doku örnekleme organın küçük boyu, retroperitoneal konumu ve pankreatit, fistül, metastatik implant gibi nedenlerle kısıtlıdır [12]. Patolojide PanIN raporlanırken sadece en yüksek grade bildirilmeli. Cerrahi sınırdaki high grade PanIN raporlanması klinisyenin önemi kanıtlanmamış bir lezyon için fazla tedaviye yönlendirilmesine neden olabilir [14]. High grade PanIN’lerin invaziv kansere dönüştüğü vakalarda bildirilmiştir [5]. Bu nedenle pankreatektomi spesminde insidental bulgu olabilecek olan PanIN’lerden rezeksiyon sınırında PanIN-3 görülmesinin klinik önemi vardır, karşılaştırılması durumunda ek cerrahi düşünülmeli ve tartışılmalıdır [12]. PanIN-1 lezyondan tespit edilebilir pankreatik adenokarsinom gelişmesine kadar geçmesi riski yaşam boyu erkekler için %1.5 ve kadınlar için %1.3 olarak tahmin edilmiştir. PanIN-3 lezyondan pankreatik adenokarsinom gelişmesine kadar gereken süre erkek ve kadınlarda sırası ile 11.3 ve 12.3 yıl olarak tahmin edilmiştir [4].

Neredeyse tüm PDAC’lerde KRAS, CDKN2A, TP53 ve SMAD4 mutasyonlarından biri görülür [20]. Özgül genetik anomaliler erken tanı için potansiyel markerlerdir ve tedavi hedefi olarak kullanılma ihtimalleri vardır [5]. PanIN progresyon modeline göre moleküler genetik bazlı tarama testlerinin erken pankreatik neoplazileri taramada kullanılabilir. K-ras genleri duodenal sıvı veya gayta örneklerinde pankreas kanseri gelişmeden bir yıl öncesine kadar tespit edilebilir [3]. Yüksek risk hastalarda yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ile pankreas sıvısı örneklerinde KRAS2 mutasyonu analizinin tanısal değeri olabilir [5]. Küçük numunelerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile KRAS mutasyonu testi yapılabilir [12], KRAS2 mutasyonu pankreas karsinomlarında her zaman kodon 12’de olur. Bu mutasyonlar dolayısıyla erken tanı için bir hedef olabilir [5, 19]. Ancak mutasyon PDAC’lerin en erken öncü lezyonlarını etkilediğinden ve normal pankreasın duktal lezyonlarında ve kronik pankreatitte de gösterir [12], bu nedenle hem sensitivite hem de spesifitesinin olmaması nedeni ile tanısal test olarak değeri yoktur [20].

CDKN2A mutasyonu PDAC’de oluşur ancak başka malignitelerde de görülür [20]. Ailesel atipik multipl mol melanom sendromu olan hastalarda p16/CDKN2A gen mutasyonu vardır ve bunlarda pankreatik kanser riski 20-34 kat artmıştır [12, 19]. p16/INK4A geninde germline mutasyonu olan, özellikle p16-Leiden delesyonu olan hastaların invaziv pankreas kanseri için artmış riski vardır [5]. Melanom, multipl atipik nevüs ve ailede pankreas kanseri öyküsü olanlar p16/CDKN2A gen mutasyonu için

genetik tarama yaptırabilir [19]. Bu tür hastalarda öncü lezyonların taramalarla tespit edilmesi düşünülebilir ve profilaktik cerrahi kararına yön verebilir [5]. p16'nın homozigot kaybı komşu genleri kapsayabilir. MTAP p16/INK4A genine 100 kilobaz telomerik konumda olan bu tür bir genidir. Bu nedenle p16 delesyonunda düzenli olarak kaybolur [5]. İnfiltrasyonlu pankreas kanserlerinin üçte birinde MTAP fonksiyon kaybı vardır. Bunun ilgi çekici kısmı L-alanosin kanserlerde MTAP fonksiyon kaybını hedef alacak şekilde tasarlanmış bir kemoterapötiktir [19].

DNA metilasyonu ve microRNA'lar gibi epigenetik biyomarkerler PDAC tanısında kullanılabilir. Bir çalışmada BNC1 ve ADAMTS1 genlerinin PDAC metilasyonunda yüksek sıklıkta görülmüştür [20]. miRNA'lar çok stabildir ve hücre hatlarından, taze dokudan, formalin ile tespit edilmiş parafine yatırılmış dokudan, plazma, serum, idrar, gayta ve diğer sıvılardan tespit edilebilirler [21]. Yine yapılan başka bir çalışmada toplam 38 mikroRNA'nın regülasyonunun PDAC'da bozulduğu görülmüştür [20].

Fırça sitoloji sonrası immünohistokimyasal boya ile tespit edilen p53 mutasyonları her ne kadar in situ karsinomdan invaziv pankreatik kansere geçişli lezyonlarda tespit edilseler de yüksek riskli hastalarda erken tanısal avantaj oluşturabilir [5].

Non invaziv tanı alternatifleri arasında uçucu organik bileşenlerin (VOC) verilen nefeste aranması vardır. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında artmış VOC düzeylerinin ölçülmesi pankreatik kanserli hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında %100 sensitivite ve %84 spesifiteye sahipti [4].

Pankreas kanseri tanısı konuldu ise rezektabilite değerlendirilmesi için kontrastlı BT uygundur, tanısal sorunlar devam ederse MR ve EUS yardımcıdır. Tümör boyu, damar tutulumu, yaş ve komorbiditeler ameliyat öncesi cerrahi tedaviye gidilmesi konusunda göz önünde tutulur [20].

TEDAVİ VE PROGNOZ

Pankreas kanserleri beş yıllık sağ kalımı %2-3'tür. Bu kanser mortalitesi aslında insidansına neredeyse denk olan ve en ölümcül olan kanserlerdendir [12]. Günümüzde tek küratif tedavi opsiyonu radikal yaklaşımlı cerrahi rezeksiyondur. PDAC tümör-nod-metastaz sınıflamasına göre rezektabl, lokal ileri ve metastatik olarak gruplandırılır [20]. PDAC'li hastaların çoğunda sarılık, ağrı gibi semptomlar tümör lokal ileri veya metastatik olana kadar gelişmez, bu nedenle de küratif cerrahiye uygun olmazlar [1].

Gelişen radyolojik tetkikler sayesinde kistler giderek artan oranlarda tespit edilmektedir ve kist sıvısı analizi ve sitolojisini içeren multimodal bir yaklaşım müsin üreten kistik tümörlerin tanınmasında faydalı olabilir. Müsinöz kistik tümörler her zaman çıkarılmalıdır. IPMN'lerin yönetimi daha tartışmalıdır [12]. Çoğu zaman multifokal olabilirler ki bu durum cerrahi yaklaşımı zorlaştırır. Genel olarak 30mm'den büyük olduklarında, mural nodüller olduğunda veya ana pankreatik duktus ile ilişkili olduklarında

çıkarılmaları gerekir. Ancak 10 mm'den küçük IPMN'lerde de in situ ve invaziv kanserler tespit edilmiştir [12]. İnvaziv karsinom ile ilişkili IPMN'lerin yaklaşık yarısında kolloid veya "mukonodüler" invazyon vardır. Bunların prognozu infiltrasyon yapan duktal "tübüler" tipe göre belirgin daha iyidir [18].

PDAC'ların %60'tan fazlasında siklin D1 over ekspresyonu gösterilmiştir [12]. Pankreatik kanserde siklin D1 overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Nükleer siklin D1 overekspresyonu PanIN-2'de %29, PanIN-3'te %57 oranında görülürken normal pankreatik duktusta veya PanIN-1 lezyonlarda yoktur [5]. Siklooksijenaz 2'nin pankreatik karsinogenezde rol aldığı varsayılır [1]. Pankreatik kanserde siklooksijenaz 2 upregüledir ve PanIN grade'i arttıkça daha sık karşılanmaktadır. Selektif siklooksijenaz inhibitörleri ile selektif kemoterapi için olası hedef olması nedeni ile ilgi çekicidir [5, 12]. Tedavide hedef almak için RAS sinyalleşme yolları şimdiye kadar başarısız olmuştur [5]. MTAP proteini ürününün adozin biosentezinde rol alması nedeni ile tedavi etkileri olabilir. Pankreas neoplazilerinde özellikle MTAP kaybını hedef alan kemoterapötik ajanlar geliştirilmiştir [5, 12]. Siklin 1 ekspresyonunun inhibisyonunun kemosenesitiviteyi arttırdığı ve çoklu kemodirenç genlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [11].

Kanser mortalite oranları azalırken pankreatik kansere dikkat çekici bir istisnadır, bunun nedeni geç tanı ve konvansiyonel kemoteraplara direnç olabilir [6]. miRNA ekspresyonunun regülasyonunun bozulması hedef genlerinde uygunsuz ekspresyona neden olur ve hastalığın ilerlemesine neden olabileceği gibi kemoterapiye yanıtı da değiştirebilir [21]. Pankreatik kanserlerin konvansiyonel tedavilere dirençlerinde epigenetik mekanizmalar etkili olabilir. Potansiyel tedavi opsiyonları için epigenetiğin hedef alındığı çalışmalarda BET protein inhibitörleri ve histon deasetilaz'ın (HDAC) diğer kemoterapötiklerle sinerjistik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [6].

Non-invaziv IPMN'ler ve MCN'lerin prognozu mükkemeldir ve preinvaziv evrede tanı ve cerrahi müdahale küratiftir [12]. PanIN'ler tipik olarak mikroskopiktir ve taramada zor bulunurlar ancak invaziv özellikler gelişmeden önce rezeke edildiklerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %85'e kadar yükselir. MCN'lerin rezeksiyonu yapıldığında 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %100 olur [9].

TARTIŞMA

Pankreas kanserleri genellikle ileri evrede tanı alırlar ve bu nedenle en sık ölümcül olan kanserlerdendirler [3,5]. Nedenleri arasında rutin tarama yapılmaması olmakla birlikte PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastalar taramadan fayda görebilir [4,31]. IPMN'ler genellikle görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilir [8,15]. Risk faktörlerinin bilinmesi ile radyologların ve/veya gastroenterologların meslektaşları tarafından algıda seçici davranmaları için uyarılmalarına neden olur.

Tanı için şu an altın standart EUS rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doku tanısıdır [21]. Ancak alınan doku parçasının patolojik yorumlanması kadar klinisyen tarafından raporun doğru yorumlanması da önemlidir [14]. PanIN-3 lezyon ortalama 12 yılda malignleşmektedir [4]. Klinisyenin tanıyı ve seyrini bilmesi ile takip aralıkları belirlenebilir, bu şekilde gereksiz invaziv işlem yapılmamış olur ve sağlık sistemine gereksiz maddi yük bindirilmemiş olur. Tanıda genetiğin önemli rol oynayacağı görüşündeyiz. Dokuda tespit edilebildiği gibi plazma, serum,

gayta ve idrar gibi sıvılarda miRNA'lar tespit edilebilmektedir ve erken genetik regülasyon bozukluğu olarak oluşurlar [12,21]. miR-55, miR-21, miR-10b, miR-196a overekspresye olan miRNA'lara örneklerdir [14]. Tarama testlerine, biyopsiden daha az invaziv yöntemler olmaları nedeni ile genetik testlerin eklenmesinin uygun bir alternatif oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

Çıkar çatışması: Yok
Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

- Buchholz M, Gress TM. Molecular changes in pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(10):1487-97.
- Lüttges J, Hahn S, Klöppel G. Where and when does pancreatic carcinoma start? *Med Klin (Munich).* 2004;99(4):191-5.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(8):2969-72.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-61.
- Ottendorf NA, Milne AN, Morsink FH, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(3):375-81.
- Toruner M, Fernandez-Zapico ME, Pin CL. New aspects of the epigenetics of pancreatic carcinogenesis. *Epigenomes.* 2020;4(3): 18.
- Krempley BD, Yu KH. Preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(3):25.
- Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, et al. Intraductal pancreatic mucinous neoplasms: A tumor-biology based approach for risk stratification. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17): 6386.
- Wiest NE, Moktan VP, Oman SP, Chirilă RM. Screening for pancreatic cancer: A review for general clinicians. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):119-28.
- Sommers SC, Murphy SA, Warren S. Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology.* 1954;27(5):629-40.
- Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003;16(9):902-12.
- Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology.* 2010;57(4):503-14.
- Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature.* 2016;538(7625):378-82.
- Cornish TC, Hruban RH. Pancreatic intraepithelial neoplasia. *Surg Pathol Clin.* 2011;4(2):523-35.
- Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C, Grützmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *Biomed Res Int.* 2014;2014:474905.
- Hata T, Suenaga M, Marchionni L, et al. Genome-wide somatic copy number alterations and mutations in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 2018;188(7):1723-33.
- Zhang L, Sanderson SO, Lloyd RV, Smyrk TC. Pancreatic intraepithelial neoplasia in heterotopic pancreas: evidence for the progression model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(8):1191-5.
- Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(3):255-63.
- Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(2):211-26.
- Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3157-65.
- Abreu FB, Liu X, Tsongalis GJ. miRNA analysis in pancreatic cancer: The Dartmouth experience. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(5):755-62.
- Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: Evidence and implications. *Am J Pathol.* 2000;156(5):1767-71.
- Xue Y, Abou Tayoun AN, Abo KM, et al. MicroRNAs as diagnostic markers for pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor, pancreatic intraepithelial neoplasm. *Cancer Genet.* 2013;206(6):217-21.
- Kern S, Hruban R, Hollingsworth MA, et al. A white paper: The product of a pancreas cancer think tank. *Cancer Res.* 2001;61(12):4923-32.
- Misiura M, Zińczuk J, Zaręba K, Kamińska D, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Actin-bundling proteins (actinin-4 and fascin-1) are involved in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN). *Am J Med Sci.* 2020;359(3):147-55.
- Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology.* 2012;142(4):730-3.e9.
- Singhi AD, Wood LD, Parks E, et al. Recurrent rearrangements in PRKACA and PRKACB in intraductal oncocytic papillary neoplasms of the pancreas and bile duct. *Gastroenterology.* 2020;158(3):573-82.e2.
- Basturk O, Tan M, Bhanot U, et al. The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. *Mod Pathol.* 2016;29(9):1058-69.
- Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology.* 2019;156(3):647-61.e2.
- Fischer CG, Beleva Guthrie V, Braxton AM, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms arise from multiple independent clones, each with distinct mutations. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1123-37.e22.
- Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology.* 2018;155(3):740-51.e2.

CASE REPORT

Bilateral double contour on the cardiac borders and a review of the literatureUğur GÖNLÜGÜR¹, Merve YILMAZ¹, Mustafa REŞORLU², Hasan Oğuz KAPICIBAŞI³¹Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Chest Diseases, Çanakkale,²Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Radiology, Çanakkale,³Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Thoracic Surgery, Çanakkale.

Date of arrival: 28.08.2021; Date of acceptance: 18.11.2021

Corresponding author: Uğur GÖNLÜGÜR, Address: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 17100, Çanakkale, Turkey, E-mail: gonlugur@gmail.com, Phone:+902862635950/2775.**ABSTRACT**

There is not a systematic review about double contour in thoracic radiography in the literature. We present a 64-year-old male patient with bilateral double density sign in chest X-ray. The case was admitted with complaints of syncope to the emergency department. Arterial blood gas analysis was consistent with respiratory failure. A mucoid impaction in the right lower lobe was aspirated during bronchoscopy. Chest computerized tomography demonstrated a huge diaphragmatic hernia and intrathoracic stomach in the posterior mediastinum. The patient was treated with intravenous diazepam for delirium tremens. All related papers were reviewed with Google and Pubmed search using keywords “double contour sign” or “double density sign”. In conclusion, pulmonary, cardiac, and retrocardiac mediastinal diseases can cause double density sign.

Keywords: Diagnosis, radiography, thorax, X-rays, critical care, emergencies.

Kalp sınırlarında iki taraflı çift kontur ve literatürün incelenmesi**ÖZET**

Literatürde toraks radyografisinde çift konturdan bahseden sistematik bir derleme yoktur. Akciğer grafisinde bilateral çift dansite olan 64 yaşındaki erkek olguyu sunuyoruz. Olgu acil servise bayılma yakınması ile başvurmuştu. Arter kan gazı analizi solunum yetmezliği ile uyumluydu. Sağ alt loba mukus tıkaçı bronkoskopi ile aspire edildi. Göğüs bilgisayarlı tomografisi dev bir diyafragma hernisini ve arka mediyastende intratorasik midenin varlığını gösterdi. Hasta deliryum tremens nedeniyle intravenöz diazepam ile tedavi edildi. Google ve Pubmed “çift kontur bulgusu” veya “çift dansite bulgusu” anahtar kelimeleri ile taranıp tüm ilişkili yazılar incelendi. Sonuç olarak pulmoner, kardiyak veya arka mediyastinal hastalıklar çift dansite bulgusuna neden olabilir.

Anahtar kelimeler: Tanı, radyografi, toraks, röntgen, yoğun bakım, aciller.

INTRODUCTION

“Double contour sign” or “double density sign” defines the presence of two curvilinear densities on the cardiac border. This finding classically affects the right side and typically due to left atrial enlargement [1]. In this paper, we present an interesting case presenting with bilateral double contour sign. We could not find a review on “double contour sign” in chest x-ray in the literature. All related papers were collected with Google and Pubmed search using keywords “double contour sign” or “double density sign”, and then the reference section of each article was also inspected. The papers about “double contour sign” due to gout or pneumopericardium or foreign body were excluded. The underlying etiology and the side of the involvement of “double contour sign” were recorded.

CASE REPORT

A 64-year-old male patient was brought to the emergency department for loss of consciousness. Vital signs were assessed at the first examination, blood

pressure was 110/70 mmHg, pulse 89 beats/min, temperature 37°C, and blood oxygen saturation 84% at room air. Lung sounds were decreased at the right lower zone. Leukocytes 4000/mm³, haemoglobin 8.6



Figure 1. Chest X-ray showing bilateral double contour sign.

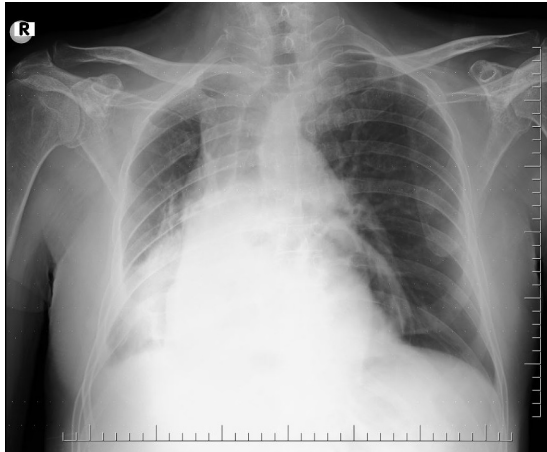


Figure 2. Chest radiograph demonstrating consolidation in right lower lobe associated with volume loss in ipsilateral hemithorax.

g/dL, CRP 5 mg/l, other peripheral blood and biochemical parameters were within normal range. Arterial blood gas analyses showed pH 7.54, PaCO₂ 43 mmHg, PaO₂ 50 mmHg, and HCO₃ 37 mmol/L. Chest X-ray demonstrated bilateral double contour on the cardiac borders (Figure 1). Chest X-ray repeated because dyspnea became progressively worse, and revealed a new opacity at right lower zone, and volume loss with ipsilateral shift of mediastinum (Figure 2). Chest CT-scan indicated a space-occupying tumor containing fat, air and soft tissue densities in posterior mediastinum and volume loss in right hemithorax (Figure 3). Mucus plug at right lower lobe bronchus was removed by fiberoptic bronchoscopy. Then, haemoglobin saturation was increased from 84% to 94% after bronchoscopy. Multiplanar reconstruction of CT images verified the diagnosis of diaphragmatic hernia (Figure 4), and lung collapse due to intrathoracic stomach (Figure 5). The patient had a long history of alcoholism. He showed significant improvement after administration of intravenous diazepam for delirium tremens. Although the patient did not undergo any surgical procedure, he was discharged by motivating to go a rehabilitation outpatient clinic for his alcohol use disorder.

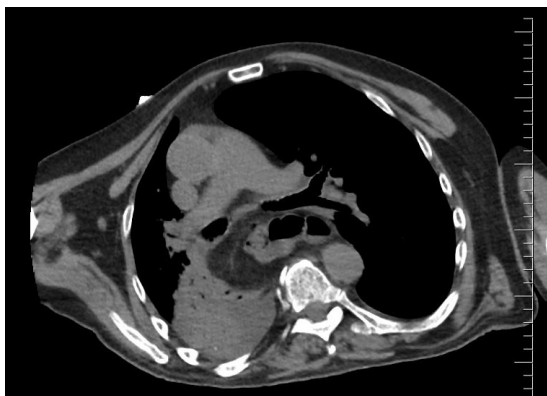


Figure 3. Chest CT-scan revealing a huge heterogeneous tumour at posterior mediastinum.



Figure 4. Multiplanar reconstruction of CT images demonstrating hiatal hernia.

DISCUSSION

It is necessary to perform chest X-ray in a patient admitted to emergency department with syncope. In the presence of double contour sign, syncope might be due to free-floating thrombus in the dilated left atrium by obstructing the mitral valve orifice [2]. The combination of double contour sign and syncope is one of the medical emergencies. Consequently, rapid differential diagnosis is important. Left atrial or ventricular compression due to enlarged giant hiatus hernia can cause syncope and bilateral double contour sign like our patient [3,4]. Intrathoracic stomach can cause acute heart failure [5] or cardiac arrest due to obstructive shock [6]. Our patient also had respiratory failure, but this condition was immediately resolved after the aspiration of mucus plug. On the other hand, giant paraoesophageal hernia (where more than half of the stomach is located in the mediastinum) can cause acute [7] or recurrent [8] respiratory failure.



Figure 5. Chest CT-scan showing lung collapse due to intrathoracic stomach

Cardiac haemangioma [9] and myxoma [10] originating from left atrium can cause right-sided double contour sign. On the other hand, pulmonary diseases such as intralobar sequestration [11], and carcinoid tumor [12], left ventricle tumors such as cardiac angiosarcoma [13], and pseudoaneurysm [14] can cause left-sided double contour sign. Esophageal varices can be associated with right-sided [15] or left-sided [16] double density sign. Mediastinal lipomatosis can induce with right-sided [17] or left-sided [18] double contour sign. Extramedullary haematopoiesis can cause bilateral double contour sign [19].

REFERENCES

1. Marshall GB, Farnquist BA, MacGregor JH, Burrowes PW. Signs in thoracic imaging. *J Thorac Imaging* 2006;21(1):76-90.
2. Çelik M, Güner A, Alpay E, Toprak C, Kahveci G. Case Image: A ping pong ball in the left atrium. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(3):237.
3. Hirata K, Shimabukuro Y, Takahashi T, Wake M. Syncope due to intracavitary left ventricular obstruction secondary to giant esophageal hiatus hernia. *Am J Med Case Rep* 2017;5(4):89-93.
4. Vanerio G. Syncope caused by huge hiatal hernia. *Case Rep Cardiol* 2011; 2011:560734.
5. Buss G, Mosimann PJ, Moix PA, Hugli O. Acute right and left heart failure caused by an intrathoracic stomach. *Am J Emerg Med* 2012;30(8): 1658.e1-3.
6. Hoelen DWM, van Duijn AL, Meuwese CL, Ruurda JP, Sikma MA. Intrathoracic gastric herniation as a rare cause of cardiac arrest. *Netherlands Journal of Critical Care* 2014; 18:19-20.
7. Soon E, Vickery C, Pulimood T. Stomach versus lungs: The case of a giant hiatal hernia. *Thorax* 2015;70(2):200-1.
8. Anderson GB, Walsh TE, Swartz SE. Tracheal occlusion from an intrathoracic stomach. *Chest* 1993;103(2):622-3.
9. Lo LJ, Nucho RC, Allen JW, Rohde RL, Lau FY. Left atrial cardiac hemangioma associated with shortness of breath and palpitations. *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):979-81.
10. Hirsch JD, Ho VB. Radiology corner. Answer to last month's radiology case and image: Left atrial myxoma. *Mil Med* 2006;171(9): iv-vi.
11. Prasad R, Garg R, Verma SK. Intralobar sequestration of lung. *Lung India* 2009;26(4):159-61.
12. Queiroz RM, Santana DBF, Natri Filho R, et al. Endobronchial carcinoid tumor: Radiological findings of a clinical case. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2018;64(1):15-8.
13. Tudos Z, Kocher M, Cerna M, et al. "Sun Ray" appearance in a case of cardiac angiosarcoma: A comparison of MRI and PET/CT. *Magn Reson Med Sci* 2017;16(2):176-80.
14. Koch KE, Raiszadeh F, Godelman A, Palma E, Forman R. Giant left ventricular pseudoaneurysm and myocardial dissection as a complication of multiple ventricular tachycardia ablations in a patient with cardiac sarcoidosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9:105-7.
15. Wang YW, Lin WT. A retrocardiac opacity in a cirrhotic patient - Esophageal varices. *International Journal of Clinical & Medical Images* 2015; 2(3):1000288.
16. Malone JC, Ussavarungsi K, Jolles HI, Johnson MM. An unusual retrocardiac density. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(10):1262.
17. Dhawan SS, Khouzam R. Atypical mediastinal lipomatosis. *Heart Lung* 2007;36(3):223-5.
18. Puttarajappa C, Dhoble A. Mediastinal lipomatosis as a cause of low voltage complexes on electrocardiogram and widened mediastinum: A case report. *Cases J* 2008;1(1):171.
19. Marchiori E, Escuissato DL, Irion KL, et al. Extramedullary hematopoiesis: Findings on computed tomography scans of the chest in 6 patients. *J Bras Pneumol* 2008;34(10):812-6.

In conclusion, to our knowledge, this is the first systematic review about double contour sign in chest radiograph. Posterior pericardial or subcarinal space occupying lesions can be associated with double contour sign. These lesions can also cause widening of the carinal angle to over 90 degrees in addition to double density sign [1].

Conflict of interest: None

Funding: None