



SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ TRENDLER

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ



BAP ACADEMY



SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ TRENDLER

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ



Kitap Editörü: Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: BAP ACADEMY

Baskı: Ekim 2023

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-6507-96-8

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: REPRO BİR

Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti. İvoğsan 1518. Sokak 2/30

Mat-Sit iş Merkezi Ostim Yenimahalle/Ankara

EDİTÖRÜN NOTU

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğın sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

İletişim ve Eser Gönderim

E-mail: iletisim@bapacademy.com

Web: <https://bapacademy.com>

BAP ACADEMY

İçindekiler

BÖLÜM 1	6
MİYOMA UTERİ TEDAVİSİNDE HASTA ODAKLI YAKLAŞIMLAR	7
Erkan MAVİGÖK	
BÖLÜM 2	21
EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR	22
Erkan MAVİGÖK	
BÖLÜM 3	35
YENİDOĞAN HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ	36
Kenan ÖZCAN	
BÖLÜM 4	57
COVID-19 ENFEKSİYONUNDA STEROİD TEDAVİSİNİN YERİ VE ÖNEMİ	58
Mustafa DÜGER, Mahmut SUBAŞI	

BÖLÜM 1

MİYOMA UTERİ TEDAVİSİNDE HASTA ODAKLI YAKLAŞIMLAR

Erkan MAVİGÖK

ÖZEL ADN International Hastanesi, Gaziantep

ORCID ID: 0009-0000-0867-1106

1. Giriş

Miyomlar üreme çağındaki kadınlarda üreme organlarının en yaygın iyi huylu neoplazmalarıdır. Üreme sistemi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilirler ve tek olabilirler, ancak daha sıklıkla çok sayıdadırlar, önemli morbiditeye ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olurlar. Yapılan çalışmalarda tüm histerektomilerin %40-60'ının miyomlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (1).

Miyomları ilk olarak 1793 yılında Matthew Baille tanımlamıştır. Miyomlar başlıca düz kas hücrelerinden oluşur ve farklı miktarlarda fibröz doku içerirler. Büyümesi sırasında, bir miyom çevredeki yapıları (*miyometrium ve bağ dokusu*) sıkıştırarak kollajen lifleri, nöro lifleri ve kan damarları açısından zengin bir tür psödokapsülün ilerleyici oluşumuna neden olur. Nadiren, psödokapsülün sürekli yüzeyi, miyomu miyometriuma bağlayan kollajen lif köprüleri ve damarlar tarafından kesintiye uğrar. Bu, miyom ile psödokapsül arasında ve psödokapsül ile çevreleyen miyometriyum arasında net bir bölünme düzleminin oluşması gözlenir. Bu psödokapsül, miyometriyum üzerinde (*yıkıcı olmayan*) bir yer değiştirme etkisine neden olur; ancak uterus yapısının bütünlüğü ve kontraktilesi korunur (2).

Literatür verileri, çalışma popülasyonuna veya uygulanan tanı tekniklerine bağlı olarak kadınların %5.4 ila 77'sinde miyom olduğunu göstermiştir. Ultrason kullanılarak yapılan çalışmalar, Avrupa'da miyom prevalansının Amerika Birleşik Devletleri'nden daha düşük olduğunu doğrulamıştır ve bu muhtemelen ırksal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Histerektomi sonrası yapılan değerlendirmelerin %70'inde uterusu miyom saptanmış ve vakaların %80'inden fazlasında multipl miyom tespit edilmiştir. Miyom prevalansı, çoğunlukla semptomatik hastalara odaklanan önceki epidemiyolojik çalışmalarda büyük ölçüde hafife alınmıştır. Genel popülasyonda 3D – 4D ultrasonografi (*USG*) taraması gibi daha gelişmiş non-invaziv görüntüleme teknikleri kullanılarak, epidemiyolojik çalışmalar son yirmi yılda daha doğru hale gelmişböylece, gebeliğin ilk trimesterinde taranan kadınlarda miyom prevalansının %10 oranında daha düşük olduğunu bildirilmiştir (3).

Miyom riski ile ilişkili epidemiyolojik faktörlere ilişkin veriler ya iyi tanımlanmıştır ya da henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu faktörler arasında yaş, ırk, vücut kitle indeksi (*VKI*),

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

kalıtım, üreme faktörleri, seks hormonları, obezite, yaşam tarzı (*diyet, kafein ve alkol tüketimi, sigara içme, fiziksel aktivite ve stres*), çevresel etkiler, hipertansiyon ve enfeksiyon yer alır. Bu faktörlerin literatürde bildirilen etkileri çelişkilidir. Bazı çalışmaların cerrahi veya semptomatik vakalara, bazılarının ise tesadüfen miyom tanısına dayandığı göz önüne alındığında, bu durum hasta seçiminde yanlılığa atfedilebilir (2, 3).

Uterus miyomları (*leiomyomlar*) miyometriyumdan kaynaklanan iyi huylu tümörlerdir. Üreme çağındaki kadınlar arasında %20 – 25 ile en sık görülen uterin tümörlerdir. Miyomlar bir pelvik muayene sırasında teşhis edilir ve ultrason ile doğrulanır. Pelvik ağrı, dismenore, menoraji, pelvik basınç fibroidlerin en sık görülen semptomlarıdır. Asemptomatik miyomlar gözetimsiz takip edilebilir. Güncellenmiş kılavuzlar ayrıca asemptomatik fibroidlerin beklenen yönetimini de desteklemektedir. Müdahalenin zamanlaması ve tipi, hastaların yaşına, semptomların şiddetine, miyomların boyutuna ve yerine göre bireyselleştirilmelidir (4).

2. Miyomların Sınıflandırılması

Uterus fibroidleri veya leiomyom, miyometriyum adı verilen kasın iyi huylu tümörleridir. Dışı üreme hormonları (*östrojen ve progesteron*) için reseptörler ve östrojen üretimi ile ilgili diğer enzim reseptörleri (*aromatizasyon reseptörleri*) içerirler. Reseptörler miyom içinde bulunduğu, miyomun büyümesi bu hormonlar tarafından uyarılacaktır. Miyom gelişiminin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bir miyomdaki tüm hücreler aynıdır ve aynı kadındaki başka bir miyomdaki hücrelerden farklıdır (*monoklonal hücreler*). Miyomların sınıflandırılması uterus duvarındaki yerleşimlerine göre şöyledir (5):

- **Subserozal miyomlar** yüzeysel olarak uterus dış astarı olan seroza altında bulunur. Duvarın iç kısmına veya tamamen seroza altına büyüyebilirler ve miyometriyuma sadece ince bir köprü ile saplı hale gelebilirler.
- **Intramural miyomlar** en yaygın olanlardır. Rahim kasının orta tabakasında bulunurlar.
- **Submukozal miyomlar**, endometriyum adı verilen uterusun iç astarına yakın miyometriyumda büyürler. Subseröz miyomlar gibi saplı hale gelebilir ve uterus boşluğuna doğru çıkıntı yapabilirler.
- **Nadir görülen miyomlar** uterusun ligamentlerine yerleşik olanlardır. Genellikle üreterler, damarlar ve sinirler gibi diğer yapılara yakın olduklarından ve yalnızca deneyimli cerrahlar tarafından denenmeleri gerektiğinden, bu miyomların cerrahi olarak yönetilmesi zordur. Miyomların bu ayrımı, farklı semptomlara neden oldukları ve ameliyat sırasında farklı bir girişim gerektirecekleri için çok önemlidir.

3. Miyomların Gelişimine Etkili Risk Faktörleri

Sağlık sistemine ulaşımın kısıtlı olduğu ya da yeterli kaynağın olmadığı ortamlarda miyomların gerçek prevalansı ne yazık ki bilinmemektedir. Çoğu miyomun asemptomatik olması, ultrason ve koruyucu jinekolojik muayenelerin azalması nedeniyle bu konu ne yazık ki yeterince ilgi görmemektedir. İkincisi, bazı kadınlar semptomatik miyomlara sahip olabilir, ancak mali kaynakların ve sağlık hizmetlerinin sınırlı mevcudiyetinin bir sonucu olarak muayene için asla bir sağlık uzmanına ulaşmazlar. Üçüncüsü, sağlık sistemlerinin sınırlı kaynaklarıyla, miyomlar, kanser veya doğum sorunları gibi diğer durumlarla karşılaştırıldığında bir halk sağlığı sorunu olarak tanınmamaktadır (6).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Genel olarak, miyomlar kadar yaygın olan bir durum için risk faktörlerini belirlemek çok zordur çünkü iyi bir çalışma tasarımının sağlam kanıtlara sahip olması için çok sayıda katılımcıya ihtiyacımız olacaktır. Bununla birlikte, ABD'de çok çeşitli hastalıklar üzerinde yapılan bazı kohort çalışmaları (*katılımcı grupları, bir durum geliştirip geliştirmediklerini görmek için birkaç yıl izlendi*)uterin miyomları analiz etmiştir. Ultrason bazlı tarama çalışmalarından bazı risk faktörleri belirlenebilir (*kanıt düzeyi 2*)(7):

- Yaş
- Afrika soyları
- Erken menarş yaşı (*ilk adet*)
- Parite.

Bu risk faktörlerinin tümü, daha önce bahsedilen kadın üreme hormonlarına maruz kalma ve maruz kalma süresi ile ilgilidir. Bununla birlikte, oldukça yaygın olan aynı risk faktörlerine sahip bazı kadınların neden miyom geliştirdiğini ve diğerlerinin neden olmadığını ve neden bazı miyomların büyümeye başladığını ve diğerlerinin gelişmediğini açıklamıyorlar. Çevre ruh sağlığı kayıtlarından elde edilen gözlemsel araştırmalar (*kanıt düzeyi 3*) bazı ilginç yeni ilişkiler veya ilişki yokluğu bulmuştur (8):

- Sigara ve miyomlar arasında ilişki bulunamamıştır.
- 17 yaşından önce kullanılmadıkça doğum kontrol hapları ile miyomlar arasında ilişki yoktur.
- Depo-progestinler, miyomlar için azaltılmış bir risk taşır; hormon içeren veya içermeyen rahim içi cihazlar (RİA) da öyle.
- Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişki tutarsızdı; beyaz kadınlar için hiçbir ilişki bulunamadı, ancak Afro-Amerikan kadınlar için hafif ama önemli bir ilişki bulundu.
- Alkol ve kafein alımı miyom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

4. Klinik Bulgular

Uterus miyomları pelvik ağrıdan, kanamaya kadar değişebilen ve farklı patolojilerle karışan yaygın bir semptomatoloji içerir (9).

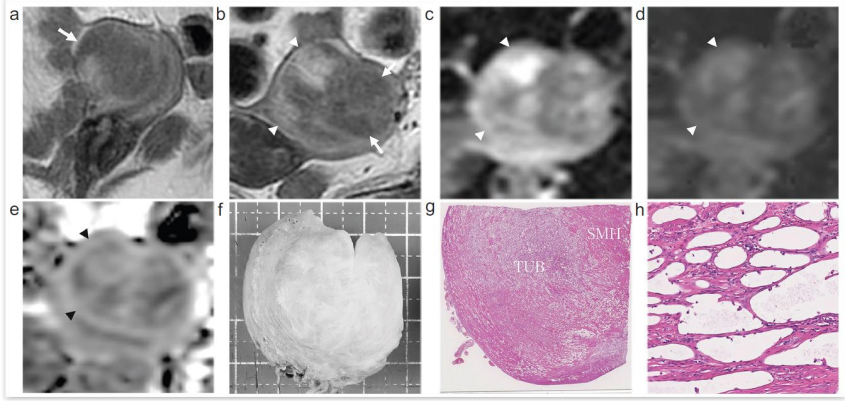
- **Boyut ve sayı olarak artış:** Menopozdan sonra hızla büyüyen bir rahim tümörünün miyom olması pek olası değildir. Bununla birlikte, son dönemde, yumurtlamanın olmadığı döngü sayısının artması ve vücuttaki yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle miyomlar büyüyebilir.
- Menoraji (*normal döngü içinde uzun süreli ve ağır kanama*).
- İnfertilite
- Sekonder dismenore (*yeni başlayan adet ağrısı*).
- Bağırsak ve mesaneden gelen basınç semptomları, örn. kabızlık, sıklık, kronik idrar yolu enfeksiyonları (İYE).
- Kronik pelvik ağrı, disparoni.
- Gebelikle ilişkili semptomlar: spontan düşük, tekrarlayan düşük, gebelikte karın ağrısı ve basınç belirtileri, erken membran rüptürü, distosi, doğum sonu kanama.

Daha az yaygın semptomlar şunları içerir (10):

- Submukozal, saplı miyomlar için: ağrı ve kanama ile birlikte servikal ostan çıkıntı.

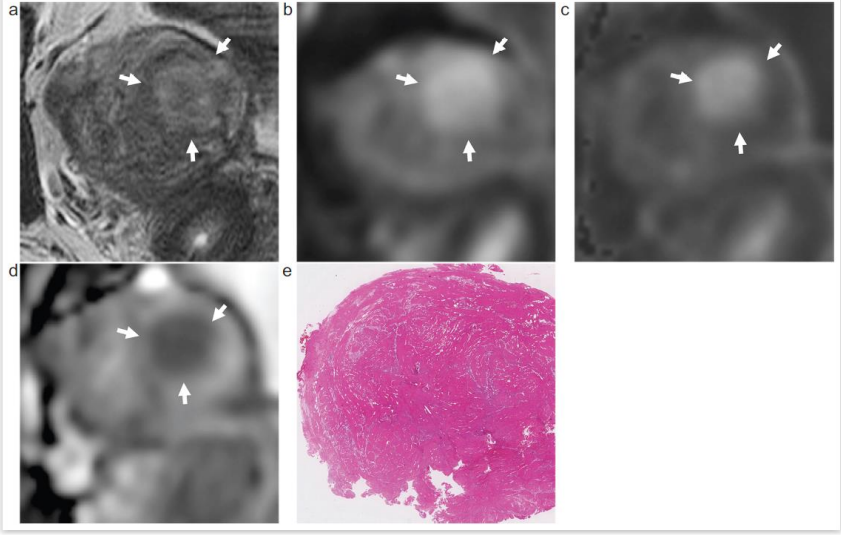
Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

- Subserozal, saplı miyomlar için: enfarktüsli torsiyon ve akut karın ağrısı ve uterustan ayrılma.
- Leiomyosarkomamalign değişim (yaklaşık %0.13–0.23).



Şekil 1: Uterinadenomatoid tümörü (lezyon 4) olan 54 yaşında bir kadın. (a) Sagittal T2 ağırlıklı görüntüde dış miyometriyum yerleşimli 36 mm boyutunda (ok) solid tümör görüldü. (b) Tümör, T2 ağırlıklı görüntüde iyi sınırlı miyom benzeri düşük yoğunluklu alanlardan (oklar) ve nispeten kötü sınırlı hafif yüksek yoğunluklu alanlardan (ok başları) oluşuyordu. (c) T2 ağırlıklı görüntüdeki yüksek yoğunluklu alanlar ayrıca DWI'da ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) yüksek yoğunluk (ok başları) gösterdi. (d) DWI'daki yüksek yoğunluklu alanlar, hesaplanan DWI'da ($b = 1500 \text{ s/mm}^2$) sinyal düşüşü (ok başları) gösterdi. (e) DWI'daki yüksek yoğunluklu alanlar, karşılık gelen ADC haritasında nispeten yüksek ADC değeri ($1,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (ok başları) gösterdi. (f) Rezekte edilen numune, kapsülsüz, katı, yuvarlak şekilli, nispeten kötü tanımlanmış bir kütle gösterdi. (g) Büyüteçle büyütme altında (hematoksilin ve eozin boyama) bir slayt görüntüsü kesiti, iki bileşenin rastgele karışımını gösterdi: değişen boyutlarda bol tübül alanları (TUB) ve düz kas hipertrofisi alanları (SMH). (h) TUB alanının yüksek oranda büyüütülmesi (hematoksilin ve eozin boyama), düz kas hücrelerinin fasikülleri arasında yer alan düz veya kübik tümör hücreleri tarafından sıralanan tübülleri gösterdi. ADC, görünen difüzyon katsayısı; DWI, difüzyon ağırlıklı görüntüleme; SMH, düz kas hipertrofisi; TUB, bol tübüller.

Hastalarda en sık şikâyetmenorajidir. Bu, büyük olasılıkla, bir submukozal fibroid boşluğa doğru şiştiğinde endometriyal astarın genişleyen yüzeyi nedeniyle. Ancak, diğer değişmiş büyüme faktörlerine işaret eden, artan sayıda küçük genişlemiş damarlar da bulunabilir. Menoraji şiddetli olabilir ve ilgili anemiye neden olabilir. Miyomların doğurganlığı ne ölçüde değiştirdiği net değildir ve halen tartışılmaktadır. Başka türlü açıklanamayan kısırlığı olan kadınlar, miyomektomiye sonra daha iyi üreme sonuçları gösterir. Büyük olasılıkla, boşluğa doğru şişen submukozal miyomlar, gerilmiş endometriyumdaki kan dolaşımını değiştirebilir, uterus boşluğunu bozabilir veya iç açıklıklarının yakınında bulunuyorlarsa tüpleri tkayabilir veya sperm taşınmasını engelleyebilir(11).



Şekil 2: Uterinadenomatoid tümörü (lezyon 8) olan 39 yaşında bir kadın. (a) T2 ağırlıklı görüntüde 25 mm boyutunda solid tümör görüldü. Tümör (oklar), miyom benzeri düşük yoğunluklu alanlardan ve nispeten belirsiz, hafif yüksek yoğunluklu alanlardan oluşuyordu. (b) Tümör DAG'de yüksek yoğunluk (oklar) gösterdi ($b = 800 \text{ s/mm}^2$). (c) Tümör ayrıca hesaplanan DAG'de ($b = 1500 \text{ s/mm}^2$) yüksek yoğunluk (oklar) gösterdi. (d) Tümör, karşılık gelen ADC haritasında nispeten düşük ADC değeri ($1,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (oklar) gösterdi. (e) Büyüteçle büyüme altında (hematoksilen ve eozin boyama) bir slayt görüntü kesiti, düz kas hipertrofisi ile karışmış daha az belirgin kistik dilatasyona sahip bol miktarda tübül gösterdi. ADC, görünen difüzyon katsayısı; DWI, difüzyon ağırlıklı görüntüleme.

Semptomların ne kadar süredir devam ettiğini değerlendirmek için kapsamlı bir öykü alınmalıdır. Sorulması gereken spesifik sorular şunlardır (12):

- Menarş yaşı (üreme ömrü boyunca östrojen ve progesterona daha uzun süre maruz kalma göstergesi olarak).
- Parite
- Düşük geçmişi, kısırlık, çocuk isteği.
- Gerçek şikayetler, semptomların süresi: özellikle kanama şekli, ağrı, dismenore ve basınç belirtilerini sorun.
- Miyomlarla ilişkili olabilecek önceki semptomların öyküsü.
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar.
- Önceden geçirilmiş cerrahi operasyonlar.
- Süresi ve düzenliliği olan son iki adet dönemi.
- Doğum kontrol haplarının önceki veya fiili kullanımı ve doğum kontrol haplarının türü.
- Ağırlık ve boy.

5. Gebelik ve İnfertilite

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda uterus miyomlarının yönetimi önemli bir çalışma konusudur. Gebelikte miyom prevalansı ultrason çalışmasının kalitesine, ırk ve yaş özelliklerine bağlı olarak değişir. Yakın tarihli bir ultrason araştırması, Afrikalı-Amerikalı kadınlarda prevalansın %18, beyaz kadınlarda %8 ve Hispantik kadınlarda %10 olduğunu bulmuştur. Çoğu ultrason çalışması, miyomların gebelik sırasında aynı boyutta kaldığını veya küçüldüğüne işaret etmiştir (13).

Miyomlu kadınların, özellikle de büyük olanların, yakın obstetrik takibe alınması gerekir. Geleneksel öğreti, semptomatik pedinküle miyomlar dışında miyomektominin yapılmaması gerektiği şeklindedir. Kontrolsüz kanama riskinin artması nedeniyle hamile kadınlarda yapılır. Bununla birlikte, bir dizi vaka serisi, sırasında gerçekleştirilen miyomektomiden sonra iyi sonuçlar bildirmektedir. Gebelik veya sezaryen sırasında, bu nedenle klinik olarak gereklilye bir seçenek olarak düşünülebilir (13).

6. Miyoma Uteri ve Malignite Riski

6.1 Leiomyosarkomlar

Klinik uygulamada, semptomatik veya asemptomatik kadınlarda sadece pelvik tümörlerin bulunması, hastalarda ve hekimlerde malignite endişesini artırabilir. Bununla birlikte, menopoz sonrası büyüme veya semptomların başlangıcı, malignite için daha yüksek bir şüphe taşımaktadır. Vaka serileri, leiomyosarkom insidansını %0.22 ila %0.49 olarak tahmin etmiştir, ancak 6. dekadındaki kadınlarda histerektomi örneklerinin %1'ine yükselebilir (14).

Leiomyosarkom miyom ameliyatı yaklaşık 400 kişiden 1'inde (%0.25) leiomyosarkom riski altındadır. Rutin rezektoskopik miyomektomi sırasında rastlantısal olarak uterin leiomyosarkomlarla karşılaşmış olsa da bunların insidansı histerektomi sonrasında bildirilenden (%0.13) daha düşük görünmektedir. Leiomyosarkomların leiomyomlardan mı yoksa bağımsız olarak mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Zorluk, leiomyomların ve leiomyosarkomların klinik olarak veya herhangi bir görüntüleme tekniği ile güvenilir bir şekilde ayırt edilememesi gerçeğinde yatmaktadır (15).

6.2 Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörleri

Morfolojik olarak, geleneksel olarak iyi tanımlanmış histolojik kriterler ve 2 uça, leiomyomlar ve leiomyosarkomlarda öngörülebilir klinik sonuçlara sahip bir uterus düz kas tümörleri spektrumu mevcuttur. Spektrum, maligniteye işaret edebilecek nükleer atipi, mitotik indeks ve zonal nekroz dahil olmak üzere 3 histolojik kriterin çeşitli kombinasyonlarını ve permütasyonlarını gösteren alışılmadık özelliklere sahip birkaç varyant içerir. Sıklıkla, bu varyantlar, malignitenin bazı özelliklerini sergiledikleri, ancak tam kriterleri karşılamadıkları ve bu nedenle açıkça yorumlanmadıkları ve iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılmadıkları için tanısal zorluklar yaratırlar. Ayrıca, bu değişkenlerin bazılarıyla ilişkili davranışsal ve klinik sonuçlar henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu belirsizlik, özellikle doğurganlıklarını korumak veya artırmak isteyen kadınlardan alınan miyomektomi örneklerinde tanı konulduğunda sıklıkla terapötik ikilemlere yol açar. Ayrıca bu hastalarda diğer maligniteler, rahim ağzı kanseri ve endometrial kanser gibi diğer uterin maligniteler mevcut olabilir. Bunlar uygun değerlendirme ve tarama ile ekarte edilmelidir (16).

7. Miyoma Uterinin Cerrahi Tedavisi

Uterus miyomlarını tedavi etmenin en radikal ve aynı zamanda en yaygın yöntemi histerektomidir. Laparotomi, laparoskopi veya vajina yoluyla yapılabilir. Cerrahi yaklaşım, ameliyatın türü ve kapsamı hastanın yaşına, lokalizasyonuna ve miyom tipine bağlıdır. Pelvis minörde ağrı veya rahatsızlığa neden olan miyomlu rahmin alınması hastanın fiziksel ve ruhsal yönden yaşam konforunu artırmaktadır. Diğer yandan, histerektominin cinsel yaşamın bozulmasına yol açabileceği; libidoyu düşüreceği, cinsel ilişki sayısını ve cinsel tatmini azaltabileceği de ifade edilmektedir (17).

Total abdominal histerektomi (TAH) uygulanan kadınların, supraservikal histerektomi (SSH) yapılan hastalara göre daha düşük cinsel tatmin beyan ettikleri görülmüştür. Miyomuteritedavisinde uygulanan histerektominin en büyük dezavantajı kalıcı doğurganlık kaybıdır. Miyomların doğurganlık çağındaki kadınların %3 – 10'unu etkilediği bildirilmektedir. Bu veriler ve sürekli ertelenen doğumlar ışığında koruyucu işlemler giderek daha popüler hale gelmektedir. Bu prosedürler şunları içerir: konservatif miyomektomi, uterin arter embolizasyonu veya uterin arterlerin laparoskopik diseksiyonu ve uygun yumurtalık bağı pıhtılaşması. Gebe kalmayı planlayan veya infertilite nedeniyle tedavi gören hastalarda semptomatik miyom tedavisinde etkili ve birçok yazara göre en iyi yöntem konservatif miyomektomidir. Amacı, semptomların eşzamanlı olarak hafifletilmesiyle birlikte kadınlarda miyomları çıkarmak ve üreme fonksiyonunu korumaktır (18).

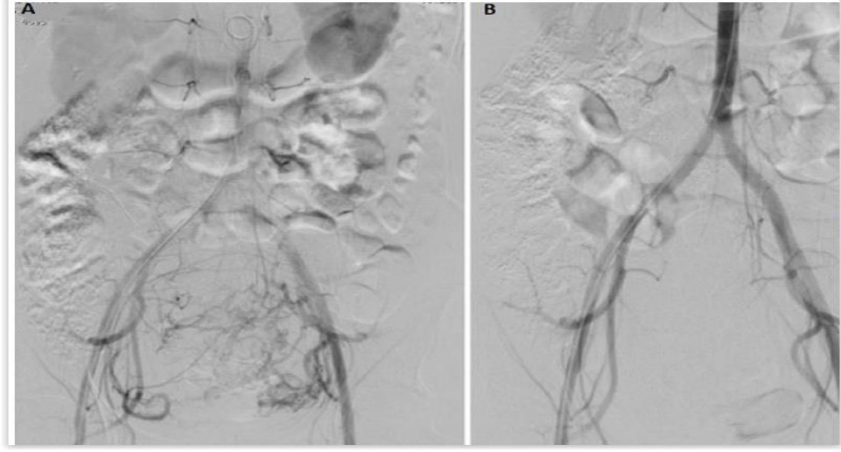
Konservatif miyomektomi endikasyonları şunlardır:

- *Semptomatik miyomlar (submukozal lezyonlar histerescopei yoluyla çıkarılır) ve*
- *Kısırlık (diğer yaygın nedenler dışlandıktan sonra).*

Intramural veya subseröz miyomlar laparoskopi veya laparotomi ile çıkarılabilir; yaklaşım lezyonların boyutuna ve lokalizasyonuna bağlıdır. Daha az invaziv bir prosedür olan laparoskopi, hastalara daha faydalı görünmektedir (*daha az postoperatif ağrı, daha kısa iyileşme süresi ve işlem sırasında daha az kan kaybı*). Bununla birlikte, yöntemlerin hiçbiri hamilelik sırasındaki komplikasyon sayısı açısından üstün değildir (19).

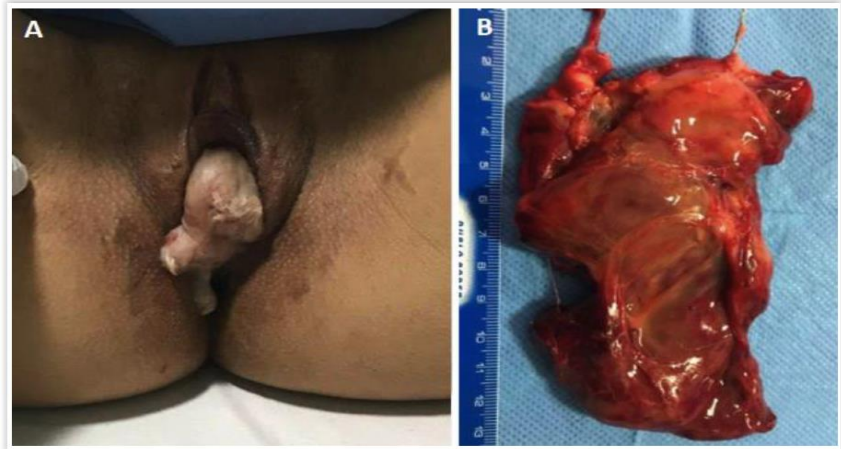
7.1 Miyoma Uterinin Minimal İnvaziv Tedavisi

Uterin arter embolizasyonu (UAE), semptomatik miyomların minimal invaziv tedavi yöntemlerinden biridir. Femoral arter yoluyla uterin arterlere bir kateter sokulmasından ve miyomları besleyen anormal damarları tıkayan bir embolik ajanın uygulanmasından oluşur. Tıbbi geçmiş ve görüntülemeye (USG, MRG) dayalı olarak prosedür için uygun hasta seçimi, UAE komplikasyonlarının klinik etkinliği ve önlenmesi için esastır. Uygun adaylar, başka hiçbir pelvik patolojisi olmayan intramural yerleşimli teşhis edilmiş semptomatik uterin fibroidleri olan kadınlardır. Gebelik planlayan kadınlara embolizasyon önerilmemektedir (20).



Şekil 3: A) uterus hipervaskülarizasyonunu gösteren embolizasyon öncesi anjiyografi; B) embolizasyondan sonra devaskülarize bir miyomu gösteren anjiyografi

Koziarz ve arkadaşlarının uterus arter embolizasyonu sonrası 8 kadını ve laparoskopik miyomektomi sonrası 5 kadını inceledikleri çalışmalarında UAE uygulanan hastalarda önemli ölçüde daha düşük sayıda ovarian folikülleri ve daha düşük düzeyde anti-Müllerian hormon gözlemlemişlerdir. Ayrıca, düşük yumurtalık rezervi olmayan UAE'den sonra kadınlarda doğurganlığın azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu prosedürün bir başka olumsuz yönü, post-embolizasyon sendromu olarak adlandırılabilir. Organizmanın fibroidiskemisine verdiği bir reaksiyondur ve şiddetli ağrı, mide bulantısı, kusma, hafifçe artan vücut ısısı ve bradikardi. Bu ilacın kullanımı ile tedavi edilen hastaların iatrojenik menopoza yol açabilen prematür over yetmezliği, gebe kalma ve gebeliği sürdürmede güçlükler gibi olası yan etkileri konusunda da bilgilendirilmelidir (21).



Şekil 5: A) vajına yoluyla eksterne edilen miyom; B) miyoma uteri

7.2 Cerrahi Uygulamalar

Miyomların ana tedavi yöntemi cerrahidir. Miyomlar, menopoz öncesi kadınlarda majör cerrahi için en sık endikasyonlardan birini temsil eder ve bir halk sağlığı sorunu oluşturur.

7.2.1 Histerektomi

Histerektomi kesin prosedürdür ve miyomlar histerektominin en yaygın nedenleridir. Diğer tedavilere yanıt vermeyen akut kanamalarda, doğurganlığı tamamlamış kadınlarda histerektomi tercih edilir. Histerektominin morbiditesi, subserozalmiyomlarda, saplı miyomlarda, submukozal miyomlarda faydalardan daha ağır basabilir. Bu olgularda tedavi için laparoskopi veya histeroskopi değerlendirilmiştir. Histerektominin morbiditesinden kaçınmak, tek semptomu kanama olan veya perimenopozal dönemde olan hastalarda da düşünülmelidir; bu kadınlar genellikle ya bir levonorgestrel salınımı ya da endometrial ablasyon ile etkili bir şekilde tedavi edilir (22).

7.2.2 Miyomektomi

Miyomektomi, doğurganlığını tamamlamamış ve rahmini korumak isteyen kadınlar için etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu işlemin dezavantajı miyomların tekrarlama riskidir. Klasik yaklaşım laparotomi olsa da laparoskopik ve robot yardımcı işlemler giderek yaygınlaşmaktadır. Histeroskopikmiyomektomi, submukozal miyomda uygun prosedürlerdir(23).

7.2.3 Endometrial Ablasyon

Histeroskopikmiyomektomi, çocuk doğurmayı tamamlamış kadınlarda tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Miyoliz (yani, doğrudan kurutmak veya kan akışını bozmak için tümörlere enerji vermek) çoğunlukla lazer veya bipolar iğnelerle gerçekleştirilir. Miyoliz ve endometriyal ablasyon ile kombinasyon tedavisi, inatçı kanaması olan hastalarda sonraki prosedürlere olan ihtiyacı azaltabilir. Miyoliz kolaydır, ancak onarım olmaksızın lokalize doku yıkımı, gebelik sırasında adezyon oluşumu veya rüptür olasılığını artırabilir (23).

7.2.4 Uterin Arter Tıkanıklığı

Deneyim sınırlı olmasına rağmen, uterin arter embolizasyonuna bir alternatif olarak laparoskopi veya vajinal olarak yerleştirilmiş bir klemp yoluyla uterin damarların oklüzyonu önerilmiştir (23).

7.3 Girişimsel Radyoloji

7.3.1 Uterin Arter Embolizasyonu:

Uterin arterleri tıkamak için embolik partiküller kullanan uterin arter embolizasyonunun (UAE), nispeten güvenli, etkili olduğu ve azalan fibroidde histerektomiye cerrahi olmayan bir alternatif olabileceği bildirilmiştir. Deneyimli bir girişimsel radyolog tarafından gerçekleştirilen UAEmiyomların yaklaşık yüzde 30 ila 46 oranında küçülmesine

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

neden olur. UAE'de hastanede kalış süresi kısalmış, ameliyattan sonra daha az ağrı olur ve ameliyat olanlara göre işe daha çabuk geri dönerler(24).

7.3.2 Manyetik rezonans kılavuzluğunda odaklanmış ultrason

Manyetik rezonans rehberliğinde odaklanmış ultrason, çocuk doğurmayı tamamlamış kadınlarda uterin leiomyomların tedavisinde ve medikal tedaviye yanıt vermeyen semptomatik miyomlu kadınlarda tedavi seçeneği için daha yeni bir seçenektir. Bu noninvaziv teknik, seçilen alanda lokalize yüksek sıcaklık üretir ve seçilen dokuyu pıhtılaştırır, deri ve dokuları zarar görmeden bırakır(24).

Bu sistem, histeroskop ile rezeke edilebilen, aşırı derecede kalsifiye olan veya müdahale eden barsak veya mesanenin tedavi ile hasar görebileceği leiomyomlar için endike değildir (24).

7.2 Miyoma Uterinin Farmakolojik Tedavisi

Miyomların iyileşmesiyle sonuçlanan optimal bir tıbbi tedavi yoktur. Medikal tedavi genellikle ameliyat öncesi geçici şekilde kullanılmaktadır. Medikal tedavi, bazı kadınlarda, özellikle kanamanın baskın veya tek semptom olduğu durumlarda, semptomlarda yeterli rahatlama sağlar. Kadınların çoğunluğu bir yıllık tedaviden sonra bir miktar iyileşme elde eder, ancak uzun vadeli başarısızlık oranları yüksektir. Yayınlanan çalışmalarda hastaların %60'ının 2 yıl içinde ameliyata girdiği gözlemlenmiştir (25).

7.2.1 Hormonal tedaviler

- **Östrojen-progestin kontraseptifleri:**Daha önce östrojen-progestin kontraseptiflerinin (ÖPK)miyomların büyümesinde bir risk faktörü olduğu düşünülüyordu. Ancak şimdilerde ÖPK kullanmanın miyom riskinde azalma ve semptomlarda azalma ile ilişkili olduğunu gözlemleyen çalışmaların birçok meta-analizi yayınlanmıştır. Terapötik çalışmalar, invaziv prosedürlere önce etkili olabileceğini düşündürmektedir. İlacın kanamayı azaltma mekanizması, endometrial atrofi oluşumu ile ilişkilidir (26).
- **Oral ve enjekte edilebilir progestojenler:**Progesteron endometriyal atrofiye neden olarak kanamayı azaltır. Bu ilaç grubu, hafif ila orta şiddette semptomları olan ve hızlı doğum kontrolü olan hastalarda değerlendirildi. Çalışmalar, bu ajanların leiomyom oluşumu riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gözlemiştir. Ani kanama, göğüslerde hassasiyet, kilo alımı, libido azalması ve depresyon bu tedavinin yan etkileridir ve tedaviyi azaltır (26).
- **Levonorgestrel rahim içi sistemi (LNG-IUS):**Levonorgestrel rahim içi sistemi(LNG-IUS) doğum kontrol aracı olarak tanıtılmıştır. LNG-IUS menorajide iyi bir azalma sağlayabilir, ancak uterin fibroidlerin boyutu üzerindeki etkisi hala tartışılmaktadır. Miyomlu ve miyomsuz iki grup kadında anormal uterin kanamayı iyileştirmede LNG-IUS'nin etkinliğini karşılaştıran prospektif bir çalışma, her iki grupta da kanama yoğunluğunda %86'lık bir azalma olduğunu göstermiştir. 4 yıl sonra her iki grupta da %99.5 oranında azalma ve miyomlu grupta da uterus hacminde azalma olmuştur. Başka bir çalışma, LNG-IUS kullanan kadınların %64'ünün çalışmanın 6 aylık dönemi içinde histerektomi geçirme planlarını iptal ettiğini bildirmiştir.Hastaya LNG-RİS'in genel

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

özellikleri ve yan etkileri (*oligomenoreamenore*) hakkında bilgi verilmelidir. Üretici, LNG-IUS kullanımının, rahim boşluğunu bozan miyomlar da dahil olmak üzere doğuştan veya edinilmiş rahim anomalilerinde kontrendike olduğunu belirtmektedir (26).

- **Gonadotropin salgılayan hormon agonistleri:**Gonadotropin salgılatıcı hormon (*GnRH*) agonistleri, rahim miyomu için en etkili medikal tedavi seçeneğidir. Bu moleküller, gonadal eksenin inhibisyonu nedeniyle bir hipöstrojenizm durumunu indükler ve sonuç olarak hipogonadizm olur. Başlangıçta gonadotropin sekresyonunu artırırlar.Alevlenme etkisi, ancak GnRH molekülü ile rekabet ettikten sonra GnRH reseptörlerinin aşağı regülasyonuna neden olurlar. Diğer bir önemli mekanizma, birkaç önemli aracının (*İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, epidermal büyüme faktörü*) azalmasıdır ve miyom büyümesinin dönüştürücü büyüme faktörü-beta).Çoğu kadın, bu tedaviye başladıktan sonraki üç ay içinde amenore, anemide iyileşme ve uterus boyutunda önemli bir azalma (yaklaşık yüzde 50) geliştirecektir. Preoperatif tedavi GnRH agonist kullanımı operasyon süresinin kısalmasına, kan kaybının ve hastanede kalış süresinin kısalmasına neden olur.GnRHa'nın dezavantajları arasında maliyet, menopoz semptomları (ateş basması, vajinal kuruluk, uyku bozukluğu) ve uzun süreli tedavi ile kemik demineralizasyonu sayılabilir. GnRHa, tedavinin kesilmesinden sonra miyomların hızlı geri tepme büyümesi nedeniyle, miyom hastalığı için uzun vadeli bağımsız tedaviler olarak kullanılamaz (26).
- **Gonadotropin salgılayan hormon antagonistleri:**GnRH antagonistinin klinik etkileri agonistlere benzer. Bu ajanların avantajı, GnRH agonist tedavisi ile gözlenen karakteristik ilk alevlenme olmadan klinik etkilerin hızlı başlamasıdır (26).

7.2.2 Progesteron reseptör modülatörleri

- **Ulipristal asetat:**Ulipristal asetat (*UA*), ovulasyonu inhibe eden bir progesteron reseptör modülatördür. Ağrı, kanama ve leiomyom boyutunda %17 ila %24 arasında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkilidir.UA ve GnRHa'yı karşılaştıran randomize bir çalışma, menorajinulipristal gruplarda daha hızlı çözüldüğünü gözlemledi. Ulipristal gruplarda uterus boyutundaki küçülme anlamlı olarak daha düşüktür (27).
- **Mifepriston:**Son zamanlarda, 3 aylık bir süre boyunca 5 mg ila 50 mg arasında değişen bir dozla uterus leiomyomları için potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmiştir. Günlük 5 mg ve 10 mg mifepriston uygulaması, her iki doz için de uterus hacminde 6 ay sonra %48 ve 1 yıl sonra %52 azalma göstermiştir.Mifepriston kullanan hastaların %70'inde amenore gelişmektedir. Yüksek doz kullanımının serum aminotransferazı yükselttiği bildirilmiştir. Ancak, düşük doz rejiminde çok nadirdir (27).

7.2.3 Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri:

- **Raloksifen:**Leiomyomların tedavisi için seçici östrojen reseptör modülatörlerinin etkinliği açık değildir. Raloksifenin postmenopozal kadınlarda uterus leiomyomlarının küçülmesini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, İtalya'dan raloksifenin uterus leiomyomları üzerindeki etkisini ele alan yakın tarihli bir rapor, 2 yıllık bir süre

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

boyunca raloksifen verilen premenopozal kadınlarda leiomyom boyutunun leiomyom boyutunda herhangi bir değişiklik göstermediğini göstermiştir (27).

7.2.4 Aromataz inhibitörleri:

Aromataz inhibitörleri, tedaviden sonraki 1 gün içinde hem yumurtalık hem de periferik östrojen üretimini önemli ölçüde bloke eder. Bir randomize klinik çalışma, aromataz inhibitörleri verilen kadınlarda semptomatik leiomyomlarda küçülme ve leiomyom semptomlarında azalma tanımlamıştır (27).

7.2.5 Non-steroidalantiinflatuvar ilaçlar:

Leiomyom ile ilişkili menorağinin etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar, miyomlu kadınlarda kan kaybını azaltmıyor gibi görünmektedir, ancak dismenoreyi azaltarak etki gösterirler (27).

7.2.6 Androjenik Ajanlar:

- **Danazol ve gestrinon:** Androjenik steroidler leiomyom semptomlarının tedavisinde etkilidir. Danazol, miyomların neden olduğu aneminin menorağı ile ilişkili olduğu doğrudur, ancak miyom uterus hacmini azaltmaz. Yan etkiler (*kilo alma, kas krampları, meme boyutunda küçülme, akne, hirsutizm, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi*) sıklıkla görülür ve tedaviyi kısıtlayıcı niteliktedir (26).

8. Sonuç

Günümüzde etkili miyom tedavisi için en konservatif yaklaşımdan en invaziv yaklaşıma kadar aşağıdaki seçenekler mevcuttur: oral kontraseptif haplar veya levonorgestrel salan RIA'lar ile semptomatik tedavi, ulipristal asetat tedavisi, HIFU, miyom embolizasyonu, cerrahi miyomektomi (*laparoskopik histeroskopikve açık histerektomi*). Farklı faktörler hastanın seçimini etkileyecektir: kişisel tercih, yaş, çocuk doğurma ve gelecekteki doğurganlık isteğı, bireysel semptomlar ve farklı tedavi yaklaşımlarının yerel tıbbi mevcudiyeti. Oldukça heterojen klinik durumlar nedeniyle, prospektif randomize araştırmalar nadiren bireysel hasta-hekim kararını yansıtır. Bu noktada üstün bir tedavi tanımlanamaz. Bununla birlikte, bu derlemede yer alan tüm tedavi seçeneklerinin güvenlikleri ve etkinlikleri kanıtlanmıştır ve uygunluklarına bağılı olarak hasta ile tartışılmalıdır.

Kaynakça

1. Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, et al. Diagnosisandmanagement of uterinefibroids: currenttrendsandfuturestrategies. J Basic ClinPhysiolPharmacol. 2023 Mar 30;34(3):291-310. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0219. PMID: 36989026.
2. Fasciani A, Turtulici G, Pedullà A, et al. UterineMyomaPosition-basedRadiofrequencyAblation (UMP-b RFA): 36 monthsfollow-upclinicaloutcomes. Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2023 Feb;281:23-28. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.12.006. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36527825.
3. Palheta MS, Medeiros FDC, Severiano ARG. Reporting of uterinefibroids on ultrasound examinations: an illustratedreporttemplatefocused on surgicalplanning. RadiolBras. 2023 Mar-Apr;56(2):86-94. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0048. PMID: 37168038; PMCID: PMC10165971.

4. Mounien D, Martel C, Faller E. La myolyse par radiofréquencecélioscopiqueguidée par échographie [Laparoscopic ultrasound-guidedradiofrequencyablation of uterinefibroids]. *GynecolObstet Fertil Senol.* 2023 Jul-Aug;51(7-8):384-386. French. doi: 10.1016/j.gofs.2023.04.008. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37276921.
5. Lin M, He J, Lyu G, Li Z, Li X, Qiu S, Chen S, Zhang T, Wang J, Li S. Combinedtransabdominalandtransvaginal ultrasound-guidedpercutaneousmicrowaveablation of uterinemyomas: an effectivemonitoringtechnique. *Int J Hyperthermia.* 2023;40(1):2154576. doi: 10.1080/02656736.2022.2154576. PMID: 36535945.
6. Redondo-Sendino Á, Arvelo-Senior HG, Jenkins-Sánchez CP, et al. Un miomauterinomuy sintomático [A verysymptomaticuterinemyoma]. *Semergen.* 2022 Nov-Dec;48(8):101833. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2022.101833. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36122539.
7. Takasaki K, Henmi H, Ikeda U, et al. Intrauterineadhesionafterhysteroscopicmyomectomy of submucousmyomas. *J ObstetGynaecolRes.* 2023 Feb;49(2):675-681. doi: 10.1111/jog.15499. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36404131.
8. Lin E, Sendukas E, Kho KA. PostoperativeUterineNecrosisandPeritonitisFollowingLaparoscopicRadiofrequencyMyomaAblation. *J Minim InvasiveGynecol.* 2022 Oct;29(10):1123-1124. doi: 10.1016/j.jmig.2022.06.006. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35691549.
9. Takeuchi M, Matsuzaki K, Bando Y, et al. MR ImagingFindings of UterineAdenomatoidTumors. *MagnResonMedSci.* 2023 Jan 24. doi: 10.2463/mrms.mp.2022-0067. Epubahead of print. PMID: 36697028.
10. Bhagavath B. Thecurrentandfuturestate of surgery in reproductiveendocrinology. *CurrOpinObstetGynecol.* 2022 Aug 1;34(4):164-171. doi: 10.1097/GCO.0000000000000797. PMID: 35895956.
11. Güven CM, Uysal D, Kolsuz Z, et al. Surgicaloutcomes of intraabdominal versusvaginalapproachforuterinemanipulationduring total laparoscopic hysterectomy. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jun 2;102(22):e33927. doi: 10.1097/MD.00000000000033927. PMID: 37266642; PMCID: PMC10238037.
12. Ge CY, Wei W, Guan LJ. The "Hand as Foot" teachingmethod in embolization of theuterinemyoma. *Asian J Surg.* 2022 Oct;45(10):2102-2103. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.04.118. Epub 2022 May 20. PMID: 35599127.
13. Sallée C, Marguerite F, Marquet P, et al. UterineFactorInfertility, a SystematicReview. *J ClinMed.* 2022 Aug 21;11(16):4907. doi: 10.3390/jcm11164907. PMID: 36013146; PMCID: PMC9410422.
14. Bazybek N, Wei Y, Ma G. Advances in encapsulating gonadotropin-releasinghormoneagonistsforcontrolledrelease: a review. *J Microencapsul.* 2022 Aug;39(5):452-466. doi: 10.1080/02652048.2022.2100934. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35876729.
15. Kriplani I, Kriplani A, Sharma S, Sodhi M, et al. Laparoscopic Management of DisseminatedPeritonealLeiomyomatosis. *J Minim InvasiveGynecol.* 2023 Jun;30(6):443-444. doi: 10.1016/j.jmig.2023.03.006. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36934877.
16. Yorita K, Nakagawa T, Hirano K, Nakatani K. Schwannoma-likeuterineleiomyomawithfever of unknownoriginandsurgicalmanagement in a middle-agedwoman: A casereport. *Radiol Case Rep.* 2023 Feb 27;18(5):1691-1694. doi: 10.1016/j.radcr.2023.01.094. PMID: 36895891; PMCID: PMC9989318.

17. Bailleul A, Azaïs H, Koual M, et al. Comment je fais... uneembolisationdesartèresutérinespour le traitement de myomesutérinssymptomatiques [How I do... uterinearteryembolizationforthetreatment of a symptomaticuterinemiyoma]. *GynecolObstet Fertil Senol.* 2022 Sep;50(9):638-642. French. doi: 10.1016/j.gofs.2022.04.004. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470128.
18. Zhu H, Lai X, Wu J, Guan C, et al. Meta-Study of theClinicalEffect of ConservativeTreatment in UterineFibroids. *J Oncol.* 2022 Jul 31;2022:6114287. doi: 10.1155/2022/6114287. PMID: 35957805; PMCID: PMC9357685.
19. Chang OH, Tewari S, Yao M, et al. WhoPlaces High Value on the Uterus? A Cross-sectionalSurveyStudyEvaluatingPredictorsforUterinePreservation. *J Minim InvasiveGynecol.* 2023 Feb;30(2):131-136. doi: 10.1016/j.jmig.2022.10.012. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36332820.
20. Zhao C, Lu ST, Wang Y, et al. Hysteroscopicmanagement of a "hernia-like" uterinemiyomawithintheuterinecavity. *Fertil Steril.* 2022 Dec;118(6):1199-1200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.857. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36307291.
21. Koziaz A, Patel NR, Kennedy SA, Kachura JR, Jaber A, Rajan DK, Mafeld SC. UterineArteryEmbolizationforPedunculatedSubserosalFibroids: A SystematicReviewand Meta-Analysis. *J VascIntervRadiol.* 2022 Sep;33(9):1025-1031.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2021.12.035. Epub 2022 May 21. PMID: 35605818.
22. Ishidera Y, Furugori M, Hirata G, et al. Total LaparoscopicHysterectomyfor Anterior CervicalMyoma: PossibleSignificance of PresurgicalAssessmentbyMagneticResonanceImaging. *Gynecol Minim InvasiveTher.* 2021 Jan 30;10(1):61-64. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_104_19. PMID: 33747778; PMCID: PMC7968599.
23. Jan H, Ghai V. UreterolysisforLaparoscopicHysterectomy. *J Minim InvasiveGynecol.* 2019 Mar-Apr;26(3):401. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.023. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908340.
24. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, Cheed V, Wu O, Sirkeci F, Daniels JP, McPherson K; FEMME Collaborative Group. Uterine-ArteryEmbolizationorMyomectomyforUterineFibroids. *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):440-451. doi: 10.1056/NEJMoa1914735. PMID: 32726530.
25. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-ReleasingHormone Antagonist RelugolixComparedWithLeuprorelinInjectionsforUterineLeiomyomas: A RandomizedControlled Trial. *ObstetGynecol.* 2019 Mar;133(3):423-433. doi: 10.1097/AOG.0000000000003141. PMID: 30741797.
26. Chabbert-Buffet N, Kolanska K, Daraï E, et al. Selectiveprogesteronereceptormodulators: currentapplicationsandperspectives. *Climacteric.* 2018 Aug;21(4):375-379. doi: 10.1080/13697137.2017.1386650. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29338440.
27. Angioni S, D'Alterio MN, Daniilidis A. Highlights on MedicalTreatment of UterineFibroids. *CurrPharmDes.* 2021;27(36):3821-3832. doi: 10.2174/1381612826666210101152820. PMID: 33388011.

BÖLÜM 2

EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

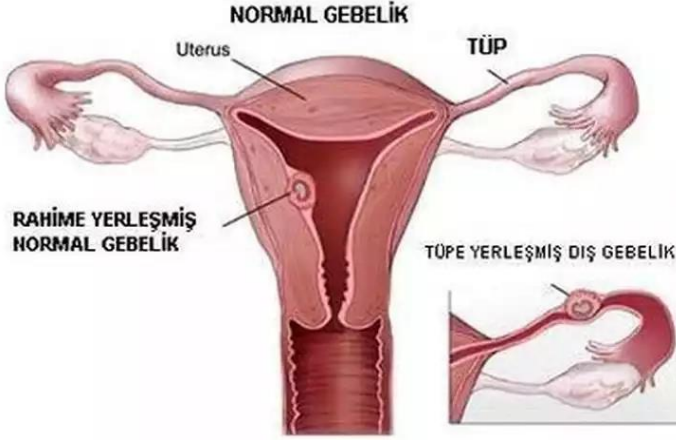
Erkan MAVİGÖK

ÖZEL ADN International Hastanesi, Gaziantep

ORCID ID: 0009-0000-0867-1106

1. Giriş

Dış gebelik veya eksis olarak da bilinen ektopik gebelik (EP), gelişmekte olan bir blastokistin uterusun endometriyal boşluğunun dışına implantasyonu anlamına gelir [1]. Ektopik gebeliklerin sıklığının, doğrulanmış 1000 gebelikte yaklaşık 20 olduğu tahmin edilmektedir [2]. Risk faktörleri şunlardır: multiparite, geçirilmiş EP epizodu, konsepsiyon öncesi kullanılan intrauterin araç (RİA), abdominal cerrahiler ve suni üreme tekniklerinin kullanımı [3,4]. EP'lerin toplam %90'ı fallop tüpünde bulunur; geri kalan %10 ise karın boşluğunda, servikste, yumurtalıkta, fallop tüpünün interstisyel kısmında, geniş bağda, uterin korneada veya sezaryen skarında oluşabilir [4]. EP için etkili tek bir tedavi yoktur; uygun yönetim, bulunduğu yere ve hastanın durumuna bağlıdır. Bu patolojide kullanılan terapötik yöntemler arasında hem farmakoterapi hem de çok çeşitli cerrahi teknikler yer alır [5]. Belirli sayıda ES spontan reabsorpsiyona uğradığından, ilerlemenin bir yolu beklenti yönetimidir: hastanın insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeylerinin izlenmesiyle gözlemlenmesi. Tek veya çok dozlu metotreksat (MTX) uygulamasını içeren farmakolojik yönetimin kullanım endikasyonları, EP'nin atipik lokalizasyonu ve cerrahi tedavi için kontrendikasyonlardır [5]. Çoklu doz protokolü daha fazla etkinlikle ilişkilendirilmesine rağmen, aynı zamanda daha fazla yan etkiye neden olur [6]. Hasta MTX tedavisi için uygun değilse, farmakoloji etkisiz kalırsa veya fallop tüpünün rüptürü gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişirse cerrahi tedavi gerekir [7]. Heterotopik gebelik durumunda da embriyolardan birinin ektopik olarak implante edildiği ve diğerinin uterus boşluğuna yerleştirildiği bir yöntemdir. EP, hem ilk trimesterde anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olduğundan [8] hem de MTX ve cerrahi tedavinin birçok yan etkisi olduğundan, yeni bir tedaviye ihtiyaç vardır.



Şekil 1: Normal gebelik ve ektopik gebelik illüstrasyonu (anonim resim)

2. Farmakoterapi

2.1. Metotreksat (MTX)

Ektopik gebeliğin farmakolojik tedavisi esas olarak metotreksat uygulamasına dayanmaktadır [5]. Etkisi, hücre döngüsünün çeşitli aşamalarında DNA sentezini inhibe etmeye ve sonuç olarak trofoblast hücreleri de dahil olmak üzere hızla bölünen hücrelerin ölümüne dayanır. Bu mekanizma ektopik gebeliğin tedavisinde metotreksatın kullanılmasına yol açmıştır [9,10]. Metotreksatın ektopik gebelik tedavisindeki etkinliği kullanılan tedavi rejiminin tipine bağlı olarak yaklaşık %70-90'a ulaşsa da metotreksatın kullanımı hem hastanın genel durumu hem de ektopik gebeliğin karakteristik özellikleri açısından özel koşullar gerektirmektedir.

Hastanın metotreksat tedavisi için uygun olmasında, ne hemodinamik başarısızlığı gösteren semptomlar ne de fallop tüpü yırtılmasına eşlik eden bir dizi başka semptom mevcut olamaz [11-13]. Ayrıca, klinik olarak anlamlı karaciğer veya böbrek hastalıkları, kemik iliği diskrazileri, immün yetmezlik, peptik ülser hastalığı, emzirme ve birlikte var olan intrauterin gebelik, advers reaksiyon geliştirme riskinin artması nedeniyle hastalara metotreksat verilmesini engeller [12,13]. Metotreksat tedavisi sonucunun etkinliğini ve güvenliğini artırmak için, serum metotreksat tedavisi, tek doz uygulamaya göre daha yüksek yan etki insidansı ile ilişkilidir [19].

Metotreksatın geniş bir hasta grubunda kullanımının kısıtlı olması ve ciddi yan etkileri nedeniyle ektopik gebelik farmakoterapisinde hCG düzeyi 1500 IU/L'nin altında, fetal kalp atım hızı ise diğer yarışmalı yöntemlerin araştırılması gerekmektedir. Fetal gelişim saptanamaz

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

olmalı ve gebelik folikülünün boyutu 35 mm'yi geçmemelidir [13]. Diğer çalışmalar da hCG değerlerinin 4000 IU/L'nin altında olduğu MTX tedavisinde başarıyı göstermektedir [14,15].

Ayrıca, normal sınırın üzerindeki artışın yanı sıra normal aralığın üzerindeki ilk hCG düzeyinin metotreksat tedavisinin tehlikeli bir komplikasyonu, yani fallop tüpü rüptürü riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, hCG düzeyi düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bu komplikasyon, metotreksat ile tedavi edilen ektopik gebeliği olan kadınların %7 ila 14'ünde görülür. Bu nedenle, hastanın durumunun izlenememesi metotreksat tedavisine başka bir kontrendikasyon oluşturur ve hastanın izlenmesi mümkün olmadığında bu tür bir tedavi uygulanmamalıdır [13,16,17]. Metotreksat nispeten güvenli bir madde olmasına rağmen, uygulanması bulantı, mide rahatsızlığı, ishal, stomatit, ateş, baş ağrısı, yorgunluk, hepatotoksisite ve miyelosupresyon gibi çok sayıda yan etki ile ilişkili olabilir [10,18]. Yan etkiler genellikle tedavi edilen kadınların yaklaşık %37'sini etkiler. Ek olarak, raporlar çoklu doz metotreksat tedavisinin tek doz uygulamadan daha yüksek yan etki insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir [19].

Metotreksatın geniş bir hasta grubunda kullanımının kısıtlı olması ve ciddi yan etkileri nedeniyle ektopik gebeliğin farmakoterapisinde diğer yöntemlerin araştırılması gerekmektedir.



Şekil 2: Ektopik gebelik ultrason görüntüsü

2.2 Aromataz İnhibitörleri – Letrozole

Aromataz inhibitörlerinin (AI'ler) etkisi, androstenedion ve testosteronun estrona ve östradiole dönüşümünün inhibisyonuna dayanır; ayrıca östrojen üretiminin baskılanması gözlenir [20]. AI'lerin EP tedavisinde kullanılması fikri, östrojenlerin implantasyon ve embriyonik gelişim sürecindeki yadsınamaz rolüyle ayrılmaz bir şekilde ilişkilidir [21].

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Ayrıca, bazı kanıtlar, aromataz enzimlerinin inhibisyonunun erken gebeliğin sürdürülmesinde yetersiz progesteron etkisine yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle yazarlar, östrojen üretimindeki azalmanın progesteron reseptörlerinin sayısında azalmaya yol açabileceğini belirtmişlerdir [22].

Allerin gebelik üzerindeki etkisi, embriyonun erken gelişiminin bozulduğu [23] ve gebeliğin sürdürülmesinin mümkün olmadığı [24] hayvan modellerinde gözlemlendi. 555 kadın üzerinde yapılan bir meta-analiz de dahil olmak üzere birçok çalışma, kürtaj tedavisinde misoprostol ile kombinasyon halinde uygulanan Allerin yüksek etkinliğini göstermiştir [25]. Kochhar ve ark. 28 yaşındaki bir kadının iki sezaryen sonrası vakasını tanımladı. Gebeliğin 11. haftasında hCG 1525.51 mIU/mL bulundu, kadın düzensiz vajinal kanama, 3 haftadır devam eden donuk ağrı ve baş dönmesi bildirdi. Kronik (trofoblastik dokunun bağlanma yerinin tahrip olduğu, kanamaya ve hematosel oluşumuna yol açan tubal gebelik şekli [26]) EP tanısı ultrason muayenesi ile doğrulandı. Hasta 4 gün 7.5 mg/gün, ardından 3 gün 5 mg/gün 2.5 mg tablet olmak üzere letrozol ile tedavi edildi. Tedavi etkinliği hCG ölçümleri ve transvajinal ultrason (TVS) ile belirlendi. hCG düzeyi tedaviye başlamadan önce ölçülmüş, tedavi ilerledikçe 4 ve 7 gün sonra ölçüldüğünde düzeyler düşmüştür. TVS, serbest sıvı olmadığını, rüptür kütlesi olmadığını kanıtladı ve boyutu küçüldü [27].

Mitwally ve arkadaşları letrozolün MTX'e kıyasla EP üzerindeki etkisini değerlendiren randomize olmayan bir çalışma yürütmüştür. Çalışma, tubal ektopik gebeliği (tEP) olan 42 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Kadınlar 14'er kişilik üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu salpinjektomi ile tedavi edildi; diğer iki grup ise ayrı ayrı MTX ve letrozol ile tedavi edildi. MTX grubuna 50 mg/m²'lik bir intramüsküler MTX enjeksiyonu yapılırken, letrozol grubuna 10 gün boyunca her gün 2.5 mg'lık iki tablet halinde 5 mg letrozol verildi. hCG düzeyi, tedavinin birinci günü ve tedaviden sonraki dördüncü, yedinci ve ondördüncü günlerde olmak üzere dört kez ölçüldü. Ek olarak, MTX veya letrozolün olası olumsuz etkisini belirlemek için hemoglobin ve trombosit düzeyi, böbrek fonksiyonu, karaciğer enzimleri ve antimitotik hormon (AMH) ölçüldü. Her iki çalışma grubundaki hastaların %86'sında EP tamamen sonlandırıldı. Tedaviye başlandığı gün iki grup arasında hCG düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken, letrozol ile tedavi edilen kadınlarda hCG düzeyleri MTX'e göre daha hızlı düşmeye başlamıştır. Yazarlar, MTX grubunda hemoglobin ve trombosit düzeylerinde azalma ve karaciğer enzim düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Letrozol, MTX'e kıyasla çalışmada belirlenen parametreleri etkilemedi. Letrozol ayrıca tedaviden 3 ay sonra AMH düzeylerini etkilemezken, MTX bunu azalttı, ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi [22,28].

2022'de El-Sayed tubal ektopik gebelik tanısı konan ortalama yaşı 28 olan 50 kadın üzerinde randomize olmayan bir çalışmanın sonuçlarını yayınladı. Hastalar 10 gün süreyle günde iki kez letrozol (2.5 mg) ve MTX 1 mg/kg olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaların sonuçları, her iki tedavinin de %86'lık başarı oranlarıyla eşit derecede etkili olduğunu ve letrozol ile tedavi edilen kadınlarda hCG düzeylerinin daha hızlı düştüğünü göstermektedir [29].

2.3 Gefitinib

Gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz alanının bir inhibitörüdür ve sonuç olarak reseptör kontrollü büyüme yollarını bloke eder [30]. Şu anda, bu ilaç küçük hücreli dışı akciğer kanserini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [31].

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Gefitinib'in EP tedavisinde olası kullanımına ilişkin ilk raporlar, 2013 yılında Nilsson ve ark. bu maddeyi kullanarak klinik öncesi bir çalışma yürütmüştür [32]. EP'yi tedavi etmek için gefitinib kullanma girişimi, EGFR'nin diğer malign olmayan dokulara kıyasla plasental dokuda yüksek ekspresyonu ile ilgili önceki raporlar ve plasental hücre büyümesinin EGFR aracılı yollara bağımlılığı [33,34] tarafından motive edilmiştir. Yukarıda belirtilen bir çalışmanın sonuçları, plasental hücrelerin in vitro büyümesinin, bu maddelerin ayrı ayrı uygulanmasına kıyasla gefitinib ve MTX'in kombinasyon tedavisi tarafından en etkili şekilde inhibe edildiğini göstermiştir. Ayrıca, bu iki maddenin etkili bir kombinasyonunu düşündüren benzer gözlemler, hayvan modellerinde gösterilmiştir. Dolayısıyla, gefitinib ve MTX'in implante insan plasental hücre ksenogreftleri ile birlikte immün yetmezlikli farelerde kullanımını, bu ajanların ayrı kullanımına kıyasla ksenogreft hacminde daha büyük bir azalma ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, immün kompetan farelerde, kombine tedavinin uygulanması, tek başına metotreksat ve gefitinibe göre yaklaşık iki kat daha sık fetal rezorpsiyonla sonuçlanmıştır [32].

Bu prelinik çalışmanın ümit verici sonuçları, EP'li kadınlarda gefitinib ve MTX'in kombine tedavisinin etkinliğini değerlendiren birkaç çalışmaya yol açtı. Bu çalışmaların tümü, EP tedavisinde bu tür bir tedavinin kullanımının etkinliğini doğrulamıştır. İlk klinik çalışmada, Skubisz ve arkadaşları_hCG ön tedavi aralığı 1000 ve 3000 IU/L arasında olan EP'li on iki kadında kombinasyon tedavisini analiz etti. MTX tedavisinin gefitinib ile tamamlanmasının hCG seviyelerinde daha büyük bir azalma ile sonuçlandığını gözlemlədiler. Ayrıca, bu tür bir kombine tedavinin, tek başına MTX ile tedavi edilen kontrol grubundaki kadınlarla karşılaştırıldığında EP'nin çözülmesini ortalama 11 gün ilerlettiği kanıtlanmıştır.

Daha da önemlisi, kombinasyon tedavisi bu tedaviyi alan on iki hastanın onunda etkiliydi, bu da %85'inde başarılı olduğu anlamına geliyor. Ek olarak, gefitinib ile tedavi edilen hastalarda hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiştir [35]. 28 hastadan oluşan daha büyük bir grupta yürütülen başka bir klinik çalışma, kombine tedavinin etkinliği ile ilgili aynı sonuçları sundu. Kombinasyon tedavisinin karşılaştırılabilir bir yüzdesinin (%86) etkili olduğunu fark ettiler [36]. Daha önce belirtilen çalışmaya benzer şekilde [35], gefitinib uygulamasına bağlı ciddi yan etkiler gözlenmedi. Önceki raporun aksine, tedavi öncesi serum _hCG değerleri 1000 ila 10.000 IU/L arasında değişiyordu. Yüksek hCG seviyeleri grubundaki yüksek etkinlik, bu yöntemin daha yüksek hCG seviyeleri ile karakterize ektopik gebeliklerde kullanılabileceğini düşündürmektedir [36].

Fallop tüpünün dışında bulunan EP'ler, önemli bir terapötik zorluğu temsil eder [37]. Ekstra tubal EP'li kadınları içeren bir vaka serisi de yayımlandı. Analize dahil edilen sekiz kadından beşinde interstisyel EP vardı ve üç kadının gebeliklerinde sezaryen skarı yerleşmişti. MTX ve gefitinib kombinasyonunun yukarıdaki vakalardaki etkili olduğu kanıtlanmıştır. Önceki raporlara benzer şekilde, hiçbir ciddi yan etki kaydedilmemiştir [38].

Son zamanlarda, gefitinib ve metotreksatı içeren kombine tedavinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmanın bir protokolü geliştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları EP tedavisi için gefitinibin olası kullanımını destekleyebilir. Şu anda, bu sonuçlar, bu yöntemin günlük klinik uygulamasında çok önemli görünmektedir, çünkü dahil edilen hasta sayısı önceki klinik çalışmalara göre önemli ölçüde daha fazladır (328 hasta) [39].

Analiz edilen çalışmalara dayanarak, MTX ile kombinasyon halinde gefitinib'in bir EP'nin çözülmesini hızlandırdığı ve potansiyel cerrahi riskini azalttığı sonucuna varılabilir.

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Bununla birlikte, bu tedavinin genel değerlendirmesi, yukarıda belirtilen çalışmaların bazı sınırlamalarını oluşturmaktadır. İlk olarak, hepsi nispeten az sayıda hasta üzerinde gerçekleştirildi. Ayrıca raporlar, akciğer kanseri tedavisinde gefitinib kullanımının hepatotoksisite ve interstisyel akciğer hastalığı dahil olmak üzere bazı ciddi yan etkilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. En ciddi olan ikincisinin ortaya çıkma riski, akciğer patolojilerinin veya Japon soyunun bir arada bulunmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir [40,41]. Böyle bir ilişki nedeniyle, risk gruplarının bu çalışmalardan çıkarılmasına karar verildi [35,36,39]. Bu nedenle, gelecekte, hastaların dışlanma kriterlerini oluşturmak için ciddi yan etkilerin ortaya çıkma riskini dikkate almak önemlidir.

3. Lokal Uygulanan Maddeler

3.1 Mutlak Etanol

EP'nin tedavisinde mutlak etanol (AE) enjeksiyonunun etkisi, dehidratasyon mekanizmasında gebelik kesesini çevreleyen koryon dokusunun hızlı bir şekilde yıkılmasına dayanmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin (ART) bir sonucu olarak böyle bir durum yaşayan 69 hastadan oluşan bir grup üzerinde EP tedavisinde AE kullanımı ile bir ilk klinik çalışma yürütülmüştür. Tedaviye yanıtın hızlı başlaması bu tedavinin en büyük gücü olarak sıralanmıştır. Bu çalışmada bu yöntemin etkinliği %87'ye ulaşmıştır [42]. Osada ve ark. Ayrıca, fetal kalp atışı olan EP'lerde AE enjeksiyonunun toplam etkinliğini gösterdiler [43].

2022'den yeni bir rapor, yardımcı üreme teknolojisi yoluyla servikal EP geliştiren iki hastayı sunuyor. Hastalar, transvajinal ultrason kılavuzluğunda lokal mutlak etanol enjeksiyonları kullanılarak tedavi edildi. Her iki durumda da tedavi başarılı ve olaysız geçti. Yazarlar, lokal AE enjeksiyonlarının MTX tedavisinin veya uterin arter embolizasyonunun komplikasyonlarını önleyebileceğini ve doğurganlığın korunmasını isteyen hastalar için bir seçenek olabileceğini vurgulamaktadır [44]. Görünüme göre bu yöntem heterotopik gebeliklerin tedavisinde de tatmin edici bir etkiye sahip olabilir. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, beş heterotopik gebelikten dördünde rezolüsyon elde edildi, ancak gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle, bu tedavi daha ileri çalışmalar bulunana kadar umut verici olarak kabul edilemez [45].

Lu ve diğerleri, Kakinuma ve diğerleri ve Osada ve diğerleri, sezaryen doğum skar gebeliğinin (CSSP) tedavisinde AE enjeksiyonlarının etkinliğini bildirdiler. CSSP yönetiminin zorluklarını dikkate alarak, yeni terapötik seçenekler aramak önemlidir [46-48]. Şimdiye kadar, EP tedavisinde AE enjeksiyonu ve cerrahi yöntemlerin kullanımını karşılaştıran yalnızca bir çalışma yayınlandı. Yazarlar, lokal bir AE enjeksiyonunun kullanılmasının, muhtemelen tedavinin daha az invaziv olması nedeniyle, hastaların gelecekteki fertiliteleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlediler. Bununla birlikte, cerrahi tedavi genel olarak daha yüksek etkinlik ve daha kısa hastanede kalış süresi ile karakterize edilmiştir [49].

AE enjeksiyonunun kullanımını tartışan hemen hemen tüm araştırmalar, etanolün antiseptik özelliklerinden dolayı düşük enfeksiyon riski dahil olmak üzere bu tedavi modelinin temel faydalarını vurgulayan tutarlı sonuçlar sunmuştur; uygulamadan sonraki iki saat içinde gözlemlenebilen hızlı etki ve düşük uygulama maliyetleri [42,43,47,49].

3.2 Potasyum Klorür (KCl)

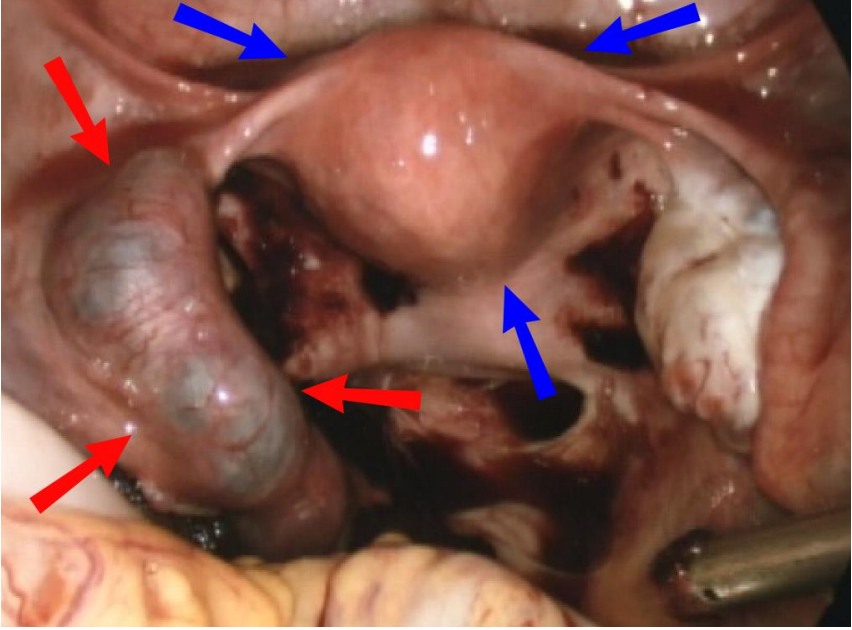
Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

KCl, embriyo veya fetüs kardiyak aktivitesini durdurmak ve sonuç olarak fetal ölüme neden olmak için kullanılabilir [50,51]. 1997'de Godoin ve ark. sezaryen skarında gebeliği olan bir hastayı KCl ve MTX'in lokal kullanımıyla başarıyla tedavi etti [50]. Agarwal ve ark.'nın yaptığı çalışmada sezaryen doğumda EP'li 11 skar hastası tanımlanmıştır. Bu vakalardan üçü fetal kalp aktivitesi gösterdi ve bir tedavi seçeneği olarak lokal olarak KCl ve MTX aldı. Kalan sekiz hasta cerrahi (dört hemodinamik olarak stabil olmayan hasta) veya MTX tedavisi (dört hasta) olarak sınıflandırıldı. KCl ve MTX ile tedavi edilen grupta, iki hastada uterin arteriyovenöz malformasyon gelişti ve biri komplikasyonsuz tedavi edildi [51]. Bu nedenle, MTX ile KCl, servikal gebelik durumunda etkili olabilir [52]. Petousis ve arkadaşları tarafından açıklanan bir vaka raporunda, servikal gebeliği olan bir hasta, sırasıyla intramüsküler ve intraamniyotik MTX ve KCl enjeksiyonu ile tedavi edildi. Tedavi etkiliydi ve başka hiçbir müdahale uygulanmadı [52]. KCl kullanımı heterotopik gebeliğin tedavisinde de yararlı olabilir [53]. Habana ve ark. heterotopik kornual gebeliklerde KCl ve MTX ile veya MTX olmadan medikal tedaviyi gözden geçirdi. Hepsi cerrahi müdahaleye gerek kalmadan başarılı bir şekilde tedavi edildi. Ancak intrauterin gebeliklerin sadece %50'si canlı doğumla sonuçlanmıştır [54].

4. Cerrahi Tedavi

Salpingostomi ve salpenjektomi, EP'lerin cerrahi tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki yaklaşımdır. Salpingostomi, fallop tüpünde bir kesi yoluyla yalnızca EP'nin çıkarılmasını içerirken salpenjektomi, EP ile birlikte fallop tüpünün bir kısmının veya tamamının çıkarılmasını içerir. Bununla birlikte, salpinjektomi geçiren ve kontralateral fallop tüpleri olmayan/tıkalı olan hastalarda fertilitasını korumak isteyen hastalar tarafından tercih edilen salpingostomiye yol açacaktır. Salpenjektomiyi takiben, çıkarılan fallop tüpünde EP'nin patolojik olarak doğrulanması, prosedürün başarısını doğrulamak için yeterlidir. Tersine, salpingostomi gerektirir genellikle ek MTX tedavisi gerektiren rezidüel trofoblastik doku (hastaların ~%20'si) bulunmadığından emin olmak için sonraki β -hCG ölçümleri yapılır. Retrospektif bir klinik çalışma, lineer salpingostomi sonrası erken β -hCG değerlerinin, EP'nin göstergesi olduğunu ifade etmiştir [45].

Genel olarak, cerrahi tedavinin EP'leri sonlandırmada tıbbi tedaviye göre daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir ve EP rüptürü belirtileri gösteren hastalarda endikedir. Bu hastaların hemodinamik instabilite gibi tıbbi tedavi için kontrendikasyonları vardır veya cerrahi tedaviyi kişisel olarak tercih etmektedirler. Mevcut literatür, yukarıda belirtilen sınırlı istisnalar dışında, sonraki doğurganlık üzerindeki etkileri açısından tıbbi ve cerrahi tedavi arasında hiçbir fark olmadığını göstermektedir. Cerrahi tedavinin dezavantajları yönetim anestezi komplikasyonlarını, ikincil yaralanmaları ve kan kaybını içerir [46].



Şekil 3: Ektopik gebelik cerrahi görüntüsü

5. Günü Bekleme

Bekleyen yönetim, EP'lerin tedavisi için en muhafazakâr yaklaşımdır. Bu yöntem, β -hCG seviyeleri azalan veya platolanan hastalar için düşünülebilir. β -hCG seviyeleri <200 mIU/mL olan EP'ler, vakaların %88'inde kendiliğinden düzelir; ancak, β -hCG düzeyleri bu eşiği aştıkça spontan düzelme oranı düşer. Beklenti tedavisini seçen hastalar her 48 saatte bir β -hCG testi yaptırmalı veseviyeler düşmezse diğer seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Günü bekleme tedavinin riskleri arasında tüp yırtılması, kanama ve acil ameliyat yer alır. Bekletmenin göreceli etkinliği ve güvenliği, tıbbi ve cerrahi yönetimi ile devam eden bir araştırma alanıdır [48].

EP tedavisine yönelik birincil yaklaşımlar olmaya devam etmektedir. Literatürdeki kanıtlar, 1500 mIU/mL'den yüksek veya düşük başlangıç β -hCG düzeylerinin, belirli EP türleri için MTX tedavisine karşı bekleme yönetimini bilgilendirmek için bir yöntem sağlayabileceğini göstermektedir. 41,42 Araştırmalar göstermiştir ki Doğrulanmış tubal EP'leri olan hastalar için IM MTX enjeksiyonları, özellikle β -hCG < 1500 mIU/mL olan klinik olarak stabil kadınlar için plaseboya kıyasla önemli ölçüde farklı sonuçlara yol açmadı. β -hCG > 1500 mIU/mL olan hastalarda istatistiksel olarak plaseboya kıyasla MTX enjeksiyonundan sonra önemli değişiklikler ve negatif gebelik testleri. Doğrulanmış tubal EP ve β -hCG > 1500 mIU/mL olan hastalarda MTX'in etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. β -hCG dışındaki serum belirteçleri de tedavi başarısı hakkında bilgi verebilir. Memtsa ve ark. progesteron ve β -hCG'nin tubal EP'lerin hem başarılı hem de başarısız bekleme

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

tedavisinde önemli ölçüde farklı olduğunu bulmuşken, inhibitör A, aktivin A ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteinin konservatif yönetim için seçimi iyileştirme olasılığı düşüktü [48].

6. Yenilikçi Yaklaşımlar

EP'lerin cerrahi tedavisindeki yenilikler, daha iyi acil yaklaşım ve doğurganlık sonuçları sağlayabilir. DEMETER çalışması, tıbbi tedavi ile konservatif cerrahi arasındaki doğurganlık oranlarının önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Uçtan uca anastomoz ile laparoskopik kısmi tubal rezeksiyonun etkinliğini araştıran yakın tarihli bir çalışmada, postoperatif fallop tüpü açıklığının kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur [51].

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yumurtalık fonksiyonu, ameliyat süresi, kan içi β -hCG iyileşme süresi ve hastane süresi arasında anlamlı bir fark yoktu.⁴⁵ Bu yöntem doğurganlığı korumak için etkili bir önlem olabilir. Tek başına intrauterin MTX infüzyonu ile uterin arter embolizasyonunun (UAE) EP'yi yönettiği ve doğurganlığı etkili bir şekilde koruduğu gösterilmiştir. MTX ve 5-florourasil (5-FU) lokal infüzyonu da çalışılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir, ancak 5-FU'nun eklenmesi daha fazla yan etki ile bağlantılıdır.⁴⁶ CSP tedavisi için uterus küretajı öncesi veya sonrasında BAE, 12 hastanın 11'inde histerektomi ihtiyacını önlemede etkili olmuştur.⁴⁷ Bu çalışmadaki 12 hastadan biri nedeniyle histerektomi gerekmiştir. uterin küretajdan sonra devam eden kanama, ardından ortaya çıkan BAE ve daha fazla küretaj. Yüksek yoğunluklu odaklanmış US (HIFU) ve ardından D&C veya BAE, CSP'yi tedavi etmek için doğurganlığı koruduğu gösterilen ek yöntemlerdir.^{4,48} Üzerinde çalışılan cerrahi olmayan yaklaşımlar, HIFU dahil, gelecekteki doğurganlık için ek faydalar sağlayabilir. EP'lerin başarılı bir şekilde tedavisi ve EP çözünürlüğüne bağlı kanama için BAE'nin faydası da son yıllarda incelenmiştir. MTX ile birlikte BAE'nin tubal EP'ler, CSP, servikal EP'ler ve abdominal EP'lerin tedavisinde kanamayı etkili bir şekilde çözdüğü ve kontrol ettiği gösterilmiştir [47,49–51].

Histeroskopi ayrıca CSP'nin tedavisi için umut vaat etmektedir.⁵³ Histeroskopi, uterus boşluğunun ve bir CSP'nin doğrudan görüntülenmesine izin verir ve bu nedenle umut verici bir cerrahi seçenek olabilir. Yakın tarihli bir sistematik inceleme, HIFU veya BAE'den sonra histeroskopik tedavinin %91 CSP çözünürlüğü.⁵³ Histeroskopik tedavinin güvenliğini daha ileri düzeyde değerlendirmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. İnvaziv olmayan tedaviler, özellikle CSP'ler olmak üzere EP'leri olan hastalar için devam eden bir çalışma alanıdır. ABD kılavuzluğunda HIFU'nun CSP'yi çözdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada HIFU, ayakta tedavi prosedürü olarak 2-5 kez etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir ve hastalarda minimum yan etki görülmüştür.⁵⁶ BAE ve HIFU'yu karşılaştıran 2019 meta-analizinde, erken tedavi HIFU ile CSP'nin uygulanması, azalmış kan kaybı, daha kısa hastane süreleri ve daha az yan etki dahil olmak üzere daha iyi sonuçlara yol açmıştır; ancak β -hCG düzeylerinin normale dönmesi daha uzun sürmüştür [49].

7. Sonuç

Ektopik gebelik, yani uterusun endometrial kavitesinin dışında oluşan bir blastosist, gebeliklerin yaklaşık %2'sini etkiler. Dış gebeliğin tedavisi cerrahi veya farmakolojiktir. Cerrahi tedavi çok sayıda ciddi yan etki ile ilişkili olduğu için konservatif tedavi aranır. Vakaların çoğunda tercih edilen tedavi, tek veya çok dozlu bir rejimde metotreksat (MTX) ile farmakoterapiye dayanır. Metotreksatın etkinliği %70 ile %90 arasında bulursa da kullanımı hem hastanın genel durumuna hem de dış gebeliğin karakteristik özelliklerine göre özel

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

koşullar gerektirir. Ayrıca MTX, stomatit, hepatotoksisite ve miyelosupresyon gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle klinisyenler ve araştırmacılar, ikinci seçenek tedavi olarak ameliyatları önleyebilecek daha az toksik, daha etkili bir tedavi arıyorlar. Bazı çalışmalar, diğer maddelerin ektopik gebeliklerin tedavisinde metotreksata iyi bir alternatif oluşturabileceğini göstermektedir. Bu maddeler aromataz inhibitörlerini, özellikle letrozol içerir. EP tedavisinde umut vadeden diğer bir madde, EGFR tirozin alanının bir inhibitörü olan ve MTX ile birlikte tubal ektopik gebeliklerin yönetiminde daha etkili bir alternatif gibi görünen gefitinib'dir. Yerel uygulama için diğer maddeler arasında KCl ve mutlak etanol bulunur. MTX ile kombinasyon halinde kullanılan KCl enjeksiyonları, heterotopik gebelik tedavisinde olduğu gibi servikal ektopik gebeliklerde fetal kalp fonksiyonu saptandığında kullanılabilir. Mutlak etanol enjeksiyonları, sezaryen skarlı gebeliklerin yönetiminde başarılı ve güvenli olduğunu kanıtlanmıştır. Şimdiye kadar, bu maddelerin dış gebeliklerin tedavisinde kullanımı hakkında çok az şey bilinmektedir.

Kaynakça

1. Marion, L.L.; Meeks, G.R. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012, 55,376–386.
2. Brady, P.C. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017, 72, 618–625.
3. Li, C.; Zhao, W.-H.; Zhu, Q.; et al. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015, 15, 187.
4. Dolinko, A.V.; Vrees, R.A.; Frishman, G.N. Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J. Minim.Invasive Gynecol.* 2018, 25, 287–296.
5. Alkatout, I.; Honemeyer, U.; Strauss, A.; et al. Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013, 68, 571–581.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013, 100, 638–644.
7. Al-Sunaidi, M.; Tulandi, T. Surgical Treatment of Ectopic Pregnancy. *Semin. Reprod. Med.* 2007, 25, 117–122.
8. Tenore, J.L. Ectopic Pregnancy. *Am. Fam. Physician* 2000, 61, 1080–1088.
9. Stika, C.S. Methotrexate: The Pharmacology Behind Medical Treatment for Ectopic Pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012, 55,433–439.
10. Barnhart, K.; Coutifaris, C.; Esposito, M. The Pharmacology of Methotrexate. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001, 2, 409–417.
11. Barnhart, K.T. The Medical Management of Ectopic Pregnancy: A Meta-Analysis Comparing “Single Dose” and “Multidose” Regimens. *Obstet. Gynecol.* 2003, 101, 778–784.
12. Tsakiridis, I.; Giouleka, S.; Mamopoulos, A.; et al., T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2020, 75, 611–623.
13. Po, L.; Thomas, J.; Mills, K.; et al. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2021, 43, 614–630.e1. [CrossRef]
14. Zhang, J.; Zhang, Y.; Gan, L.; et al. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020, 20, 1–9.

15. Sindiani, A.M.; Alshdaifat, E.; Obeidat, B.; et al. The use of single dose methotrexate in the management of ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location: 10 years' experience in a tertiary center. *Int. J. Womens Health* 2020, 12, 1233–1239.
16. Dudley, P.S.; Heard, M.J.; Sangi-Haghpeykar, H.; et al. Characterizing Ectopic Pregnancies That Ruptured despite Treatment with Methotrexate. *Fertil. Steril.* 2004, 82, 1374–1378.
17. Bachman, E.A.; Barnhart, K. Medical Management of Ectopic Pregnancy: A Comparison of Regimens. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012, 55, 440–447.
18. Pisarska, M.D.; Carson, S.A.; Buster, J.E. Ectopic Pregnancy. *Lancet* 1998, 351, 1115–1120.
19. Guven, E.S.G.; Dilbaz, S.; Dilbaz, B.; et al. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: A prospective randomized study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010, 89, 889–895.
20. Requena, A.; Herrero, J.; Landeras, J.; et al. Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2008, 14, 571–582.
21. Bonney, R.C.; Franks, S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 4, 207–231.
22. Mitwally, M.F.; Hozayen, W.G.; Hassanin, K.M.; et al. Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 2020, 114, 361–366.
23. Moudgal, N.R.; Shetty, G.; Bhatnagar, A.S. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1996, 50, 69–81.
24. Albrecht, E.D.; Aberdeen, G.W.; Pepe, G.J. The Role of Estrogen in the Maintenance of Primate Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 182, 432–438.
25. Zhuo, Y.; Cainuo, S.; Chen, Y.; The Efficacy of Letrozole Supplementation for Medical Abortion: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021, 34, 1501–1507.
26. O'Neill, D.; Pounds, R.; Vella, J.; et al. The diagnostic conundrum of chronic ectopic pregnancy: A case report. *Case Rep. Womens Health* 2018, 20, e00086.
27. Kochhar, N.; Reena, D.; Prateek, S.; et al. Resolution of chronic ectopic pregnancy with letrozole. *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021, 5, 341–342.
28. Auger, N.; Ayoub, A.; Wei, S.Q. Letrozole: Future Alternative to Methotrexate for Treatment of Ectopic Pregnancy? *Fertil. Steril.* 2020, 114, 273–274.
29. Nabil El-Sayed, A.; A Sultan, M.; M Taha, E.S. Compared study between the use of letrozole and methotrexate for the medical treatment of early suspicious undisturbed tubal ectopic pregnancy. *Al-Azhar Med. J.* 2022, 51, 851–860.
30. Herbst, R.S.; Fukuoka, M.; Baselga, J. Gefitinib—A Novel Targeted Approach to Treating Cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 956–965.
31. Onn, A.; Tsuboi, M.; Thatcher, N. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective on the Recent Advances and the Experience with Gefitinib. *Br. J. Cancer* 2004, 91, S11–S17.
32. Nilsson, U.W.; Johns, T.G.; Wilmann, T.; et al. Effects of Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, on Human Placental Cell Growth. *Obstet. Gynecol.* 2013, 122, 737–744.
33. Su, A.I.; Cooke, M.P.; Ching, K.A.; et al. Large-Scale Analysis of the Human and Mouse Transcriptomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 4465–4470.
34. Wu, C.; Orozco, C.; Boyer, J.; et al. BioGPS: An Extensible and Customizable Portal for Querying and Organizing Gene Annotation Resources. *Genome Biol.* 2009, 10, R130.

35. Skubisz, M.M.; Horne, A.W.; Johns, T.G.; et al. Combination Gefitinib and Methotrexate Compared with Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013, 122, 745–751.
36. Skubisz, M.M.; Tong, S.; Doust, A.; et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum HCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *eBioMedicine* 2018, 33, 276–281.
37. Long, Y.; Zhu, H.; Hu, Y.; et al. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 2020, CD011174.
38. Horne, A.W.; Skubisz, M.M.; Tong, S.; et al. Combination Gefitinib and Methotrexate Treatment for Non-Tubal Ectopic Pregnancies: A Case Series. *Hum. Reprod.* 2014, 29, 1375–1379.
39. May, J.; Duncan, C.; Mol, B.; Bhattacharya, S.; et al. A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial of Combination Methotrexate and Gefitinib versus Methotrexate Alone to Treat Tubal Ectopic Pregnancies (GEM3): Trial Protocol. *Trials* 2018, 19, 643.
40. Hsiue, E.H.; Lee, J.-H.; Lin, C.-C.; et al. Safety of Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016, 15, 993–1000.
41. Cohen, M.H.; Williams, G.A.; Sridhara, R.; et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) Tablets. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 1212–1218.
42. Kajjima, H.; Osada, H.; Kato, K.; Segawa, T.; et al. The Efficacy and Safety of Managing Ectopic Pregnancies with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injections of Absolute Ethanol. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006, 23, 293–298.
43. Osada, H.; Teramoto, S.; Kajjima, H.; et al. Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines* 2020, 8, 202.
44. Kakinuma, T.; Kakinuma, K.; Matsuda, Y.; et al. Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World J. Clin. Cases* 2022, 10, 3587–3592.
45. Liu, C.; Jiang, H.; Ni, F.; et al. The Management of Heterotopic Pregnancy with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injection of Absolute Ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2019, 8, 149–154.
46. Lu, F.; Liu, Y.; Tang, W. Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancy with Transvaginal Injection of Absolute Ethanol around the Gestation Sac via Ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019, 19, 312.
47. Kakinuma, T.; Kakinuma, K.; Matsuda, Y.; et al. Successful conservative treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with local injections of absolute ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2021, 10, 132–134.
48. Osada, H.; Teramoto, S.; Kajjima, H.; et al. A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019, 26, 129–134.
49. Bi, Y.; She, Y.; Tian, Z.; Wei, Z.; Huang, Q.; et al. Efficacy and safety of laparoscopy versus local injection with absolute ethanol in the management of tubal ectopic pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X 2019, 3, 100032.
50. Godin, P.-A.; Bassil, S.; Donnez, J. An Ectopic Pregnancy Developing in a Previous Caesarian Section Scar. *Fertil. Steril.* 1997, 67, 398–400.
51. Agarwal, N.; Gainder, S.; Chopra, S.; et al. The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus* 2021, 13, e15881.

52. Petousis, S. Conservative Management of Cervical Pregnancy with Intramuscular Administration of Methotrexate and KCl Injection: Case Report and Review of the Literature. *World J. Clin. Cases* 2015, 3, 81.
53. Frates, M.C.; Benson, C.B.; Doubilet, P.M.; Di Salvo, D.N.; Brown, D.L.; Laing, F.C.; Rein, M.S.; Osathanondh, R. Cervical Ectopic Pregnancy: Results of Conservative Treatment. *Radiology* 1994, 191, 773–775.
54. Habana, A.; Dokras, A.; Giraldo, J.L.; Jones, E.E. Cornual Heterotopic Pregnancy: Contemporary Management Options. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 182, 1264–1270.

BÖLÜM 3

YENİDOĞAN HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Kenan ÖZCAN

Yüreğir Devlet Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ORCID ID: 0000-0002-7131-9487

GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) hem hipokseminin hem de iskeminin birlikteliği ile olan bir durumdur. Genellikle serebrovasküler otoregülasyonun bozulması, serebral glukoz substratlarının azalması, laktik asidoz, serbest radikallerin ve eksitotoksik aminoasitlerin ve diğer metabolik dengesizliklerin sonucunda oluşmaktadır(1). Yenidoğan döneminde özellikle prenatal bakımın düzenli olarak yapılmadığı ülkelerde önemli bir problemdir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 2-9'dur (2). Ülkemiz gibi prenatal bakımın düzenli yapılmadığı ülkelerde yenidoğan bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan HİE'de destek tedavilerinin yanında yeni tedavi yöntemlerinin de geliştirilmesi önem taşımaktadır.Yenidoğanda hipoksik iskemik serebral hasar mortalitenin veya uzun süreli morbiditenin (serebral palsi,mental retardasyon ve epilepsi) en önemli nedenlerinden biridir (3). Burada hem yenidoğan matür bebeklerde hemde prematürelde hipoksik iskemik serebral hasarın patogenezi, kliniğini, tanı tekniklerini ve prognozunu tartışacağız.

PATOGENEZ

Yenidoğandaki hipoksik iskemik serebral hasar, serebral dokunun oksijen desteğinin azalmasıyla sonuçlanan iskemi ve hipoksemi kombinasyonundan oluşur. Her bireydeki hasarın boyutu ve öneminin tesbiti zor olduğundan hipoksik iskemik serebral hasar terimi tercih edilir. Perinatal asfiksidede, hiperkapni ve asidozidede serebral hasara katkıda bulunurlar (3).

Hastalığın klinik yönlerinin anlaşılması, alta yatan patolojik olayın bilinmesi ile büyük oranda kolaylaşmaktadır. Ayrıca uygun tanı yöntemlerinin seçimi ve tedavi planının belirlenmesi olası nöropatolojilerin bilinmesine dayanır. Yenidoğandaki hipoksik serebral hasara hipoksi ve iskemi kombinasyonu neden olur. Beyin dokusuna azalmış oksijen desteği vardır. Perinatal hipoksik, iskemik beyin hasarının patogenezi ile ilgili tartışmalarda, kan ve dokulardaki O₂ konsantrasyonu, pH değişiklikleri ve glukoz gibi substratların konsantrasyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak bir takım terimlerin tanımına ihtiyaç vardır. Hipoksi beyin ve kandaki O₂'nin kısmi yokluğu demektir. Asfiksi ise plasental veya pulmoner gaz değişiminin kesilmesi sonucu, hipoksi ve hiperkapninin birlikte olmasıdır. İskemi bir organdaki kan akımının azalması veya kesilmesi sonucu O₂ ve diğer substratların dokuya ulaşmamasıdır. Yenidoğanda iskemi genellikle sistemik hipoksi ve asidoz sonucunda meydana gelir. Hipoksemi ağır ise periferik dokularda ve beyinde anaerobik glikolizidede artma, laktik asit oluşumunda artma, yüksek enerjili fosfat yapımında azalma, intrasellüler kalsiyum ve ekstrasellüler potasyum birikimi, serbest radikal oluşumu, nörotransmitter eksitator

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

aminoasit metabolizmasında bozulmalarla sonuçlanır (3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar perinatal asfiksinin “kronik kısmi” veya “akut tam” asfiksi şeklinde ortaya çıktığını göstermiştir (4). Kronik kısmi asfiksidede olay 1- 3 saat kadar sonra ortaya çıktığından kan akımında yeniden düzenlemeye yetecek kadar zaman vardır. Öncelikle kalp, beyin, adrenal gibi hayati önemi olan organlara daha fazla kan gönderebilmek için böbrekler, GiS, karaciğer, kas ve deriye giden kan akımı azalır. Hipoksik dönem devam ederse beyin içindeki kan akımında da yeniden düzenleme olur. Talamus, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebelluma daha fazla kan gönderilmeye çalışılır. Bu nedenle olgularda 6-12 saatlik sessiz bir dönemden sonra ortaya çıkan konvülsiyonlar ve 24-48 saat içinde gelişen beyin ödemi görülür.

Akut tam asfiksi ise 10 dakika gibi kısa bir sürede ortaya çıktığından, vücutta hayati organlara daha fazla kan gönderebilmek için yeniden düzenleme yapılabilecek zaman yoktur. Bu nedenle talamus, bazal ganglionlar ve beyin sapı önemli derecede etkilenmiş olmasına karşın serebral hemisferler nispeten iyi korunmuştur. Beyin ödemi genellikle görülmezken, 24 saatlik sessiz dönemden sonra beyin sapı işlev bozukluğu bulguları (sabit pupiller, okülosefalik refleks, kornea refleksi ve dilde fasikülasyon gibi) ortaya çıkar (1).

İnsanlarda olay genellikle bu iki tablonun değişen derecelerde birlikte bulunmasıyla kendini belli eder. En sık rastlanan tablo, kronik kısmi asfiksi zemini üzerinde gelişmiş akut tam asfiksidedir (Tablo 1).

Tablo 1. Perinatal kronik-kısmi ve akut- tam asfiksünün özellikleri

Kronik-Kısmi Akut- Tam
Riskli durumlar Ablasyo plasenta Ablasyo plasenta Plasental hipoperfüzyon Uterus ruptürü Uterusta hipertonsite Kordun tam obstrüksiyonu Annenin kardio-respiratuar arresti
Oluşması için geçen süre 1-3saat > 10 dk
Serebral kan akımında Var Yetersiz Yeniden düzenleme
Klinik bulguların çıkışı için- Var Var sessiz dönem (6-48 saat)
Beyin ödemi Var Yok
Konvülsiyonlar Var Var / Yok
Beyin sapı bulguları Yok Var

Hipoksik iskemik zedelenmede, olguların üçte ikisinde beynin yanısıra en az iki organda etkilenmiştir. Bu olguların %40'ında böbreklerde, %25'inde miyokarda ve %25'inde akciğerlerde hipoksik iskemik hasar bulguları vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Perinatal hipoksi-iskemide santral sinir sistemi dışında organ zedelenmesi bulguları

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Zedelenme Bulgu
Miyokard Miyokardial iskemi Kalp yetmezliği
Akciğerler Respiratuar distres sendromu Pulmoner kanama
Böbrekler Akut böbrek yetmezliği
GİS Nekrotizan enterokolit
Damarlar Dissemine intravasküler koagülasyon
Adrenaller Adrenal kanama
Metabolik dengesizlikler Uygunsuz ADH salgılanması, Hiponatremi, hiperpotasemi, hipoglisemi, Hipokalsemi, hipotermi

Büyük çocuk ve yetişkinde progresif hipoksi veya asfiksi hemen ölüm veya kalıcı beyin hasarına neden olurken, immatür organizmanın bu duruma daha rezistan olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Fetus, O₂ basıncının 22-28 mmHg olduğu fizyolojik hipoksemi durumuna iyi bir şekilde adapte olur. Yapılan deneysel çalışmalarda daha düşük O₂ basıncında bile beyin etkilenmediği, tek başına hipoksinin sanıldığı kadar beyin hasarına neden olmadığı gösterilmiştir. PO₂ 'nin 15 mmHg kadar düşük değerlerinde bile normal kardiyovasküler fonksiyonun bir kaç saat devam edebildiği, kalp hızının ve sistemik kan basıncının düşmesi ile birlikte laktik asideminin oluştuğu gösterilmiştir. Enerji kaynaklarının yetersiz oluşu da fazla önemli değildir. Çünkü yüksek enerjili fosfat rezervlerinin doku konsantrasyonları hipoksemi esnasında oldukça iyi korunur. Sistemik hipotansiyon sonucu serebral iskemi meydana geldiği zaman metabolizma yavaşlamaya başlar. Bu nedenle asfiktik beyindeki zedelenme yalnız oksijenin veya enerji veren moleküllerin azalmasına bağlı değildir. Deneysel çalışmalarda tek başına hipoksinin değil, hipoksi ile beraber sistemik hipotansiyon ve serebral iskemi varsa beyin hasarının arttığı görülmüştür. Ayrıca HI beyin hasarının esas bulguları akut hipoksi iskemi döneminde değil, daha çok reperfüzyon reoksijenasyon döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu patogenetik süreçte hücre içi asidoz ve kalsiyum intoksikasyonu önemlidir. Hücre içi kalsiyumun artışının başlıca nedeni ise sinapslarda eksitator aminoasitlerin salınmasıdır (5, 6).

Hücre içi asidoz: Hipoksiye ilk metabolik yanıt anaerobik glukolizdir. Bu olay beta adrenerjik mekanizmalara bağlıdır. Ancak bu yolla yeterli ATP üretimi olmaz. Aerobik ortamdaki kadar ATP yapımı için anaerobik glukoliz hızının 15 kat artması gerekir. Sonuçta laktik asidoz olur. Yeterli ATP yapımı olmayınca hücre içindeki enerjiden zengin fosfatlar parçalanmaya başlar. Plazmada artan hipoksantin bunun bir göstergesidir (3). Hipoksi ile beraber asidoz da varsa serebral O₂ alımı önemli oranda azalmaktadır. Bu nedenle HİE'li olgularda asidozun tedavisi ayrı bir önem taşır. Ancak tedavide plazma ve hücre içi asidozun tedavisinin aynı olmadığı unutulmamalıdır. Plazma pH'sının düzeltilmesi her zaman hücre içindeki asidozun da düzeleceği anlamına gelmez. Hatta bazen bikarbonat tedavisi plazma pH'sını düzeltirken paradoksal olarak hücre içi asidozu arttırabilmektedir (1, 3).

Eksitator aminoasitlerin salınması: Hipoksik iskemik doku zedelenmesinin en önemli nedenlerinden birisi sinapslarda eksitator nörotransmitterlerin birikmesidir (2, 3).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

İnsanda en çok bulunan eksitatör nörotransmitter bir aminoasid olan L- Glutamattır. Daha az miktarda bulunan L- aspartat da önemli bir eksitatör aminoasiddir. Eksitatör aminoasitlerin önemli özelliği fizyolojik düzeyleriyle toksik düzeyleri arasındaki farkın çok az olmasıdır. Eksitatör aminoasidler postsinaptik etkilerini özel reseptörlere bağlanarak gösterirler. Glutamat için dört postsinaptik reseptör bilinmektedir.

1. NMDA (N. metil D. aspartat) reseptörü

2. AMPA (alfa amino-3. Hidroksi-5. Metil-4. isoksazol propionik asid) reseptörleri.

1. Kainat reseptörü (KA)
2. Kuiskalat.A reseptörü (QA)
3. Kuiskalat. B reseptörü
- 4.

Bunlardan AMPA ve NMDA reseptörlerine, katyon pompası içerdiklerinden dolayı iyonotropik, kuiskalat-B reseptörüne ise metabolizmayı uyaran reseptör denir. İyonotropik reseptörlerin hepsinde sodyum ve potasyum iletimi yapılır. NMDA reseptöründeki iyon kanalından sodyum ve potasyuma ek olarak kalsiyumda geçer.

Nöronal hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda iyona bağımlı nöronal hasar mekanizması iki şekilde açıklanmıştır:

1. Erken nörotoksisite: Depolarizasyon esnasında AMPA-QA reseptörlerinin çalışması ile nöronların içinde fazla miktarda Na ve Cl geçişi olur. Na ve Cl girişi ozmolariteyi artırır. Suyun hücreye girişi artar. Sitotoksik ödem meydana gelir. Su fazla olduğunda hücre ölümü olur.
2. Gecikmiş nörotoksisite: NMDA reseptörlerine bağlı kanallar yoluyla hücre içine fazla miktarda Ca geçerek biyokimyasal bazı olayları harekete geçirir ve nöron ölümüne yol açar.

Eksitatör aminoasitlerin, serebral hipoksi iskemide, nöronal zedelenmenin nedeni olduğunu gösteren bulgular şunlardır:

1. Beynin hipoksiye daha duyarlı olan bölgeleri (hipokampus, CA, Ca3 bölgesi, neokorteksin 3., 5., 6. tabakaları, striatum ve serebellumun bazı nöronları) glutamik asid içeren sonlanmanın en fazla olduğu yerlerdir.
2. HİE'li yenidoğanlarda BOS glutamat ve aspartat düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3).
3. Beyne glutamat enjekte edildiğinde benzer değişiklikler olmaktadır. Glutamat salım inhibitörü (BMW 1003C87 triklorofenil- diaminopirimidin) verilmesi HI beyin zedelenmesini büyük ölçüde önlerken glutamat alım inhibitörü (L- trans 2, 4- Pyrolidin dikarboksilat) verilmesi nörotoksik etki yapmaktadır (3).
4. Glutamat reseptör antagonistleri HI zedelenmeyi büyük ölçüde önler. NMDA reseptör antagonisti olan MK801 'in ve AMPA reseptör antagonisti olan NBQX'un zedelenmeyi azalttığı; bunda NMDA reseptör antagonistlerinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (1, 3).
5. NMDA reseptör kanal kompleksinde antagonistik etki yapan ilaçların (ketamin, dekstrometorfan, fensiklidin) ve magnezyumun zedelenmeyi önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Magnezyum antikonvülzan etkisini NMDA reseptörünü bloke ederek yapmaktadır. Nitekim annelerine şiddetli preeklamsi nedeniyle magnezyum sulfat tedavisi uygulanan bebeklerin uzun dönem izlemlerinde nörolojik prognozlarının daha

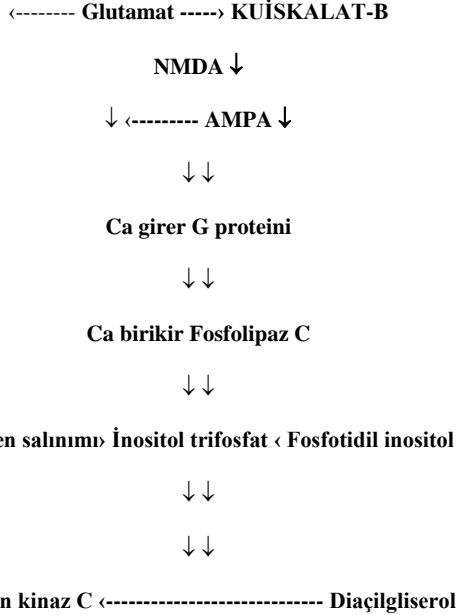
Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

iyi olduğu özellikle serebral felç oranının daha az olduğu saptanmıştır (7). Ancak bu konuda yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçların alınmadığı bildirilmiştir (3).

Kalsiyum intoksikasyonu: Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması hücre içindeki kalsiyumun artışına neden olur. Hücre önce Na girişinin artmasıyla şişerse de, esas zedelenme hücre içindeki kalsiyum düzeyinin artmasıyla olur (3).

AMPA reseptörlerinin uyarılması hücre membranının sağladığı Na-K dengesini bozarak depolarizasyona neden olur. Bu depolarizasyon NMDA reseptörlerindeki Mg'un uzaklaşmasına yol açarak hücre içine Ca girmesine neden olur (Şekil 1).

Kuiskalat reseptörlerinde ise intrinsek iyon kanalı yoktur. Etkilerini G proteinleri aktive ederek gösterirler. G proteini fosfolipaz C'yi aktive eder. Bu enzim hücre zarının iç kısmındaki fosfatidil inositol'ü inositol trifosfat ve diaçilgliserole parçalar. Diaçilgliserol bazı hücre içi proteinleri aktif hale getirirken, inositol trifosfat hücre içi depolardan sitoplazmaya serbest Ca salınmasına neden olur. Hücre içine fazla Na girmesi de mitokondrilerin kalsiyumu sekestre etme işlevini bozar (Şekil 1).



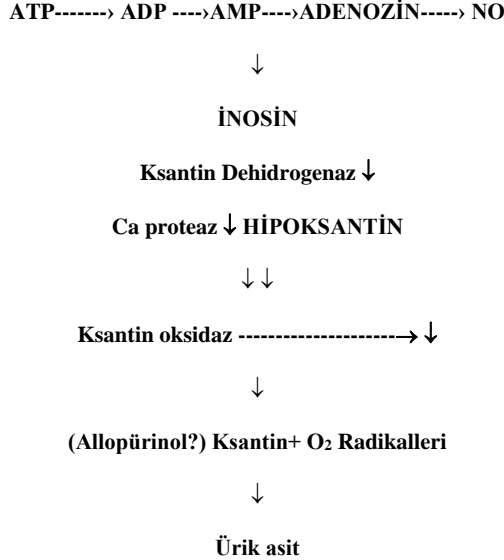
Şekil1. Glutamat reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içinde kalsiyum birikimi.

Hücre içi serbest Ca'un artması bir çok enzimin aktivasyonuna yol açarak hücre içi zedelenmeye neden olur:

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

1. DNA ve organeller zedelenir: Endonükleazların aktive olmasıyla DNA, proteazların aktive olmasıyla sitoskeletal proteinler ve bazı membran proteinleri parçalanır.

2. Prostaglandinler ve serbest O₂ radikalleri : Hücre içine Ca girmesiyle fosfolipaz A₂ aktive olur ve membran fosfolipidlerinin yıkılmasına yol açar. Hücrede araşidonik asid birikir. Reperfüzyon reoksijenizasyon döneminde lipooksigenaz enzimi aktive olarak lökotrienlerle beraber serbest oksijen radikalleri oluşur. Ayrıca siklooksijenaz enzimi ile prostoglandinler ve tromboksan A₂ meydana gelir. Tromboksan A₂ vazokonstrüksiyona neden olur. Reperfüzyon reoksijenizasyondan önce, bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin verilmesinin postiskemik hipoperfüzyonu önlediği gösterilmiştir. İndometazin prostasiklin ve bu sırada açığa çıkan serbest O₂ radikallerinin yapımını azaltmaktadır. Ancak kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan prostasiklinin HİE'li infantlardaki etkinliği gösterilememiştir (3).



Şekil 2. Hipokside ATP'nin yıkımı ile adenozin oluşumu, ksantin oksidaz aktivasyonu ve oksijen radikallerinin oluşumu

3. Hipoksantin ve serbest O₂ radikalleri : Serebral hipoksi iskemide doku ATP düzeyi azalır. ADP, AMP, adenozin ve hipoksantin oluşur. Hücre içinde kalsiyumun artmasıyla ksantin dehidrogenaz enzimi ksantin oksidaza çevrilir. Bu enzim etkisiyle hipoksantin parçalanır bol miktarda serbest oksijen radikali ortaya çıkar (8) (Şekil2). Sıçanlarda yapılan

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

çalışmalarda, HI dönemden önce bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol verilmesinin serebral ödemi ve beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir (3).

4. Nitrik oksid salınımı: Hücre içinde artan Ca kalmodülini, o da nitrik oksid sentazı (NOS) aktive eder. Düşük düzeylerdeki NO hücre içi işlevlerde yararlı bir mediatör olarak değerlendirilebilir. Hatta vazodilatatör etkisiyle o bölgedeki kan akımını artırabilir. Ancak fazla miktarda yapıldığında hücrenin hem kendisinde hem de komşu hücrelerde toksik etki yapar (9). NO'nun toksik etkisi hücrenin solunum siklusu ve DNA yapımı için gerekli anahtar enzimlerini, demir ve kükürt içeren merkezlere bağlanarak inaktive etmesiyle olur. Aşırı miktarda yapılan nitrik oksid hücre içinde serbest O₂ radikallerinin artmasına yol açar. NO, diffüzyonla presinaptik hücreye geçerek daha fazla glutamat salınmasına neden olduğundan olay giderek şiddetlenir (8). NO'nun nörotoksik etkisini azaltmak için NOS inhibitörleri denenmiş ve hayvanlarda başarılı sonuçlar alınmıştır (10).

5. Nörotransmitterlerin salınımı : Hücre içinde kalsiyum artışı, Ca-kalmodulin bağımlı Protein Kinaz II enzimini aktive eder. Bu enzim, içi nörotransmitterlerle dolu vezikülleri skletal proteinlere bağlı tutan “sinapsin” adlı proteini fosforile ederek bu veziküllerin serbestleşmesine neden olur. Serbest kalan veziküller yine Ca yardımıyla presinaptik bölgedeki “sinaptofizin” adlı proteinle birleşir ve içeriklerini sinaptik aralığa boşaltırlar. Böylece eksitator aminoasitlerin salınımıyla olay daha da şiddetlenir ve diğer nöronları da etkiler (3).

Hipoksik iskemik zedelenmede hücre içine kalsiyum girmesinin yol açtığı değişiklikler yukarıda belirtilmiştir. Bu nedenle tedavide kalsiyum kanal inhibitörleri denenmiş ancak yenidoğan bebeklerde etkinlikleri gösterilmemiştir (2, 3). Bu ilaçlar sistemik vazodilatasyonla hipotansiyona neden olduklarından hem serebral perfüzyonu azalttıkları hem de intrakranial basıncı arttırdıklarından HİE'li yenidoğanlarda kullanılmaları önerilmemektedir (3).

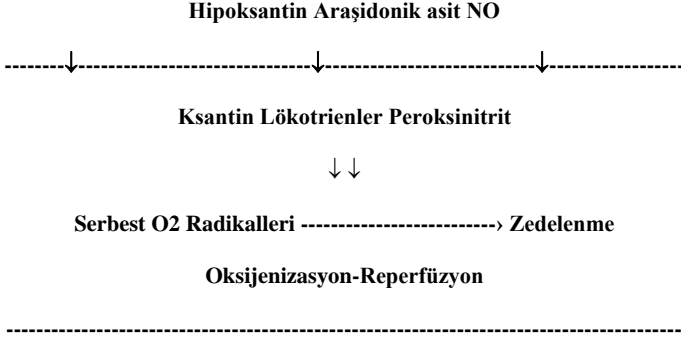
Serbest radikaller: Yukarıda belirtildiği gibi, özellikle reperfüzyon-reoksijenizasyon döneminde prostaglandinlerin yapımı, hipoksantinin parçalanması ve NO artışı ile serbest radikaller açığa çıkmaktadır (Şekil 3). Bunlar doğrudan hücre için toksik olabildikleri gibi, retikülo endotelial hücrelerin aktive olmalarına yol açarak doku zedelenmesini de arttırırlar (11). Burada toplanan lökositlerin salgıladıkları O₂ radikalleri, sitokinler ve proteazlarla hücre zedelenmesi yaparlar (3). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda oksijen radikallerine karşı koruyucu etkili L-metionin ve mannitol ile magnezyumun birlikte verilmesinin perinatal HI beyin zedelenmesinin azaltılmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (3). Bununla birlikte serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltan indometazin ve bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol veya ortadan kaldıran enzimler (süperoksit dismutaz, endoperoksidaz, katalaz) ya da ilaçların (desferoksamin, vitamin E, mannitol, barbitüratlar, vitamin C, dimetilsulfoksit) yenidoğan bebeklerdeki etkinlikleri bilinmemektedir (12).

Hipoksi – iskemi (Eksitator aminoasit etkisi)

ATP Fosfolipidler Arjinin



Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler



Şekil 3. Reperfüzyon reoksijenizasyon döneminde serbest O₂ radikallerinin oluşumu.

Diğer Değişiklikler:

1. Adenozin: Adenin ve D-ribozun birleşmesiyle oluşan adenozin, vücutta doğal olarak bol miktarda bulunan bir endojen nükleozittir. Normalde S-adenozil homosisteinden yapılırken, hipoksik ortamda ATP ve ADP'nin yıkım ürünü olan AMP'den yapılır. Başlıca kaynağı endotel hücreleri ve trombositlerdir. Hipoksik ortamda, o bölgeye kan akımını artırmak için adenozin aracılığıyla vazodilatasyon olur. Adenozinin bu etkisinin NO üzerinden olduğu sanılmaktadır (13). Yenidoğmuş kobaylarda hipoksi, 2-4 dakika içinde BOS'da adenozin düzeyinin artmasına neden olur (3). Adenozin artışının HI zedelenme ile ilişkisi olduğu sanılmaktadır. Çünkü sıçanlarda HI sonrası verilen adenozin deaminaz inhibitörü olan deoksikoformisin ve adenozin alım inhibitörü olan propentofilinin adenozin düzeyini arttırarak serebral iskemik zedelenmeyi arttırdığı gösterilmiştir (3). Bunun yanı sıra koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, adenozin artışının HİE'de görülen bradikardi ve hipertansiyon ile solunum depresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (3).
2. Endotelin: Damarlarda hipoksiye bağlı vazokonstrüksiyonun esas nedeni endotel hücrelerinden endotelin salgılanmasıdır. Akut iskemik serebral infarktın sonra plazma endotelin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (3).
3. Endojen opioidler:Endojen opioid benzeri maddelerin (lösin enkefalin, betaendorfin ve dinorfin A1-13) düzeyleri asfiktik bebeklerde plazma ve BOS'da artmıştır (3). Bu nedenle HİE'li bebeklerin tedavilerinde nalokson denenmişse de başarılı olamamıştır (3). Ancak son zamanlarda kuzular üzerinde yapılan bir çalışmada naloksonun yararlı olduğu gösterilmiştir (3).
4. İnterlökinler ve tümör nekrosis faktör: HI zedelenmede interlökin-6, interlökin-1 beta (IL-1 beta) ve tümör nekrosis faktör-alfa (TNF-alfa) yapımının arttığı bilinmektedir (14). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada TNF alfa yapımını azaltan pentoksifilinin ve TNF alfa aktivitesini azaltan TNF bağlayan proteinin kafa travmasından sonra gelişen beyin zedelenmesini azalttığı gösterilmiştir (3).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

5. Monoamin sistemi . HİE'li bebeklerin BOS'unda monoamin metabolitlerinin arttığı gösterilmesi, noradrenalin ve dopaminin HİE patogeneğinde önemli olduğunu düşündürmektedir (15).

Beyin Ödemini Perinatal Hİ Beyin Hasarına Etkisi: Beyin ödemi ve infarkt ile selektif nöronal nekroz arasındaki yakın ilişkiye rağmen serebral ödemin basit doku hasarı sonucu mu oluştuğu yoksa gerçek beyin hasarını ödemi meydana getirdiği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Başlangıçta serebral HI sonucu oluşan beyin ödemi sitotoksik olup elektrolit ve suyun intrasellüler birikimi ile plazma membranı iyon pompasının bozulması sonucu oluşur. Vazojenik ödem ise kan beyin bariyerinin bozulması sonucu kandan beyin parankimi içine su ve büyük molekül ağırlıklı substansların geçişi ile olur. Hayvanlarda ve muhtemelen insanlarda serebral ödem genellikle serebral infarktı ağırlaştırır, beyin herniasyonuna neden olarak mortalite oranını artırır. Bu nedenle beyin ödeminin tedavisi ile serebral perfüzyonda iyileşme sağlanabileceği ve beyin hasarının genişliğinin azaltılabileceği öne sürülmüştür. Bu durum immatür hayvanlarda tam açıklığa kavuşmamıştır (16).

ETİYOLOJİ

Hipoksik iskemik serebral hasar gelişen bebeklerde, bozukluk en sık olarak antepartum ve intrapartum dönemlerde ortaya çıkar (Tablo 3). Yapılan çalışmalar antepartum olayların öneminin önceleri yeterince farkedilmediğini ortaya çıkarmaktadır. İki geniş epidemiyolojik çalışmada serebral palsisi olan çocukların %10-15'inde ciddi intrapartum hipoksik iskemik serebral hasarlanma öyküsü olduğu bulunmuştur (1, 3). Olguların yaklaşık üçte birinde SSS dışında bir organı içeren en az bir konjenital anomali vardır. Bu durum gestasyonun daha erken dönemindeki bir bozukluğun bu bebeklerde daha sonradan intrapartum hipoksik iskemik bozukluk gelişmesine predispozisyon oluşturabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır (16).

Ağır hipokseminin perinatal dönemlerdeki temel nedenleri

1. Plasentada intrauterin gaz değişiminin bozulması ile oluşan asfiksi ve doğumdan sonra respiratuvar bozukluk.
2. Ciddi respiratuvar distres sendromuna veya rekürren apneik nöbetlere bağlı postnatal respiratuvar yetersizlik.
3. Kardiyak hastalığa veya persistan fetal sirkülasyona bağlı ciddi sağdan sola şant.

Tablo 3. Fetus ve yenidoğanda asfiksiye neden olan durumlar

Maternal	Obstetrik
Toksemi (Eklampsi)	Plasenta dekolmanı
Diabetes mellitus	Umbilikal kordon prolapsusu
İlaç bağımlılığı	Plasenta previa
Kardiovasküler hastalıklar	Hidramnios
İnfeksiyon hastalıkları	Erken membran rüptürü
İzoimmünizasyon	Çoğul gebelik
Kollajen vasküler hastalıklar	
İntrapartum Nedenler	Neonatal Nedenler
Anormal prezantasyon	Prematürite
Hızlı doğum	Solunum sıkıntısı
Uzamış travay	Kardiopulmoner anomaliler
Vakum, forseps uygulanması	İnfeksiyon hastalıkları

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

İntrauterin gelişme geriliği	Hemolitik hastalıklar
Postmatürite	Septik veya viremik şok

Ağır iskemiyin perinatal dönemdeki temel nedenleri

1. İntrauterin asfiksi, hipoksemi, hiperkapni, asidoz.
2. Ciddi rekürren apneik nöbetlere, büyük PDA'ya veya ciddi konjenital kalp olguluğuna bağlı postnatal kardiyak yetmezlik.
3. Postnatal dolaşımsal yetmezlik. (PDA, sepsis, polisitemi, DIC, ve koagülopatiler (Protein C ve S eksikliği, arteriyel kateterizasyon)
4. Karotid veya basiler damarsal anomaliler.

Neonatal HİE'nin patogeneğinde antepartum, intrapartum ve postnatal hipoksik iskemik bozuklukların rölâtif önemini tam olarak belirlemek güçtür. Primer olarak antepartum olaylarla ilişkili olan bozukluklar vakaların %20'sinde görülür. İntrapartum olaylarla ilişkili olan bozukluklar (travmatik doğum, zorlu forseps, vakum uygulanması, makad gelişi veya transvers gelişte uzamış travay, abruptio placentae ve kord prolapsusu gibi akut plasenta ve kord bozuklukları) vakaların %35'ine neden olur. Bebeklerin %35'lik bir grubunda, antenatal bozukluk (maternal diyabet, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği) da mevcuttur (Tablo 4). Diyabetik annelerin bebeklerinde %27 oranında perinatal asfiksi belirlenmiştir. Bu durum diyabetik vaskülopati ve sonuçta plasental yetersizlikle yakın ilişkilidir (3).

Tablo 4 : HİE'li bebeklerde primer Hİ hasarın zamanı

Hasarın Zaman %
Antepartum 20
İntrapartum 35
Antenatal 35
Postnatal 10

Çoğu durumda antepartum bozukluklar, fetusun intrapartum dönemde HI hasar geçirmeye eğilimini artırır. Sonuç olarak bebeklerin yaklaşık %10'u primer olarak postnatal bozukluk yaşar (ciddi rekürren apneik nöbetler, büyük PDA, veya ciddi konjenital kalp olguluğu, ciddi pulmoner olguluk). Postnatal faktörler prematürelerde, term bebeklere göre HI beyin hasarının patogeneğinde daha önemlidir (3).

KLİNİK BULGULAR

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopatinin klinik sonuçları, temel olarak iskemiyin varlığıyla beyne olan kan desteğinin azalması ve şart olmamakla beraber hipoksemiye bağlıdır. Hipoksemi, miyokardiyal bozukluk ve serebrovasküler otoregülasyonda kayıp yaparak beyin hasarı oluşturur. Hipoksemi ve iskemiyin ağırlığı ve bebeğin gestasyonel yaşı, sonuçta oluşan nöropatolojinin temel belirleyicileridir (3).

Hipoksik iskemik zedelenmede beynin yanısıra organların üçte ikisinde en az iki organ etkilenmiştir. Organ hasarı bulguları olan bebekler arasında renal tutulumuna ait belirtiler en sık olarak görülür (3).

Tablo 5. Yenidoğanda Hipoksik İskemik Ensefalopatide Sarnat ve Sarnat'a göre klinik evrelendirme (16)

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

	<u>EVRE I</u>	<u>EVRE II</u>	<u>EVRE III</u>
Bilinç	Hiperalert	Letarjik	Stupor,koma
Tonus	Normal veya artmış	Hipotonik	Flask
Postür	Hafif distal fleksiyon	Kuvvetli distal fleksiyon	İntermitten deserebrasyon
Gerilme Refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Azalmış/yok
Segmental Myoklonus	Var	Var	Yok
Emme	Zayıf	Zayıf/yok	Yok
Moro	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Okülüvestibüler	Normal	Hiperaktif	Zayıf/yok
Tonik boyun	Hafif	Kuvvetli	Yok
Otonomik Fonksiyon	Jeneralize Sempatetik	Jeneralize Parasempatetik	Her ikisi deprese
Pupiller	Midriyazis	Myozis	Değişken
Kalp Hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Sekresyonlar	Az	Fazla	Değişken
GİS motilitesi	Normal/azalmış	İshal	Değişken
Konvülsiyon	Yok	Sık Fokal/multifokal	Az

Hipoksik iskemik ensefalopatinin geniş bir spektrumu olmasına rağmen, prognozu belirlemek amacıyla ensefalopatinin şiddetinin hafif-orta-şiddetli olarak sınıflandırılması avantajlıdır (16) (Tablo 5). Prematüre yenidoğanda ensefalopatinin klinik özelliklerini belirlemek daha zordur. Nörolojik bulguları, bozukluk oluşma anında, immatür beynin maturasyon evresi çerçevesinde yorumlamak önemlidir.

Term yenidoğanda akut ağır HİE'nin klinik özelliklerinin belirgin bir ilerleyişi vardır.

İlk 12 saat: Doğumdan sonra ilk saatlerde şuur seviyesinde azalmayla beraber bilateral hemisferik fonksiyon bozukluğu bulguları ön plandadır(17, 18, 19, 20). Ağır olarak etkilenen bebek derin stupor halinde veya komadadır (sensoriyel uyarıya yanıt yok veya çok az). Periyodik solunum veya respiratuvar düzensizlik belirgindir. Respiratuvar bozukluğun bu tipi, bilateral hemisferal bozukluğu olan daha büyük çocuk ve erişkinde görülen Cheyne-Stokes solunumunun neonatal karşılığı olarak kabul edilir. Işığa pupiller yanıt sağlamdır. Spontan göz hareketleri mevcuttur. Pupil büyüklükleri değişkendir. Daha az etkilenen bebeklerde dilate reaktif pupiller baskın olmaya eğilimlidir. Daha çok etkilenen bebeklerde ise daralmış reaktif pupiller sıktır. Bebeklerin küçük bir kısmında majör beyin sapı bozukluğuna ait göz bulguları vardır. Fiks dilate pupiller, taşbebek göz hareketleri ve soğuk kalorik stimülasyona fiks göz hareketleri varsa beyin sapında harabiyet söz konusudur. Bu dönemde bebeklerin çoğu belirgin olarak hipotoniktir. Spontan hareketler yok veya minimaldir. Daha az etkilenen bebeklerde

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

tonus korunmuş veya hafif artış olmuştur. Nöbet geçiren bebeklerin %50-60'ında nöbetler 6-12 saatler arasında ortaya çıkar ve genellikle gizli nöbetler şeklindedir.

Nöbetler aşağıda belirtilen şekillerde olabilir:

1. Oküler fenomen, gözlerin sıyrıyıcı, tonik, horizontal hareketleri veya oküler fiksasyonla beraber devamlı göz açıp kapama
2. Emme, şapırdatma veya diğer oral-bukkal-lingual hareketler
3. Ekstremitelerin yüzer, kürek çeker, pedal çevirir tarzda hareketleri
4. Apneik nöbetler

Prematür bebeklerde çoğunlukla jeneralize tonik nöbetler görülür. Bu deserebre veya dekortike postürü taklit edebilir. Termindeki bebekler multifokal klonik nöbetler gösterebilir ve düzensiz klonik hareketlerle karakterizedir. Fokal nöbetler özellikle fokal iskemik serebral lezyonu olan term bebeklerde sıklıkla (20).

12-24 saatler: Bu saatlerde bebeklerin bilinç düzeyinde görünürde bir düzelme olur. Bu durum, serebral fonksiyonun diğer yönlerinde (vizuel fonksiyon, sensorial uyarıya yanıtılık gibi) eş zamanlı kötüleşme ile birlikte olduğu için gerçek bir düzelmeden ayırdedilebilir. Bu görünürde düzelmeye ağır nöbetlerin, apneik atakların, jitterines ve güçsüzlüğün ortaya çıkışı eklenir. Bebeklerin %15-20'si bu dönemde nöbet geçirmeye başlar. Nöbetler genellikle tedaviye dirençlidir. Olguların %50'sinde apneik ataklar görülür. Termindeki bebeklerde genellikle kalça omuz kuşağında, prematürelerde daha çok alt ekstremitelerde güçsüzlük vardır.

24-72 saatler: Bu dönemde, ağır olarak etkilenmiş bebeklerin bilinç düzeyi bozulur. Stupor veya koma gelişebilir. Solunum arresti gelişebilir. Beyin sapı okülomotor bozuklukları daha sıklıkla. Hipoksik iskemik ensefalopati ile ölen bebekler genellikle bu dönemde ölürlür. Ölen prematürelerde genellikle belirgin intraventriküler kanama ve periventriküler hemorajik infarkt vardır. Bu hemoraji fontanelde bombeleşme, hematokritin düşmesi, hipoventilasyon, apne, jeneralize tonik nöbetler, ışığa yanıtsız pupiller ve flask kuadriparezi ile giden bir klinik sendromla kendini gösterir. Nöbet ağır ve orta derecede hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların en az %50'sinde tanımlanmıştır. Ensefalopatinin her derecesinde yanlışlıkla nöbet diye tanı konan jitterness görülebilir. Nöbet genellikle yaşamın ilk gününde başlar ve antikonvülzanlar ile kontrolü zordur. Beyinsapı disfonksiyonu işaretleri (ekstraoküler göz hareketleri bozukluğu, anormal pupiller cevap, apne ve bulber defisit yaşamın ilk üç günü boyunca daha belirginleşir. Sıklıkla ilk 72 saatte ya solunum arresti veya ölümle sonuçlanır (4). Artmış intrakranial basınç sık değildir sadece ağır asfiktik term yenidoğanlarda görülür ve 24-96 saatlerinde maksimaldir. Ön fontanelin klinik olarak palpasyonu ile tanınabilir. İntrakranial basınç kantitatif ölçümü, ya ladd intrakranial basınç monitörü gibi non-invazif tekniklerle, ya da subaraknoid bolt gibi invazif metodlarda yapılabilir. Otuziki asfiktik term yenidoğanla yapılan bir çalışmada, sadece yedi bebekte artmış intrakranial basınç saptanmıştır (18, 20).

72 saatten sonra: Bu noktaya kadar yaşayan bebekler genellikle birkaç gün veya hafta içinde düzelme gösterir. Üç veya dördüncü günden sonra nörolojik durumda yavaş yavaş düzelme genellikle sonraki haftalarda artarak devam eder. Ağır derecede etkilenmiş bebeklerde, nörolojik anomalilerde aynı şekilde devamlılık vardır. Bunların şuur seviyelerinde azalma, emme ile ilişkili beslenme bozuklukları, yutma güçlükleri ve anormal kas tonusu

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

şeklinde bulgular görülebilir. Bebeklerin büyük bir kısmı nazogastrikle beslenme ihtiyacı duyar (3).

Bu klinik özelliklerin her birindeki düzelme oranı değişkendir ve önceden tahmin edilemez. Genellikle en hızlı ilk düzelme gösteren bebekler en iyi uzun dönem prognozu gösterirler. Bir haftalıkken normal nörolojik muayenesi olan bebeklerin normal sonuç için çok yüksek şansı vardır (13).

NÖROPATOLOJİ VE KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYON

Neonatal Hİ serebral hasardan sonra gözlenen klinik ve nöropatolojik anomaliler, temel olarak hasarın yapısı ve etkilenen bebeklerin gestasyonel yaşı ile belirlenir. Bu nedenle term ve prematüre bebekte serebral hasar paternleri ayrı ayrı tartışılmaktadır (Tablo 6) (3).

Tablo 6. Hİ'li Yenidoğanda Nöropatolojik Paternler.

Prematüre Yenidoğan : Selektif Nöronal Nekroz Periventriküler İökomalazi Fokal ve multifokal iskemik serebral nekroz Periventriküler hemorajik infarkt
Term Yenidoğan : Selektif nöronal nekroz Bazal ganglia ve talamusun status marmoratusu Parasagittal serebral hasar Fokal ve multifokal iskemik serebral nekroz

Selektif Nöronal Nekroz: Hİ hasarın sık rastlanan bir tipi olan selektif nöronal nekroz, temel olarak serebral ve serebellar korteks, talamus, beyin sapı ve spinal kordun ön boynuz hücrelerini içerir. Mekanik ventilasyon yardımıyla uzamış yaşam serebral otolizle sonuçlanır. Kronik nöropatolojik değişiklikler nöronal kayıp ve astrositozisi içerir. Bu serebral atrofi ve multikistik ansefalomalazi ile sonuçlanır (3).

Kısa dönem etkiler: Serebral hemisferlere, retiküler aktive edici sistem (RAS)'e veya her ikisine olan hasar, azalmış bilinç düzeyi ile sonuçlanabilir. Nöbetler, serebral kortekse, diensefalona ve hatta orta beyin yapılarına olan hasarı gösterir. Kas tonusu anomalileri, korteks, serebellum veya spinal kord disfonksiyonunu yansıtır. Beyin sapı hasarı, ekstraoküler kas disfonksiyonu, emme, yutma bozuklukları ile sonuçlanır (3).

Uzun dönem etkileri: Değişen derecelerde entellektüel bozulma, motor paraliziler ve nöbetleri içerir. Entellektüel bozulma temel olarak serebral kortikal hasarın sonucunda oluşur. Motor paralişi ise motor sistemin, serebral korteks, subkortikal beyaz madde, orta beyin, serebellum, beyin sapı ve spinal kordu içeren herhangi bir düzeyinde hasar olduğunu yansıtır. Bebeklerin %10-30'unda nöbetler gelişir. Emme ve yutma bozuklukları lokalize beyin sapı bozukluğunu gösterir. Dikkat dağınıklığı hiperaktivite bozukluğu RAS hasarı ile ilişkili olabilir (3).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Status Marmoratus: Bazal ganglia ve talamusun status marmoratusu, selektif nöronal nekrozun bir çeşidi olarak kabul edilebilir. Nöropatolojik özellikleri, nöronal kayıp, gliozis ve hipermiyelinizasyonu içerir. Temel olarak bazal ganglia ve talamusda oluşur ve bölgelerin mermerimsi bir görünümü ile birliktedir (3).

Yenidoğan dönemindeki kısa dönem etkileri bilinmemektedir. Uzun dönem sekelleri ise entellektüel bozulma, distoni, koreoatetoz ve tremoru kapsar (3).

Parasagittal Serebral Hasar: Serebral korteksin ve serebral konveksitelerin parasagittal bölgelerine lokalize subkortikal beyaz madde nekrozunu ifade eder. Lezyonlar anterior, orta ve posterior serebral arterlerin sulama alanlarındadır. Bozulmuş serebrovasküler otoregülasyon bu alanlarda belirgin iske mi ile sonuçlanır. Genellikle bilateral ve simetrik olmakla beraber asimetrikte olabilir (3).

Kısa dönem etkileri yenidoğanda parasagittal hasarın klinik özellikleri proksimal ekstremitelerin proksimalinde hipotoni ve kuvvet kaybıdır (Üstte alttan daha belirgin).

Uzun dönem etkileri spastik kuadriparezi, konuşmada ve vizüel persepsiyonda spesifik anormallikler görülür.

Fokal İskemik Beyin Hasarı: Fokal nekrozun fokal vasküler oklüzyonun sonucu olduğu düşünülür. Asfiktik yenidoğanların %5-20'sinde görülebilir. Term yenidoğanlarda orta serebral arterin sulama alanı en sık tutulur. Serebral infarkt genelde yaygındır. Kronik lezyon, ventrikülle bağlantılı veya bağlantısız kistik kavitasyondur. Beraberinde nöronal kayıp ve serebral atrofiye bağlı tek taraflı ventrikül dilatasyonu görülebilir (3).

Tromboembolizm fokal beyin hasarının en muhtemel nedeni olarak kabul edilir. Embolinin çeşitli kaynakları plasental infarkt, harabiyete uğramış veya kateterize edilmiş damarlardır. Polisitemi, hiperkoagülabilitate (protein C ve S, antitrombin III eksikliği), DIC diğer nedenler arasındadır (3).

Kısa dönem etkileri: Fokal hasarı olan bebekler asemptomatik olabilir. Geniş unilateralezyonu olan olgularda fokal nöbetler, hemiparezi tespit edilebilir. Orta serebral arterin sık tutulumu nedeniyle alttan çok üst ekstremitede güçsüzlük mevcuttur .

Uzun dönem etkileri:Fokal lezyonlar spastik hemiparezi ile sonuçlanırken, multifokal lezyonlar daha sık kuadripareziye neden olur. Serebral korteksin tutulumuyla entellektüel bozukluk ve nöbetler görülür (3).

Periventriküler Lökomalazi(PVL): Prematüre bebekte HI serebral hasar, koagülasyon nekrozu ve periventriküler beyaz maddenin infarktı ile sonuçlanır. Prematüre infan tta serebral korteksin rölatif olarak korunması, ön, orta, arka serebral arterlerin meningeal dallarındaki zengin interarteriel anastomozlara bağlıdır. Olguların yaklaşık %25'inde periventriküler infarkt alanlarına hemoraji görülür ve genellikle ağır intraventriküler hemoraji ile birliktedir (3, 4).

PVL'nin patolojik sonucu, ılımlı vakalarda küçük gliozis alanları ve ventriküler dilatasyonla miyelin azalmasından, daha ciddi vakalarda multikistik ensefalomalaziye kadar değişir(3, 4).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Kısa dönem etkileri: Neonatal periyotta PVL'nin nörolojik bulguları açıkça belirlenmemiştir.

Uzun dönem etkileri: Spastik dipleji veya kuadripleji (alt ekstremiteler daha fazla tutulur), entelektüel gerileme, görme bozukluğu (3, 4).

Fokal ve Multifokal İskemik Nekroz: Arteriyel oklüzyonla ilişkili fokal iskemik serebral lezyonlar prematürelde daha az görülür. Prematüre bebeklerde daha çok multipl küçük damarların tıkanması sonucu oluşan multipl, küçük, dağılmış infarktlar görülür. Prematürede fokal iskemik lezyon kavitasyonla sonuçlanır. Bunun sonucu poransefali, hidransefali veya multistikistik ensefalomalazi oluşur (3).

Uzun dönem etkileri: Hemiparezi, kuadriparezi, fokal nöbetler, mental retardasyon.

Periventriküler Hemorajik İnfarkt(PVHI): PVHI, prematürelde sıklıkla ciddi IVH ile birlikte ortaya çıkar. Genellikle bilateraldir. Daha çok venöz orijinlidir. Venöz infarkt medüller ve terminal venlerin geniş subependimal germinal matris hemorajisi ile tıkanması sonucu oluşur. Kısa ve uzun dönem kliniği prematürelde diğer fokal iskemik lezyonlarda gözlenen klinik özelliklere benzer. İlaveten, posthemorajik ventriküloomegali veya hidrosefali bulunabilir (3, 4).

TANI

Öykü ve Fizik Muayene:Yenidoğanda hipoksik iskemik serebral ensefalopatinin tanısı ayrıntılı bir hikaye ve nörolojik bir muayeneye dayanır. Hikaye, gebeliğin ve doğumun komplikasyonlarını (fetus kalp hızının monitörizasyonu, fetusun asit baz durumu, Apgar skoru, mekonyum varlığı, plasentanın patolojik durumları) detaylı olarak içermelidir. İntrapartum asfiksi, yenidoğan ensefalopatinin açıklamsındaki görüşlere katkıda bulunabilir. Yenidoğan ensefalopatinin klinik özelliklerinin nonspesifik olduğu ve başka olgularda da (enfeksiyon, metabolik olgular, sepsis) oluşabileceği hatırlanmalıdır (3).

Elektrodiagnostik Teknikler: Ağır HİE'den sonra özellikle term yenidoğanlarda karakteristik EEG anomalileri görülebilir (24). İlk olarak amplitüde ılımlı supresyon, elektriksel aktivitede yavaşlama görülür. Bunu 24-48 saatte periyodik bir patern izler. Ara sıra patlamalarla bölünen daha büyük voltaj supresyon periyodları, genellikle asenkron, keskin ve yavaş dalga paterni vardır. Prematüre bebekte bu değişikliğin normal periyodisiteden ayrılması zor olabilir. Sonraki günlerde periyodik patern çok baskın olabilir. Daha ciddi voltaj supresyonu ve diken, yavaş dalga patlamaları ile karakterizedir. Bu “patlama-supresyon” paterni özellikle term bebekte kötü anlama gelir (Şekil 4). Genellikle, EEG'nin yaklaşık bir haftada normale dönmesi yüz güldürücü prognozun habercisidir (16).

EEG anomalisinin tipi, Hİ serebral hasarın özel patolojik türünün göstergesi olabilir. “Patlama-supresyon”, belirgin voltaj supresyonu, izoelektrik EEG gibi diffüz ve ağır anomaliler, en sık diffüz kortikal nöronal nekrozda gözlenir. Pozitif verteks veya rolandik keskin dalgalar, beyaz madde nekrozu olan infantların %75-85'inde görülür. PVL veya PVHI kaynaklı olabilir. Genellikle USG'de ekolusent lezyonların ortaya çıkmasından önce görülür. Fokal, periyodik epileptiform deşarjlar, fokal serebral infarktın özelliğidir (16).

Amplitüd ve Frekans Azalması

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler



Periyodik patern, Multifokal Keskin Dalga Aktivitesi



Periyodik patern, ve Daha Fazla Voltaj Supresyonu



izoelektrik EEG

Şekil 4. Ağır HİE'de EEG değişiklikleri

Respiratör tedavisi amacıyla nöromuskuler blokerlerle paralizisi edilen bebeklerde, devamlı EEG monitörizasyonu, nöbet aktivitesinin belirlenmesinde faydalıdır ve antiepileptiklerle erken müdahale sağlar.

Hİ beyin hasarının değerlendirilmesi için diğer elektrodiagnostik testlerin (Beyin sapı uyarılmış yanıt, İşitsel uyarılmış yanıt, Vizüel uyarılmış yanıt) değeri daha az belirlenmiştir. Bu testler, beyin sapı yapılarını değerlendirmeye olanak tanır. Ancak bunların rutin klinik uygulaması, yenideğanda teknik zorluklar nedeniyle sınırlıdır (3, 16).

Görüntüleme Teknikleri : HİE'de spesifik nöropatolojik tiplerin tanısında kullanılan görüntüleme tekniklerinin yeri Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. HİE'de spesifik nöropatolojik tiplerin tanısında görüntüleme tekniklerinin yeri

Nöropatolojik Tip	MRG	Tec.Scan	BBT	USG
Selektif nöronal nekroz	++	+	+	-
Status marmoratus	++	++	+	++
Parasagittal serebral hasar	++	++	+	-
Periventriküler İökomalazi	++	+/-	+	++
Fokal ve multifokal beyin hasarı	++	++	++	+

Radyonüklid Scannig : Selektif kortikal nekroz, fokal serebral hasar, periventriküler İökomalazi gibi hasarın ayrı nöropatolojik paternleri teknisyum görüntüleme ile belirlenebilir. Sağlam kan beyin bariyerini geçebilen yeni işaretlerin bulunması (tek foton emisyon tomografisi) radyonüklid görüntüleme tekniklerine ilginin yeniden yönelmesine neden olmuştur. Bu tetkikte temel yaklaşım, belirli işaretleri serebral perfüzyonunun ölçülmesi için kullanmaktır. Serebral hasar alanları azalmış radyoaktiviteyle belirlenir (4).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT görüntülemesi, ağır selektif nöronal nekroz, bazal ganglia ve talamus hasarı, periventriküler İökomalazi, fokal ve multifokal iskemik nekrozun belirlenmesinde önemli tanısal bilgi verir. Term bebekte Hİ serebral hasarın değerlendirilmesinde BT'nin büyük önemi vardır. Hİ bozukluktan sonra parankimal

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

hipodansiteleri en iyi göstermek için, BT görüntülemenin zamanı 2-4. günlerdir. Daha geç bebeklik döneminde alınan görüntüler yaygın atrofi veya multikistik ensefalomalaziyi gösterebilir (3).

Diffüz kortikal nöronal hasarın belirlenmesinde BT'nin değeri, ağır asfiktik hasardan bir kaç hafta sonra en belirgindir. Akut dönemde özellikle yaşamın ilk günlerinde, klinik olarak ağır etkilenmiş bebeklerde görülen, bilateral diffüz hipodansite, muhtemelen ödemle birlikte olan belirgin kortikal nöronal hasarı gösterir. Gri-beyaz cevher ayırımında kaybolma ile birlikte olan, derin nükleer yapıda rölatif olarak artmış yoğunlukla görülen diffüz serebral hipodansite 'reversal belirti' olarak adlandırılır (3).

Fokal ve multifokal iskemik beyin harabiyetinin belirlenmesinde BT özellikle önemlidir. Fokal iskemik lezyonların büyük çoğunluğu orta serebral arterin dağılımını içine alır. BT ayrıca asfiksünün komplikasyonu olan hemorajik lezyonları (Subaraknoid kanama, intraventriküler kanama, intraserebral kanama) da belirleyebilir.

Kranial Ultrasonografi (USG): Ön fontanelden yapılan, etkili, noninvaziv, portabl tetkik olan kranial USG özellikle Hİ beyin hasarının değerlendirilmesinde belirgin öneme sahiptir. Majör nöropatolojik lezyonlarda, bazal ganglia ve talamusda olan hasarda, PVL ve fokal, multifokal iskemik beyin harabiyetinde faydalıdır. Özellikle prematüre bebeklerde, germinal matriks ve intraventriküler hemorajide seçilen tekniktir. USG selektif nöronal nekroz ve parasagittal serebral hasarın belirlenmesinde kullanılmaz. Çünkü kortikal ve beyin sapı lezyonları yeterince görüntülenemez. PVL'nin değerlendirilmesinde özellikle hemorajik olduğunda çok faydalıdır. Fokal iskemik lezyonlar lokalize artmış ekojenite alanları şeklinde ortaya çıkabilir (3).

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): MRG, yenidoğanda Hİ serebral hasarla ilgili çalışmalarda sınırlı olarak kullanılmıştır. USG'de PVL'e ait bulguları olan bebeklerde yapılan MRG'lerde T1 ağırlıklı görüntülerde, periventriküler beyaz maddede azalmış sinyal kaydı, gecikmiş miyelinizasyon ve yan ventriküllerin düzensizliği görülmüştür. T2 ağırlıklı görüntüler, beyaz madde hasarını göstermekte daha hassastır. MRG, beyin sapı yapılarındaki hasarın tanısı içinde daha hassas bir tekniktir (3,22).

Pozitron emisyon tomografisi: Temel olarak bir araştırma tekniği olsa da, prematüre bebeklerde intraventriküler hemorajiden sonra bölgesel serebral perfüzyon ve metabolizma hakkında, term bebeklerde de Hİ serebral hasar hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (3).

İntrakranial Basıncın Monitörizasyonu: İntrakranial basıncın devamlı veya sık ölçümleri asfiktik term yenidoğanda beyin ödemi, prematürde posthemorajik hidrosefali tanısında değerlidir. Artmış intrakranial basınç kötü prognozla ilişkilidir (3).

Serebral Kan Akımı: Perinatal asfiksiden sonra ortaya çıkan dolaşımsal anomaliler, artmış bölgesel ve total serebral kan akımı ile birlikte serebrovasküler otoregüasyon kaybıdır. Ardından kardiyak outputta azalma ve sistemik hipotansiyon sonucu, serebral perfüzyonda azalma olur (3).

Biyokimyasal Tetkikler: Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperamoniemi, metabolik asidoz, hiperpotasemi gibi bazı biyokimyasal bozukluklar nörolojik sendroma eşlik edebilir. Ayrıca, artmış kreatin fosfokinaz (CPK BB), hipoksantin, aspartat amino transferaz, laktik asit, laktik dehidrogenaz, fibrinojen Hİ hasarı göstermede faydalı olabilir (3).

TEDAVİ

Özellikle ciddi hipoksik iskemik ensefalopatili bebekler sıklıkla kalp, akciğer, böbrek ve karaciğeri içeren multipl organ disfonksiyonuna sahiptir. Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerin çoğunda primer etkilenme in utero dönemde olur. İntrauterin asfiksisinin önlenmesi çok önemlidir. Burada yüksek riskli fetusun travmayı ve doğum esnasında yakından monitörizasyonu ve maternal risk faktörlerinin belirlenmesiyle başarılı olunabilir.

Destek Tedavi

- Uygun ventilasyon sağlanması :** Primer hipoksik iskemik serebral bozukluk genellikle doğumdan önce ortaya çıksa da etkilenen bebekler genellikle doğumdan sonra da solunum problemleri ile ek bir hasara maruz kalırlar. Bu, SSS'nin etkilenmesi sonucu olduğu gibi akciğerlerin etkilenmesi sonucu da olabilir. Respiratuar distres sendromu, solunum arresti ve uzayan apnelere sık karşılaşırlar. Son yıllarda respiratör tedavisindeki gelişmeler iyi sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Bu tedavi sırasında olguları hipoksiye sokmamak gerektiği gibi hiperoksiden de kaçınılmalıdır. Özellikle prematürelde, retinopati, ponto subüküler nekroz ve vazoobliteratif serebral değişiklik riski yüksektir (3).
- Serebral perfüzyonun sağlanması :** Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve sistemik kan basıncı ile serebral kan akımı arasında yakın ilişki olması, sistemik hipotansiyondan kaçınılmasını gerektirir. Azalmış serebral perfüzyon geniş PDA nedeniyle olabilir. Ayrıca bradikardi ile birlikte olan apneik epizodların serebral kan akımını azaltabileceği gösterilmiştir. İntrakranial hemoraji olasılığını azaltmak için sistemik hipertansiyondan da kaçınılmalıdır. Yenidoğanda sıklıkla polisitemi oluşur(6). Bu nadiren serebral infarktla ilgilidir. Bu yüzden artmış hematokritin tedavi ve izlenimine dikkat edilmelidir (3).
- Nöbetlerin kontrolü :** HI serebral hasardan sonra, özellikle term bebeklerde, hipoksik iskemik serebral hasardan sonra sıklıkla nöbet oluşur. Ek olarak beyin hasarı yapacağından dolayı nöbetlerin kontrolünde agresif tedavi önerilmektedir. Ayrıca nöbetler serebral glukoz ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması veya eksitotoksik aminoasitlerin birikimiyle sonuçlanabilir (3). Deneysel çalışmalarla, nöbet sonucunda, beyinde protein, kolesterol, DNA, RNA ve hücre içeriklerinin azaldığı gösterilmiştir (3).

Antiepileptik tedavi, intravenöz olarak verilen 20 mg/kg fenobarbital ile başlamalıdır. Nöbetler devam ederse, ilave 5 mg/kg dozlarla, total doz 40 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Fenobarbital kullanımının bebeklerin %88'inde nöbetleri kontrol ettiği gösterilmiştir. Nöbetler kalıcı olduğunda tedaviye 10 mg/kg fenitoin eklenebilir(3). Bu tedaviler sırasında kardiorespiratuar fonksiyonların dikkatli bir şekilde monitörizasyonu gereklidir. Diğer antiepileptik ilaçlar, paraldehit, diazepam, primidon ve lorazepam idame tedavi olarak kullanılmamaktadır (3).

Fenobarbital ve fenitoinin idame dozu 3-5 mg/kg'dır. Fenobarbital oral verilebilirse de, fenitoinin oral biyoyararlanımı yetersiz olduğu için iV uygulanmalıdır. İlk günlerde ilaç eliminasyonu artmış olduğundan kan ilaç düzeyleri sık kontrol edilmeli ve dozları ayarlanmalıdır (3).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Antiepileptik tedavinin süresi, nöbet rekürrensının görülme eğilimine göre ayarlanır. HİE'nin ciddiyeti, nörolojik ve EEG anomalilerinin kalıcılığı gibi faktörler tedavinin süresini belirlemede faydalıdır. Kısa süreli tedaviyi amaçlamak esastır (3).

- 4. Beyin ödemi tedavisi :** Yenidoğan döneminde beyin ödeminin tedavideki yönetimi tartışılmalıdır (3). Son yıllarda elde edilen bilgiler, beyin ödeminin altta yatan doku nekrozundan sonra ortaya çıktığını, bu nedenle antiödem ajanların (glukokortikoidler, hiperosmolar ajanlar, hiperventilasyon gibi) kullanımının nörolojik sonucu iyileştirmeyeceğini düşündürmektedir. Ancak asfittik term bebekte sıvı yüklenmesinden kaçınılması uygundur. Serum elektrolitleri, osmolalitesi, idrar çıkışı ve vücut ağırlığının dikkatli takip edilmesi önemlidir. Yenidoğan bebeklerdeki son bulgularda antiödem tedavinin nihai nörolojik bulguları düzelttiğine dair tatmin edici kanıtlar yoktur (3).
- 5. Yeterli kan glukozunun temini:** Hipoksik iskemik serebral hasar süresince optimal kan glukoz düzeyleri tartışılmalıdır. Hasar süresince hipergliseminin hem faydalı hem de zararlı etkilerini gösteren bulgular mevcuttur. Neonatal hayvan modellerinde, glukoz verilmesinin faydalı etkileri gösterilmiştir. Yararlı etkiler serebral glukoz ve ATP konsantrasyonunun devamı ile ilişkilidir. Zararlı etkiler ise aşırı laktik asit birikimiyle ilgilidir (sekonder doku hasarı). Hipogliseminin ılımlı düzeylerde devamının nörolojik bozukluklarla ilgili olduğunu gösteren deneysel bulgular vardır. Bu nedenle normoglisemi devam ettirilmelidir (3).

Tedavide Yeni Yaklaşımlar : Beyni korumanın farklı metodları henüz araştırma aşamasında olup, yenidoğan bebeklerdeki etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir. Beyin koruması için barbiturat, glutamat reseptör antagonistleri, serbest radikaller inhibitörleri (indometazin allopürinol), hipoksantin ve hipotermi gibi çeşitli deneysel metodlar hala araştırılmaktadır (6). Başlıca araştırma, kalsiyum kanal blokerleri ve eksitatör aminoasit antagonistleri (fensiklidin, dekstrometorfan, ketamin, MK 801) üzerinde yoğunlaşmıştır (3). Yüksek sitotoksik kalsiyum seviyeleri, toksik serbest radikallerin özel üretimi gibi, metabolik olaylarda geniş çapta değişikliklere yol açar. Hayvan modellerinde yapılan ilk çalışmalardan, kalsiyum kanal blokerleriyle (flunarazin ve nifedipin) ön tedavinin hipoksik iskemik serebral hasarı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (1). Hasar oluştuktan sonra bu gibi ajanların tedaviye etkisi açık değildir. Eksitatör aminoasit antagonistlerinin (fensiklidin, dekstrometorfan, ketamin, MK-801) kullanımının hipoksik iskemik serebral hasarını azaltmak için faydalı olabileceğine dair deneysel kanıtlar vardır (6). Bebekler için bulgular yetersizdir. Halen taslak halindeki bu deneysel metodların hiçbirisi asfittik yenidoğanda rutin klinik kullanım için yeterli öneri sağlayamamıştır (3).

PROGNOZ

Hipoksik iskemik ensefalopatiden sonra prognozu doğru bir şekilde belirlemek güçtür. Çünkü serebral hasarın yayılımını ve yerleşimini tam olarak belirlemek imkansızdır. Son yıllarda, intrauterin fetal monitörizasyonun gelişmesi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi olguluğun prognozunda önemli oranda düzelmeye sağlamıştır. Prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler Tablo 8'de topluca görülmektedir (3).

Tablo 8: Hipoksik iskemik ensefalopatide prognostik faktörler:

- Fetal monitörizasyon : geç deselerasyonlar, uzamış bradikardi
- Fetal kan gazları: metabolik asidoz
- Apgar skoru : 5. Dakikada < 5

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

- Mekonyum gelmesi
- Neonatal nörolojik sendrom: Orta ve ağır ensefalopatik bulgular olması, bulguların 1 haftadan uzun sürmesi
- Anormal nörofizyolojik parametreler: EEG bozuklukları
- Uyarılmış potansiyeller
- Anormal nörogörüntüleme bulguları

Bunlar arasında prognozu en çok etkileyen faktörler HİE'nin ağırlığı ve süresi ile ilgilidir. Klinik nörolojik sendromun spesifik özellikleri, sendromun ağırlığı, nöbetlerin varlığı ve sendromun süresidir. Robertson ve Finer(21), neonatal sendromun ağırlığı göz önüne alındığında ılımlı ensefalopatisi olan bebeklerde sekel olmadığını, ağır ensefalopatisi olan bebeklerde ise nörolojik sekel oluştuğu ve mortalitenin yüksek olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bu çalışmada 3.5 yaşında sekel oranı %17 olarak bildirilmiştir.

Neonatal nöbetlerin varlığında, nörolojik sekel olasılığı 2-5 kat artmaktadır. Nöbetler erken oluşuyorsa kontrol edilmeleri daha zordur ve her ikisi de kötü prognozu gösterir (3).

Ensefalopatinin süresi ve sonuç arasındaki ilişki de gösterilmiştir. Taburcu olurken nörolojik muayenesi normal olan bebeklerin prognozu normal olmaktadır. Dikkatli nörolojik değerlendirmeye ilaveten, EEG ve görüntüleme teknikleri prognozda yardımcı olabilir. Özellikle term bebekte, BT'de azalmış beyinde doku attenüasyonunun yayılma alanları ile kötü prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde ise attenüasyon değişikliklerinin değerlendirilmesi daha güçtür (3).

Kaynaklar

1. MGCallaghan P, LaPlante M, Gruenglas J. Neurological and Neuromuscular Disorders, in Avery GB, Fletcher MA, MacDonald(Eds), *Neonatology Pathophysiology Management of the Newborn.*, 5th ed. Philadelphia; A Wolters Kluwer Company; 1999:1231-1253
2. Reinhardt S , Coffey CL, Greenfield S. Perinatal asphyxia-basic management-on call problems- diseases-drugs, in Gomella TL(Eds), *Neonatology*, 4th ed. Stamford, Connecticut; A Simon Schuste Company; 1999:480-490
3. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic Cerebral Injury in the Newborn, in Swaimann KF (Eds), *Pediatric Neurology*, second ed. St.Louis: Mosby Year Book; 1994:489-508
4. Yurdakök M. Perinatal asfiksi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1997; 3: 192-196
5. de Vries LS, Larocche JC, Levene MI. Cerebral ischaemic lesions, in *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. (Eds, Levene MI, Bennett MJ, Punt J). Edinburg, Churchill Livingstone, 1988; 326-338.
6. Kjellmer I. Prenatal and intrapartum asphyxia, in Levene MI, Bennett MJ, Punt J (Eds), *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1988:357-392
7. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 1995; 95:263-269
8. Porter KB, O'Brien XF, BenoitR. Comparison of cord metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. *Obstet Gynecol*, 1992; 79:394-397
9. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*, 1994; 342:1199-1206
10. Dalkara T, Yoshida T, Inkura K, Mosbkowitz MA. Dual role of nitric oxide in focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, 1994; 33:1447-1452

11. Schleien CL, Kuluz JW. The role of leukocytes in global and focal brain ischemia, in *Intensive care in Tibboe ID, van der Voort E (Eds), Childhood*. Berlin; Springer-Verlag; 1996:175-186
12. Peliowski A, Finer NN, Birth asphyxia in the term infant, in Sinclair JC, Bracken MB (Eds). *Effective Care of the Newborn Infant*. Oxford University Press; 1992:249-279
13. Koçak G, Çeliker A. Adenozin ve kardiyolojide kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1996; 39:579-589
14. Szaflarsik J, Burtrum D, Silverstein FS. Cerebral hypoxia- ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke*, 1995; 26:1093-1100.
15. Blennow M, Zeman J, Dahlin I, Lagercrantz H. Monoamine neurotransmitters and metabolites in the cerebrospinal fluid following perinatal asphyxia. *Biol Neonate*, 1995; 67:407-413
16. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, 1976; 33:696-705
17. Volpe JJ. Observing the infants in the early hours after asphyxia. *Intrauterin Asphyxia and the Developing Fetal Brain*, Chicago, Year Book: 1977; 77
18. Volpe JJ. Perinatal hypoxic ischemic brain injury. *Pediatr Clin North Am*, 1976; 23:383-397
19. Volpe JJ. Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Neuropathology and clinical aspects, *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1996; 22:180-238
20. Voorthies TM, Lipper EG, Lee BC. Oclusive vascular disease in asphyxiated newborn infants. *J Pediatr*, 1984; 105:92-96
21. Finer NN, Robertson CM, Richards RT. Hypoxic ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. *J Pediatr*, 1981; 98:112-117
22. Byrne P, Welch R, Johnson MA. Serial magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr*, 1990; 117:694-700.
23. Nieto-Sampedro M, Lewis ER, Cotman CW, Manthorpe M, Skaper SD, Barbin G, Longo FM, Varon S. Brain injury causes a time-dependent increase in neurotrophic activity at the lesion site. *Science*, 1982; 217:860-861

BÖLÜM 4

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA STEROİD TEDAVİSİNİN YERİ VE ÖNEMİ

Mustafa DÜĞER

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medipol Mega Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
ORCID: 0000-0002-4091-6465

Mahmut SUBAŞI

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medipol Mega Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği
ORCID: 0000-0001-6299-3413

1. COVID – 19 Pandemisi

2020–2021 döneminde, 160 milyondan fazla COVID-19 vakasının görüldüğü pandemi nedeniyle, 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk COVID-19 pnömonisinin kaydedilmesinden bu yana sadece 1 yılda yaklaşık 3.5 milyon ölüm tespit edilmiştir. Klinik çalışmalar başlangıçta öncelikle hastaneye yatırılan vakalar üzerinde yürütülmüş ve bulgular incelendiğinde COVID-19'un başlangıcının, en sık ateş, öksürük/boğaz ağrısı ve miyalji ve/veya yorgunluk olmak üzere viral pnömoni ile sıklıkla ilişkili semptomlarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (1).

İlk vaka, şiddetli takipne (330 nefes/dakika) veya azalmış oksijen saturasyonu (istirahatte %93 veya $PaO_2/FIO_2 < 300$ mm Hg), kritik (mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, sepsis), yoğun bakım gerektiren şok veya diğer organ fonksiyon bozukluğu ve/veya yetmezliği olarak ifade edilmiştir. İlk raporlar, laboratuvar tarafından doğrulanmış vakaların %80'e kadarının hafif-orta şiddette hastalığa sahip ve %14'ünün şiddetli olduğunu göstermiştir. Hastalığın çok ağır olduğu, %6'sının ise yoğun bakım gerektiren kritik aşamaya geldiği görülmüştür. Genel vaka-ölüm oranları erken kohortlarda %2 – %5 düzeyinde saptanmıştır. 60 Yaş üzerindeki kişiler, ciddi hastalık ve ölüm açısından en yüksek risk altındadır ve ayrıca altta yatan rahatsızlıkları (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı ve kanser dahil) olanlar da vardır. Geniş ölçekli testler mümkün hale geldikçe enfekte bireylerin büyük bir kısmının asemptomatik olduğu ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda %80'e varan oranlarda asemptomatik vakalarla karşılaşmıştır hatta hastalar %30'a varan oranlarda enfeksiyon boyunca asemptomatik kalır. Şiddetli COVID-19 tedavisi gerektiren vakaların ardından uzun vadeli sağlık sorunları rapor edilmiştir. Hastaneye yatmanın yanı sıra hastaneye yatmadan SARS-CoV-2 sonucu pozitif olan kişilerin %2,5–14'ünde uzun süreli semptomların ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (2).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

COVID-19 şüphesi olan hastalar birçok hasta grubunu içermektedir; çünkü COVID-19 üst ve alt solunum yolu semptomlarının yanı sıra genel semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Farklı semptom kümeleri tanımlanmıştır (3):

- *Solunumla ilgili (öksürük, balgam, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kulak ağrısı, hırıltı ve göğüs ağrısı);*
- *Sistemik (miyalji, eklem ağrısı ve yorgunluk);*
- *Enterik (karın ağrısı, kusma ve ishal).12 Bununla birlikte, herhangi bir belirti veya semptomun yokluğu veya varlığı, hastalığı ekarte edecek veya dışlayacak kadar doğru bulunmamıştır.*

Hastaneye yatırılan tüm COVID-19 şüpheli hastalar izole edilmeli ve sağlık personeli tarafından hastalarla temas halindeyken daima kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır. Klinik tabloların heterojen yapısını hesaba katmak için hastalar, Enfeksiyonun yalnızca genel semptomları olan hastalar, solunum yolu semptomlarıyla başvuran hastalara benzer şekilde ele alınır (4).

Hastalığın tanısında klinik belirtilerin yanısıra RT – PCR altın standart yöntem olarak karşımıza çıkmıştır. Ek olarak CRP, prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçleri, kreatinin ve eGFR'nin yanı sıra laktat dehidrojenaz (LDH) ve alanin aminotransferaz (ALT) içeren hepatik enzimleri içeren hematolojiyi içermelidir. Yatan tüm COVID-19 hastalarında plazma glukozu ve HbA^{1c} ölçümü yapılmalı ve deksametazon tedavisi sırasında plazma glukozu izlenmelidir. Solunum sıkıntısı varsa arteriyel ponksiyon analizi yapılmalıdır. Fibrin d-dimer, Troponin-I ve ferritin gibi koroner belirteçler, kardiyovasküler olay ve hiperinflamasyon riski nedeniyle COVID-19 hastalarında düşünülebilir. Bu işaretleyiciler var bunların hepsi hastalığın ilerlemesi, şiddeti ve sonucu ile ilişkilendirilmiştir (5).

Görüntüleme tanı için çok önemli değildir, ancak akciğer grafisi herkes için önemli bir muayenedir ve hastalığın ciddiyetini ve tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılır. Akciğer grafisi normal olabilir ancak sıklıkla iki taraflı periferik interstisyel infiltrasyonlarla birlikte görülür. Torakal Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak tanı sürecine yardımcı olmak ve test testlerinin daha az hassas olduğu pandeminin erken dönemlerinde sürekli izolasyon ihtiyacını belirlemek için kullanılmıştır. Belirtiler diğer viral pnömonilerde görülenlere benzer ve COVID-19 hastalığına özgü değildir; bu nedenle, COVID-19 için BT görüntülemenin tanısız değeri düşüktür ve radyografik yorumlamaya göre değişkendir. Yine de hastaneye yatırılan hastaların %80'inden fazlasının BT taramalarında anormal bulguların ortaya çıkacağı unutulmamalıdır. Tanıdan sonraki iki gün içinde başvuran hastaların %56'sının BT'sinin normal olduğunu bulunmuştur. Sık görülen bulgular, periferik buzlu cam opaklığı ve iki taraflı yamalı gölgeleme olup her biri birden fazla yerde bulunur. Konsolidasyon genellikle sürecin ilerleyen aşamalarında görülür (5).

2. COVID-19 Tedavisi

1. Oksijen ve sıvı tedavisi

Tedavide odaklanılan ana alan, solunum frekansını (RF) <24/dakika, oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde ve/veya pO₂'yi 8,5kPa'nın üzerinde tutmaktır. Hasta bu seviyeleri koruyamazsa oksijen tedavisi başlatılır ve solunum hipoksisinin ciddiyetine göre ölçek artırılır. Alışılmış oksijen saturasyonu normal bireylere kıyasla daha düşük olabilir ve KOAH gibi komorbiditeleri olan hastalarda hedef seviyeler farklılık gösterebilir. Hasta

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

hipoperfüzyon veya şok belirtileri göstermediği sürece sıvı tedavisi konusunda kısıtlayıcı bir yaklaşım benimsenir (6).

Erken ko-enfeksiyonun nadir olduğu COVID-19 hastalarına rutin olarak antibiyotik uygulanmamalıdır. Makul bakteriyel enfeksiyon şüphesi olması ve intravenöz tedaviye ihtiyaç duyulması durumunda, i.v. mikrobiyolojik test sonuçlarına göre piperasilin/tazobaktam başlanabilir (6).

2. Antikoagülan Tedavi

Hiperkoagülasyon, COVID-19'un neden olduğu bilinen ve ciddi bir durumdur. Hastalığın bir parçası olarak büyük damarlarda (*DVT, pulmoner emboli*) ve daha küçük damarlarda tromboz riskinin önemli ölçüde artmasına neden olan hiperinflamatuvar yanıt şeklinde gözlenir. İnflamatuvar sitokinlere ve pıhtılaşma yolunun aktivasyonuna yol açabilen, hipoksi ve COVID-19'a ikincil sistemik inflamasyonu içerdiği varsayılmaktadır. Bununla mücadele etmek için risk altındaki hastalara, tromboprofilaksi olarak heparin uygulanabilir. Hastaneye yatışın birincil nedeninin COVID-19 olduğu hastalarda günlük 5000 ünite (*1 doz*) verilmeli, böbrek yetmezliği durumunda doz azaltımı uygulanmalıdır. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarına daha yüksek doz (*günde iki kez*) uygulanması düşünülebilir. Aktif kanama ve trombosit sayısının $<30 \times 10^9/L$ altında olması heparin tedavisinin kontrendikasyonlarıdır (7).

3. Antiviral Tedavi

Antiviral tedavi, oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ancak mekanik olarak ventile edilmeyen (*oksijen tedavisi olmadan O_2 saturasyonu <94 veya subjektif oksijen tedavisi ve akciğer infiltrasyonu ihtiyacı olan*) COVID-19 pnömonisi olan 12 yaş üstü hastalar için endikedir. Viral RNA'ya bağımlı RNA-polimeraz inhibitörü Remdesivir'in, bu hasta grubunda tedavinin ilk 14 günü içindeki mortalitenin yanı sıra iyileşme süresini de azalttığı gösterilmiştir (8). Mortalitede azalma yalnızca COVID-19 pnömonisi olan ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ancak invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastaların bir alt grubunda bulunmuştur tedaviye başladıktan sonraki 14 gün içinde etkili bulunmuştur. Oksijen takviyesine ihtiyaç duymayan hastalarda Remdesivir'in anlamlı bir etkisi bulunmamış ve hali hazırda ventilatör/ECMO kullanmakta olan hastalarda başlatıldığında hiçbir etkisi bulunmamıştır. DSÖ'nün SOLIDARITY çalışmasından elde edilen sonuçlar, Remdesivir'in ölüm riski üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. DSÖ, Remdesivir'i standart tedavinin bir parçası olarak önermemektedir. Etkisi olduğu gösterilen hasta grubundaki optimal tedavi süresi ACTT-1 çalışmasındaki tedavi şu anda mevcut verilerle netlik kazanmamıştır (9).

Hasta Yoğun Bakım Ünitesine taşınmadan önce Remdesivir uygulaması başlatılmışsa, herhangi bir hastalık belirtisi görülmediği sürece planlandığı gibi devam ettirilmelidir. Olası yan etkiler kreatinin veya plazma alanin aminotransferazın (ALT) artışı olarak özetlenebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara gelince, Remdesivir tedavisine ilişkin veriler eksiktir. Ancak uzman görüşüne göre, bu hastalar antiviral tedavinin en büyük faydalarından yararlanabilir. Hızlı ve ölümcül sonuç riski nedeniyle, bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastaya SARS-CoV testi pozitif çıkar çıkmaz, tedaviye başlamadan önce ihtiyaç duyulan klinik belirtileri beklemek yerine Remdesivir verilmesi tercih edilebilir (10).

Kontrendikasyonlar arasında eGFR'nin <30 mL/dakika olması veya diyaliz, ALT $>$ normal seviyelerin üst sınırının 5 katı, Remdesivir'e aşırı duyarlılık, çoklu organ yetmezliği, >1 vazopressör ilaç kullanımı ve veri eksikliği nedeniyle hamilelik ve emzirme yer alır (11).

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

Remdesivir'in intravenöz dozu ilk 24 saatte 200 mg, ardından dört gün boyunca günde 100 mg'dır. Ciddi immünsüpresyonu olan hastalarda uygulama beş ila on gün daha uzatılabilir. Hastalar ilk beş günden önce taburcu edilirse tedavi kesilir (11).

4. İmmünsüpresif ilaçlar

İnterlökin-6 (*IL-6*) antagonisti Tocilizumab'ın COVID-19 tedavisine yönelik randomize çalışmaları tamamen kesin sonuçlar göstermemiştir. COVACTA da dahil olmak üzere bazı randomize kontrollü çalışmalar 28. günde mortalitede bir fark göstermemiş, ancak çalışmaların birçoğu yoğun tedavi ihtiyacına veya ölüme ilerleme riskinin azalması açısından yararlı etkiler sunmuştur (12). Yakın zamanda yoğun tedaviye ihtiyaç duyan hastaları ve steroid tedavisine rağmen hiperenflamasyonu olan ve klinik kötüleşen hastaları içeren REMAP-CAP ve RECOVERY çalışmalarında, *IL-6* antagonisti ile tedavi edildiğinde mortalitenin biraz daha düşük olduğunu bulunmuştur (*REMAP-CAP, hospitalizasyon mortalitesi: %27'ye karşı %36; RECOVERY, 28 günlük mortalite: %31'e karşı %35*) (12, 13).

Tocilizumab tedavisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış, yaşı >18 olan, immün yeterliliği olan, COVID-19 için steroid tedavisi gören, O_2 saturasyonunu %92'de tutmak için ≥ 10 L/dk oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda düşünülebilir. 2 günlük steroid tedavisine veya oksijen talebinde hızlı bir artışa veya yoğun tedaviye başlanmasına rağmen klinik durumda düşüş (*vazopresör, mekanik ventilasyon veya yüksek akış $>FiO_2$ %40 ve akış $>30l/dk$*) ve CRP >75mg/L seyretmesi durumunda Tocilizumab önerilir (14).

Tedavinin kontrendikasyonları: bağışıklık bozukluğu, divertiküloz, karaciğer hastalığı veya normal üst düzeyin >1,5 katı ALT/AST değerleri olarak sayılabilir. Mutlak kontrendikasyonlar hamilelik, emzirme, divertikülit, normal düzeyin üst sınırının 5 katının üzerinde ALT/AST, trombosit sayısının $<50 \times 10^9/L$ veya nötrofil sayısının $<2 \times 10^9/L$ olmasıdır. Dozajlar vücut ağırlığına göre değişmekte olup kilo başına 8 mg (800 mg'a kadar) bir defa verilmektedir. Tocilizumab süperenfeksiyonları, ateş oluşmaması ve CRP artışı eksikliği gibi belirtileri maskeler. Tocilizumab ile tedavi edilen hastalar için sık sık tarama yapılması düşünülmeli ve mikrobiyolojik teşhis için düşük bir eşik uygulanmalıdır. Bu nedenle her zaman CRP yerine prokalsitonin kullanılması ve geniş kapsamlı antibiyotik tedavisi için düşük eşik korunması önerilir. *IL-6* antagonisti ile tedavi edilen hastalara klinik izlemenin yanı sıra hematoloji ve karaciğer fonksiyonunun kontrolü de önerilmelidir (15).

Diğer antiviral ve antiinflamatuvar tedavi. Diğer antiviral veya antiinflamatuvar tedaviyi önercek kanıt yoktur. Hidroksiklorokin (+/- *Azitromisin*) ve Lopinavir ve/veya Ritonavir, COVID-19 tedavisinde önerilmemektedir (15).

3. COVID-19 Tedavisinde Steroid Kullanımı

Steroidler, romatoid artrit, multipl skleroz, crohn hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisi için piyasada bulunan iyi bilinen ilaçlardır. Çeşitli vaka raporları, vaka serileri ve araştırma makaleleri, steroid kullanmanın faydalarını göstermiştir. Hastanede yatan COVID-19 hastaları ve şiddetli COVID-19 hastaları için hayat kurtarıcı ilaçlara dönüşebilirler. Düzenleyici otoriteler ayrıca ciddi COVID-19 hastalarında steroid kullanımını tavsiye etmektedir (16).

2 Eylül 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (*DSÖ*) klinik bakım kılavuzunu güncellemiş ve ciddi ve kritik COVID-19 hastalarında tıbbi gözetim altında kortikosteroid kullanımını önermiştir. Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (*NIH*) kılavuzlarına (*3 Kasım 2020'de güncellendi*) göre

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

kortikosteroidler, şiddetli COVID-19 hastalarında sistemik inflamasyonu kontrol etmek için kullanılabilir (9, 17). Yakın zamanda, 22 Nisan 2021'de Hindistan Tıbbi Araştırma Konseyi (ICMR) kılavuzları güncellenmiş ve hastanede yatan COVID-19 hastalarında kontrendike değilse metilprednizolon gibi steroidlerin kullanılması önerilmiştir. Ciddi COVID-19 hastalarının hayatının steroid kullanılarak kurtarıldığı gözlemlenmiştir ancak steroidlerin COVID-19 hastalarındaki kesin rolü hala cevaplanması gereken sorular bulunmaktadır (17).

Steroidlerin COVID-19 tedavisinde hayat kurtarıcı ilaçlar olduğu bulunmuştur. Sitoplazmaya girer ve nükleer reseptörler üzerinde etki ederek spesifik mRNA'nın sentezine ve protein sentezine neden olur. Hem doğuştan (*nötrofiller*) hem de edinilmiş (*T ve B lenfositleri*) bağışıklık sistemi bileşenlerinin hiper aktivasyonunu ve ciddi COVID-19 vakasını karakterize eden sitokin fırtınasını azaltır. Yapılan meta-analizlerde steroid kullanan COVID-19 hastalarının ölüm oranları, steroid kullanmayan hastalara kıyasla önemli bir azalma göstermiştir (17).

COVID-19 salgınının ilk günlerinde steroid kullanımı konusunda tartışmalar vardı. Bununla birlikte, RECOVERY çalışması da dahil olmak üzere birçok klinik çalışmanın sonuçlarının bildirildiği gibi, oksijen tedavisine ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarında steroid kullanımı, standart bir tedavi önlemi olarak kendini kanıtlamaktadır. COVID-19'a yönelik çeşitli kılavuzlar, orta ve ağır hastalar için steroid kullanımını önermekte ve genellikle 10 gün süreyle veya taburcu olana kadar deksametazon 6 mg uygulanması tavsiye edilmektedir. Ancak, steroid kullanımının belirtilen limitlerin ötesinde kullanılıp kullanılmadığı yeterince değerlendirilmemiştir. Genel olarak önerilen rejim, durumu ciddi olmaya devam eden hastalarda faydalıdır (17).

Oh ve arkadaşları steroidlerin gerçek klinik ortamlarda nasıl kullanıldığını ve daha uzun süreli veya daha yüksek dozda steroid ile tedavi edilen hastaların özelliklerini tanımlamıştır. Çalışma sonuçlarına göre steroid grubundaki hastaların %17.5'i daha uzun süreli veya daha yüksek dozda steroid kullanmıştır. Hastaların daha yaşlı olduğu, hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu ve düzenli dozda steroid alan hastalara göre daha sık mekanik ventilatör veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulandığı görülmüştür. Bu, doktorların durumu ağır veya kritik olan hastalarda steroidin dozunu veya süresini artırarak prognozu iyileştirmeye çalıştıkları anlamına gelir. Bu çalışmanın sonuçları, ciddi veya kritik COVID-19 hastalarının tedavisinde steroid kullanımına ilişkin ipuçları için kaynak görevi görebilir (18).

Ancak, daha uzun süreli veya daha yüksek dozda steroidin COVID-19 hastalarına faydalı olup olmayacağı konusunda belirsizlikler vardır. Çok az çalışma steroid dozuna göre prognozu karşılaştırmıştır. Bir çalışma, COVID-19 ile ilişkili solunum sıkıntısı sendromunun tedavisi için 8 mg ve 16 mg deksametazon kullanımını karşılaştırmış ve ventilatörsüz günlerde herhangi bir fark olmadığını, ancak daha yüksek doz grubunun serbest bırakılmak için gereken sürenin arttığını gösterdiğini bildirmiştir. Optimum steroid kullanım süresine ilişkin çalışmalar, özellikle de inatçı ciddi durumu olan hastalar için daha sınırlıdır (19).

4. COVID-19 Tedavisinde Steroid Kullanımına İlişkin DSÖ Kılavuzu

Çok sayıda randomize çalışma, sistemik kortikosteroid tedavisinin, muhtemelen akciğer hasarına ve çoklu sistem organlarına yol açabilen, COVID-19'un neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı hafifleterek, oksijen desteğine ihtiyaç duyan, hastanede yatan COVID-19

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

hastalarında klinik sonuçları iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Bunun aksine, oksijen desteğine ihtiyaç duymayan, hastanede yatan COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımı hiçbir fayda sağlamamış ve mortaliteyi artırmıştır. COVID-19 Tedavi Kılavuzları Panelinin sistemik kortikosteroid kullanımına ilişkin önerileri Hastanede yatan COVID-19 hastalarındaki veriler bu klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Hastaneye yatırılmayan COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımını destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır (16).

Öneriler (16)

- Panel, hastaneye yatırılmayan hastalarda başka bir endikasyon olmadığına deksametazon veya diğer sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasına karşı tavsiyede bulunur (AIIb).
- Panelin hastanede yatan belirli hastalarda deksametazon veya diğer sistemik kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin tavsiyeleri için Hastanede Yatan COVID-19 Hastası Yetişkinlerin Terapötik Yönetimi bölümü ile açıklanmıştır (*aşağı bakınız*).
- Altta yatan bir durum nedeniyle deksametazon veya başka bir kortikosteroid alan COVID-19 hastaları, sağlık personelinin talimatına uygun olarak bu tedaviye devam etmelidir (AIII).

Hastanede Yatmayan Yetişkinler

Hastaneye yatırılmayan COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımını destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle bu popülasyonda sistemik kortikosteroid kullanımının güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Genel olarak sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, ayaktan tedavi ortamında tespit edilmesi ve izlenmesi zor olabilecek advers olaylarla (*hiperglisemi, nöropsikiyatrik semptomlar, ikincil enfeksiyonlar*) ilişkilidir (16).

Hastanede Yatan Yetişkinler

RECOVERY çalışması, Birleşik Krallık'ta, hastanede yatan 6.425 hastaya 10 güne kadar günde bir kez 6 mg deksametazon artı standart bakım veya yalnızca standart bakım almak üzere randomize, çok merkezli, açık uçlu bir çalışmadır. 28 günde ölüm oranı, hastalar arasında daha düşüktü. Deksametazon alan hastaların, yalnızca standart bakım alan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Deksametazonun bu faydası, mekanik olarak ventile edilen veya kayıt sırasında oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda gözlemlendi. Bunun aksine, oksijen desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda herhangi bir fayda görülmedi (17).

Mekanik ventilasyonla veya mekanik ventilasyon olmadan oksijen desteği alan kritik hastalar arasında, bazıları erken sonlandırılan birkaç klinik çalışma, sistemik kortikosteroidlerin standart bakım veya plaseboyla karşılaştırıldığında 28 günde tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olduğunu gösterilmiştir (16).

Randomize kontrollü çalışmalara ek olarak, büyük bir gözlemsel çalışma, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu pozitif olan, hastanede yatan 15.404 hastada sistemik kortikosteroid kullanımını değerlendirdi (20). Kortikosteroidler 60 hastaya uygulandı. Hastaların %'si başvurudan sonraki 48 saat içinde, kortikosteroid alan hastaların %95'i deksametazon aldı. Toplam 9.450 hastaya çalışma sırasında oksijen desteği verilmedi. Bu hastaların 3.514'ü (%37) ortalama 5 gün süreyle (IQR 3 – 8 gün) uygulanan deksametazon aldı. Ortalama tedavi etkisi tahminleri kullanıldığında, oksijen desteği olmadan deksametazon alan

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

hastalarda 90 gün içinde artan ölüm riskine sahipti (RO 1,76; %95 GA, 1,47-2,12). Oksijen desteği olmadan veya düşük akışlı nazal kanül oksijeni ile deksametazon alan hastaların ölüm riski %60 daha yüksekti. Bu çalışma gözlemsel olmasına rağmen araştırmacılar potansiyel yanlılığı en aza indirmek için eğilim puanlaması ve ağırlıklı analizler dahil olmak üzere çeşitli istatistiksel teknikler kullandılar. Ek olarak, bu çalışmadaki çeşitli alt grup ve duyarlılık analizleri genel sonuçları doğruladı (20).

Deksametazon Dozu

RECOVERY çalışmasında, 10 güne kadar günde bir kez 6 mg deksametazonun kullanımı araştırıldı. Bu, şu anda hastanede yatan COVID-19'lu yetişkinler için önerilen dozdur. Diğer birçok randomize kontrollü çalışma, farklı düzeylerde solunum desteği olan hastanede yatan hastalarda daha yüksek dozlarda deksametazon veya diğer kortikosteroidlerin rolünü değerlendirdi (17). *Bazı önemli çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir:*

Geleneksel Oksijen Alan veya İlave Oksijen Olmayan Hastalar

RECOVERY çalışması, COVID-19 ve hipoksemi kanıtı olan (yani geleneksel oksijen desteği alan veya oda havasında oksijen saturasyonu <%92 olan) hastaların olağan bakım artı yüksek doz deksametazona (20 mg) randomize edildiği ek bir çalışmayı içeriyordu. 5 gün boyunca günde bir kez, daha sonra 5 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar günde bir kez 10 mg dozda kortikosteroid tedavisi uygulandı. 11 Mayıs 2022'de araştırmanın bağımsız veri izleme komitesi, geleneksel oksijen tedavisi alan ve almayan katılımcıların çalışma kaydını durdurdu. 1.272 katılımcı arasında 28 günlük mortalite, yüksek doz deksametazon kolunda normal bakım koluna göre daha yüksekti (%19'a karşılık %12; oran oranı 1,59; %95 GA, 1,20-2,10; $P = 0,0012$) (17).

Non-invazif veya Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalar

COVID – STEROİD – 2 çalışması, COVID-19 ve şiddetli hipoksemisi olan kişilerde farklı dozlarda kortikosteroid kullanımını araştırdı (21). Bu çok merkezli araştırmada, en az 10 L/dk oksijen veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastanede yatan hastalar, 10 gün boyunca günde bir kez 6 mg deksametazon ($n = 485$) veya günde bir kez 12 mg deksametazon ($n = 497$) olacak şekilde randomize edildi. Randomizasyondan sonraki 28 günde yaşam desteği olmadan hayatta kalan ortalama gün sayısı, deksametazon 6 mg kolunda 20,5 gün ve deksametazon 12 mg kolunda 22,0 gün olup, 1,3 günlük düzeltilmiş ortalama fark elde edilmiştir (%95 GA, 0-2,6; $P = 0,07$). 28 veya 90 günlük mortalite açısından kollar arasında herhangi bir fark bulunmadı. Her ne kadar bu geleneksel analizler istatistiksel anlamlılığa tam olarak ulaşmasa da önceden planlanmış bir Bayes analizi, deksametazon 12 mg'in deksametazon 6 mg'a göre daha yüksek fayda olasılığına ve daha düşük zarar olasılığına sahip olduğunu buldu (22).

COVIDICUS çalışmasında, COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar, 10 gün boyunca günde bir kez 6 mg deksametazon ($n = 276$, bunların 37'si RECOVERY çalışmasının sonuçları yayınlanmadan önce plasebo almıştır) (23) veya yüksek dozda almak üzere randomize edilmiştir. Deksametazon dozu (5 gün boyunca günde bir kez 20 mg, ardından 5 gün boyunca günde bir kez 10 mg; $n = 270$) (24). Başlangıçta 98 hasta mekanik ventilasyon alıyordu, 114'ü sürekli pozitif hava yolu basıncı alıyordu, 10'u ise non-invazif ventilasyon, 199'u yüksek akışlı nazal kanül oksijeni alıyordu ve 125'i geri maske yoluyla

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

standart oksijen tedavisi alıyordu. Kollar arasında 60 günlük mortalite açısından fark bulunmadı (*HR 0,96, %95 GA, 0,69–1,33, P = 0,79*) (24).

Bu çalışmalardan elde edilen karışık sonuçlar, Panelin, non-invaziv veya mekanik ventilasyon alan hastalar da dahil olmak üzere, ek oksijene ihtiyaç duyan, hastanede yatan COVID-19 hastalarında tercih edilen deksametazon dozu olarak günde bir kez 6 mg'ı önermeye devam etmesine yol açtı. Ancak Panel, COVID – STEROİD – 2 çalışması sırasında yürütülen hem konvansiyonel hem de Bayes analizlerinin, 12 mg'lık bir dozun noninvaziv veya mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda fayda sağlayabileceğini öne sürdüğünü belirtmektedir (25, 26)

COVID – STEROİD – 2 araştırmasındaki hastaların çoğu, kortikosteroidlerin ötesinde ek immüno-modülatör almadı. Şu anda, tedavi için diğer immüno-modülatörlerle kombinasyon halinde günde bir kez 6 mg deksametazondan daha fazla veya daha az kullanmanın güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri bulunmamaktadır (25).

Kombine İmmüno-modülatör Tedavisi

Sistemik kortikosteroidlerin tocilizumab (*bkz. İnterlökin-6 İnhibitörleri*)^{9,10} veya barsitininib (*Janus Kinaz İnhibitörleri*) dahil olmak üzere diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmasının, özellikle hastanede yatan COVID-19 hasta alt gruplarında klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (27).

Deksametazon Dışındaki Sistemik Kortikosteroidler

Hidrokortizon (28, 29) ve metilprednizolon (30, 31) dahil olmak üzere deksametazon dışındaki sistemik kortikosteroidler, çeşitli randomize çalışmalarda COVID-19 tedavisi için incelenmiştir. RECOVERY sonuçlarının açıklanmasından ardından bu çalışmalardan bazıları, erken durduruldu. Sonuç olarak, bu çalışmaların çoğunun örneklem büyüklüğü, etkinliği değerlendirmek için yetersizdi (*yani, birçok nokta tahmini yararlı bir etkiyi öne sürse de bir etkiyi kesin olarak doğrulamak veya dışlamak için çok az olay vardı*). Bu nedenle, COVID-19 tedavisinde hidrokortizon veya metilprednizolon kullanımını destekleyen kanıtlar deksametazon kullanımını destekleyen kanıtlar kadar güçlü değildir. Mevcut kanıtlara dayanarak, Panel aşağıdaki sonuçlara varmıştır (28 – 31):

- *Deksametazon yoksa alternatif glukokortikoidler (örn. prednizon, metilprednizolon, hidrokortizon) kullanılabilir.*
- *Bu ilaçlar için, 6 mg deksametazon (oral veya intravenöz)16 ile toplam günlük doz eşdeğerleri şunlardır:*
 - *Prednizon 40 mg*
 - *Metilprednizolon 32 mg*
 - *Hidrokortizon 160 mg*
- *Yarılma ömrü, etki süresi ve uygulama sıklığı kişiden kişiye farklılık gösterir.*

Kortikosteroidler (32, 33).

- *Uzun etkili kortikosteroid: Deksametazon; yarı ömrü 36 ila 72 saattir, günde bir kez uygulanır.*

Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler

- *Orta etkili kortikosteroidler: Prednizon ve metilprednizolon; yarı ömrü 12 ila 36 saattir; günde bir kez veya günde ikiye bölünmüş doza uygulanır.*
- *Kısa etkili kortikosteroid: Hidrokortizon; yarılanma ömrü 8 ila 12 saattir; günde 2 ila 4'e bölünmüş dozlarda uygulanır.*
- *Hidrokortizon, COVID-19 hastalarında septik şoku yönetmek için yaygın olarak kullanılır; Daha fazla bilgi için Yetişkinler için Hemodinamik bölümüne bakın. Akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda daha önce çalışılan diğer kortikosteroidlerden farklı olarak deksametazon mineralokortikoid aktiviteye sahip değildir ve dolayısıyla sodyum dengesi ve sıvı hacmi üzerindeki etkileri minimum düzeydedir.*

İzleme, Yan Etkiler ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Klinisyenler, deksametazon alan COVID-19 hastalarını belirli yan etkiler (*hiperglisemi, ikincil enfeksiyonlar, psikiyatrik etkiler, avasküler nekroz*) açısından yakından takip etmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı fırsatçı mantar enfeksiyonları (örn. mukormikoz, aspergilloz) ve latent enfeksiyonların yeniden aktivasyonu (*hepatit B virüsü enfeksiyonu, herpesvirüs enfeksiyonları, Strongyloidiazis, tüberküloz*) riskini artırabilir (33).

Tosilizumab ve kortikosteroid tedavisi sırasında, COVID-19 hastalarında şiddetli ve yaygın Strongyloidiazis vakaları rapor edilmiştir. Birçok klinisyen, serolojik testlerle birlikte veya serolojik test yapılmadan ampirik antiparaziter tedaviyi (*antiparaziter ilaç ivermektin ile*) başlatacaktır. Strongyloides'in endemik olduğu bölgelerde (*yani tropikal, subtropikal veya sıcak ılıman bölgeler*) şu anda ikamet eden veya daha önce ikamet etmiş olanlar (34).

Sistemik kortikosteroidlerin tosilizumab veya baricitinib gibi diğer immüno-supresanlarla birlikte kullanılması teorik olarak ikincil enfeksiyon riskini artırabilir. Bununla birlikte, klinik araştırmalar, başka bir immüno-modülatör ajanla birlikte kortikosteroid alan hastalar ile tek başına kortikosteroid alan hastalar arasında ikincil enfeksiyon oranlarında herhangi bir fark olmadığını bildirmiştir (35).

Deksametazon orta derecede sitokrom P450 (CYP) 3A4 indükleyicisidir. Bu nedenle, CYP3A4 substratları olan eşzamanlı ilaçların konsantrasyonunu ve potansiyel etkinliğini azaltabilir. Klinisyenler, ilaç-ilaç etkileşimi potansiyelini değerlendirmek için hastanın eş zamanlı kullandığı ilaçları dikkatle incelemelidir (32, 33).

Deksametazon, hastanede yatan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan COVID-19 hastası çocuklar için önerilir (33).

5. Sonuç

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisinde, orta ila şiddetli hastaların yönetimine yönelik farklı tedavi stratejileri mevcuttur. Yeni bir nükleotid analogu olan Remdesivir artık 5 gün süreyle önerilmektedir ve pnömonisi olan ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyan COVID-19 hastaları için belirli durumlarda 10 güne kadar uzatılabilir. Janus kinaz inhibitörleri veya monoklonal antikolar dahil diğer ajanlar, tedavi seçeneği olarak da önerilmektedir. Oksijen gereksinimi olan COVID-19 hastalarında deksametazon dahil kortikosteroidlerle 28 günlük mortalitedeki iyileşme, RECOVERY çalışması ve 6 mg deksametazon veya eşdeğer dozda

alternatif ile kanıtlanmıştır. Orta ila şiddetli COVID-19 hastalarında artık 10 gün boyunca veya taburcu olana kadar glukokortikoidler önerilmektedir. Oral antiviral ajanlar nirmatrelvir/ritonavir ve molnupiravir yakın zamanda mevcut listeye eklenmiştir.

Deksametazon, doğrulanmış COVID-19 pnömonisi olan ve hipoksi nedeniyle oksijen tedavisine ihtiyaç duyan hastalara (*oksijen tedavisi veya röntgende akciğer infiltrasyonu olmadan SATO2 <%94 ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyan veya mekanik müdahaleye ihtiyaç duyan hastalara*) uygulanmalıdır. Deksametazonun, oksijen tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan hastalarda herhangi bir etki gösterilmemiştir. Günlük dozaj, 10 güne kadar oral olarak 6 mg Deksametazon veya intravenöz olarak 8 mg'dır. Hamile kadınlar bunun yerine günde 40 mg Prednizolon, günde üç kez 50 mg Hidrokortizon veya günde iki kez 100 mg alabilirler. Steroidler kemik yoğunluğunda azalmaya neden olabileceğinden günde iki kez 400 mg kalsiyum ve 19 mg D vitamini takviyesi verilir. Steroidlerin beş günden fazla kullanılması halinde, kontrendikasyon olmadığı sürece takviyelere sekiz hafta devam edilir. Bu tedavi sırasında plazma glikozu sürekli olarak izlenir.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan ağır veya kritik hastalar için, mevcut COVID-19 tedavi kılavuzlarında 10 gün boyunca (*veya taburcu olana kadar*) 6 mg deksametazon veya eşdeğer bir glukokortikoid dozu önerilmektedir. Deksametazona alternatif glukokortikoidlerin eşdeğer toplam günlük dozları Günlük 6 mg, metilprednizolon 32 mg ve prednizon 40 mg'dır.

Kaynakça

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-1242.
2. Esmailzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview. *J Cell Physiol* 2020 Oct 6: 10.1002/jcp.30076.
3. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res* 2021 Jan 4: 1–18.
4. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(1): 38-49.
5. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2284-2296.
6. Bianchi M. The effects of high-flow oxygen therapy on mortality in patients with COVID-19. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2023 Mar 1;35(3):183-191. doi: 10.1097/JXX.0000000000000821. PMID: 36729579.
7. Diaz D, Martinez J, Bushman G, Wolowich WR. Anticoagulation strategies in COVID-19 infected patients receiving ECMO support. *J Extra Corpor Technol*. 2023 Sep;55(3):121-129. doi: 10.1051/ject/2023027. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682210; PMCID: PMC10487306.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: ACTT-1 study group members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 383:1813-1826, 2020
9. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline: WHO, Geneva, Switzerland: 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Accessed May 25, 2021

10. Danish Society for Infectious Diseases. Guideline for the Treatment of Hospitalized Adult Patients With COVID-19. Danish Society for Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark: 2021. <https://inmed.dk/site/tools/download.php?UID=7465560a5bf910e5ea236a3-b4ed81d0cf818a843>. Accessed May 20, 2021
11. European Medicines Agency. Veklury. Published 2020. EMA, Amsterdam, Netherlands. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> Accessed September 21, 2020.
12. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al: Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 383:2333-2344, 2020
13. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al: Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 181:24-31, 2021
14. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al: Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ* 372:n84, 2021
15. Rosas IO, BrÇau N, Waters M, et al: Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 22:1503-1516, 2021. april384
16. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, Geneva, Switzerland; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Accessed May 30, 2021
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 384:693- 704, 2021
18. Oh SM, Ham SY, Suh HJ, Lee E, Park SW. Clinical characteristics of COVID-19: use of steroids in mostly unvaccinated COVID-19 patients before the omicron variant. *J Korean Med Sci* 2022;37(29):e228.
19. Maskin LP, Bonelli I, Olarte GL, Palizas F Jr, Velo AE, Lurbet MF, et al. High- versus low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized open-label clinical trial. *J Intensive Care Med* 2022;37(4):491-9.
20. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102532.
21. COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807-1817.
22. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med*. 2022;48(1):45-55.
23. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
24. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):906-916.
25. COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807-1817.
26. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med*. 2022;48(1):45-55.

27. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-1418.
28. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298-1306.
29. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317-1329.
30. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: an open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):303-311.
31. Tang X, Feng YM, Ni JX, et al. Early use of corticosteroid may prolong SARS-CoV-2 shedding in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, single-blind, randomized control trial. *Respiration.* 2021;100(2):116-126.
32. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98.
33. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial.
34. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1590-1592.
35. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection.* 2021;49(3):539-542.

BAP ACADEMY

<https://bapacademy.com>
iletisim@bapacademy.com