



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR 1

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık

Dr. Öğr. Üyesi Fulya KÖSE

Dr. Öğr. Üyesi Serkan KÜÇÜKTÜRK



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR 1

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık
Dr. Öğr. Üyesi Fulya KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi Serkan KÜÇÇÜKTÜRK



Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 1

***Editör: Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık,
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Köse,
Dr. Öğr. Üyesi Serkan Küçüktürk***

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ekim 2022

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN:978-625-8109-70-2

© Duvar Yayınları

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm	9
Gebelik Döneminde Ağız Sağlığının Önemi Abidin Talha MUTLUAY	
2. Bölüm	21
Septik Artrit; Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM, Yeliz ÇETİNKOL	
3. Bölüm	35
Gebelikte Hipertansif Bozukluklar Ayşegül Durmaz, Emel ELEM	
4. Bölüm	57
Protein-Protein Etkileşiminin Hastalıklardaki Stratejik Rolü Başak VAROL, Özlem COŞKUN	
5. Bölüm	79
Boyun Ve Kol Ağrısı -Ayırıcı Tanı Öykü Alma-Muayene-Ayırıcı Tanı Bülent BOZYİĞİT	
6. Bölüm	89
Kardiyak Yolları Aktive ve İnhibe Eden Eser Elementler Z. Işık Solak GÖRMÜŞ, Gülnur AKDOĞAN Raviye ÖZEN KOCA, Bülent IŞIK	
7. Bölüm	125
Sakrokoksigel Pilonidal Sinüs Hastalığının Cerrahi Tedavisinde Flep Yöntemleri Doğan ÖZTÜRK	

8. Bölüm	139
Peri-İmplant Yumuşak Doku Komponentlerinin Marjinal Kemik Kaybına Etkisi Büşra TERZİOĞLU, Berceste GÜLER	
9. Bölüm	155
Kalp Yetmezliği Patofizyolojisine Güncel Bir Yaklaşım: Kalp-Bağırsak Eksenini Canberk BALIKÇI	
10. Bölüm	173
Çocuk Diş Hekimliğinde Genetiğin Rolü Ceylan Çağır Ertuğrul	
11. Bölüm	187
Amfizemde Bronkoskopik Tedavi Deniz DOĞAN	
12. Bölüm	195
Akromiyoklaviküler Eklem Yaralanmaları Cüneyd GÜNAY	
13. Bölüm	207
Protein Yanlış Katlanması Prion Hastalıkları ve Epigenetik Mekanizmaları Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Hayriye Şura YENEL ERDOĞAN	
14. Bölüm	227
Covid -19 İlişkili Akut Böbrek Hasarı Derya Başak TANBUROĞLU	

15. Bölüm	241
Metabolik Sendrom ve Hemşirelik Yönetimi Dilan DENİZ AKAN	
16. Bölüm	255
Hemşirelik Sürecinin Roy Adaptasyon Modeline Göre Analizi Nedime KÖŞGEROĞLU, Dilek GÜMÜŞ	
17. Bölüm	273
Meme Kanseri Hastalarında Depresyon ve Cinsel İşlev Bozukluğu Gülşen AYDEMİR, Dilek GÜNEŞ	
18. Bölüm	287
Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) Ayhan ATIGAN	
19. Bölüm	299
Radikal Sistektomide Perioperatif Bakım Kılavuzları: (ERAS®) Önerileri Ediz VURUŞKAN, Kadir KARKİN	
20. Bölüm	317
Kardiyotorasik Cerrahi Geçiren Hastalarda Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesi Elif KARAHAN, Mediha Didem KOÇOĞLU AĞCA, Sevim ÇELİK	
21. Bölüm	333
Sağlık Kurumlarında Temel Ergonomik İlkeler Emel TUĞRUL	

22.Bölüm	347
Dış Hekimliğinde Dijital ve Geleneksel Ölçü Yöntemlerinin Karşılaştırılması Emine Begüm BÜYÜKERKMEN	
23. Bölüm	361
İneklerde Kızgınlık Saptamada Uçucu Bileşiklerin Önemi Emre DEMİRCİ, Eser AKAL	
24. Bölüm	383
Popülasyonların Tanımlanması ve Örneklerin Seçilmesi Eray YURTSEVEN, C.Nihal YURTSEVEN	
25.Bölüm	399
Sepsis ve Omik Teknolojilerinin Sepsisteki Yeri Erdem Gülersoy, Yusuf Emre Ekici	
26. Bölüm	421
Kadın Sağlığı Açısından Pelvik Tabanın Önemi ve Hemşirelik Yaklaşımı Esra VERİM	
27. Bölüm	433
Öksüz Kuzularda Yakma (Adaptasyon) Yöntemleri Fatih YILDIRIM	
28. Bölüm	445
Endikasyondan Simantasyona: Endokronlar Fatma PERTEK HATİPOĞLU, Merve UTAR	

29. Bölüm	457
Polikistik Over Sendromu (PCOS)	
Fatma TANILIR ÇAĞIRAN	
30. Bölüm	469
Klavikula Kırıkları	
Cüneyd GÜNAY	
31. Bölüm	479
Madenlere Maruziyet Kaynaklı Meslek Hastalıkları	
Gülşen GÖNEY, Simge VAROL	
32. Bölüm	503
Ölümden Dönen Hücre - Anastazis	
Fatma FIRAT	

1. Bölüm

Gebelik Döneminde Ağız Sağlığının Önemi

Abidin Talha MUTLUAY¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Kırıkkale, Türkiye, abidintalhamutluay@kku.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-6825-1277

Giriş

Diş çürüğü çevresel koşulların etkisiyle meydana gelen, kronik ve bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanır. Çürük lezyonunun oluşabilmesi için, alınan gıdanın karyojenik bakteriler tarafından fermente edilip aside dönüştürülebilir nitelikte olması gerekir (1). Özellikle sükröz içeren yapışkan gıdalar ve öğün aralarında alınan karbonhidratlar dental plak pH'sının uzun süre boyunca yüksek seviyelerde kalmasına ve diş dokularının demineralizasyonuna neden olmaktadır (2). Diyet ve karyojenik bakterilerle birlikte çürük gelişimi için belirleyici olan; ağızdaki bakterilerin ekolojik çeşitliliği, dişin dayanıklılığı, tükürüğün kompozisyonu ve tamponlama kapasitesidir (3).

Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), yetmiş bir aylıktan daha küçük çocuklarda bir ya da daha fazla süt diş çürüğü lezyonları, diş çürüğüne bağlı diş kayıpları veya dolgulu diş yüzeylerini içeren yaygın görülen enfeksiyöz bir hastalıktır (4). EÇÇ, okul çağından önce görülen bir hastalık olarak ağız sağlığının yanında genel sağlık açısından da açık bir risk oluşturmaktadır (5). Ayrıca, çocuklarda ve ailelerinde yaşam kalitesi üzerinde belirgin fonksiyonel, estetik ve psikolojik etkilerle ilişkilendirilmekte ve onlara yüksek maliyetler getirmektedir (6). Bununla birlikte, daimî dişlerdeki çürük oluşumu, süt dişlerindeki çürük varlığı ile ilişkilendirilmektedir (7). Diş çürükleri genellikle sağlıklı beslenme, kişisel koruyucu bakım alışkanlıklarının uygulanması ve ağız sağlığı bilgisinin artırılması ile önlenabilir. Diş fırçalama, diyet ve beslenme alışkanlıkları ve düzenli diş hekimi ziyaretleri, ağız sağlığı eğitimi ve florür takviyesi EÇÇ'nin önlenmesi için etkili yöntemler olarak sıralanabilir.

Toplum içinde diş çürüğü bakterilerinin yayılımını engellemek, diş çürüğünden korunmak için ilk kritik adımdır. Anneler diş çürüğü bakterilerinin yenidoğanlara bulaştırılmasından sorumlu tutulmakta ve bebeği 19-31 aylık dönemde enfekte edebilmektedir (8). Çocuk odaklı koruyucu stratejilerle birlikte eğitimsel müdahale, antibakteriyel uygulamalar ve diş tedavileri gibi yöntemlerle annelerin ağız sağlığının düzeltilmesine yönelik uygulamaların, çocukların ağız sağlığının korunması için önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (9). Özellikle gebelikte veya doğumdan hemen sonraki dönemde alınacak önlemlerle, çocuklarda diş çürüğü prevalansının azaltılması mümkündür (9, 10).

Ağız hijyeninin gebelik döneminde önemi

Dental plağın ekolojisi ve bakteriyel florası, diş çürükleri ve periodontal hastalıklar için başlıca etyolojik faktördür (2). Gebelik dönemindeki hormonal değişikliklere bağlı fizyolojik değişiklikler, çeşitli sistemik ve lokal fiziksel değişikliklere neden olur. Bu fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında kadınların ağız ve diş sağlığını etkiler. Bir kadının hayatındaki önemli

süreçlerden biri olan gebelik döneminde ağız hijyen alışkanlıklarının sürdürülmesi, yalnızca anne sağlığı ve refahı ile değil, aynı zamanda fetüsün genel sağlığıyla da ilişkili olan doğum öncesi bakımın vazgeçilmez bir parçasıdır (11). Gebelik döneminde meydana gelen hormonal ve lokal değişiklikler ile birlikte oral hijyen prosedürlerinin ihmal edilmesi ise diş çürüğü riskinin artmasına ve periodontal dokuların dental plağa karşı daha duyarlı olmasına yol açabilir (12). Bu nedenle gebelerin ağız sağlığının korunması ve geliştirilmesi hem kendi hem de bebeğin sağlığı için oldukça önemlidir. Gebelerin bu dönemdeki hatalı davranışlarından olan ağız hijyenine yeterli önemin verilmemesi ve kötü beslenme, çürük riskinin artmasına ve periodontal hastalıkların oluşumuna, hatta gebelik komplikasyonlarının artması ve düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (13).

Gebelik dönemindeki hormonal değişimler mikrobiyal dental plak gibi lokal irritanlara karşı inflamatuvar cevabın artmasına neden olmaktadır. Bu değişimlerden sorumlu olduğu bildirilen östrojen seviyesindeki artış hücresel farklılaşma ve keratinizasyonun düzenlenmesinden, progesteron seviyesindeki artış ise vasküler geçirgenliğin artmasından sorumlu tutulmaktadır (14). Bu nedenle gebelik döneminde periodontal dokuların dental plak gibi lokal irritanlara karşı cevabı daha şiddetli olabilmektedir (15). Ayrıca, östrojen ve progesteron düzeydeki spesifik değişimin, sıvı retansiyonuyla birlikte gingival ödem oluşumunu uyarmaktadır. Bu değişiklikler gingival hiperemi ve kanamaya yatkınlık gibi değişikliklerden sorumludur (12, 16). Öte yandan, gebelik döneminde tükürüğün pH'sının düşmesi ve kompozisyonunun değişmesi, müsin seviyesinin artması, bakteriyel plak formasyonunu teşvik etmekte, artan hormon düzeyiyle birlikte dental plak gibi lokal irritanlara karşı oral dokuların cevabının daha şiddeti artmaktadır (17). Ayrıca, gebelerde sıklıkla görülen bulantı, kusma nedeniyle ağızda gastrik asit varlığı mine erozyonuna yol açabilir. Gebelerin bulantılar nedeniyle diş fırçalamadan kaçınması (16) ve hipoglisemi nedeniyle sık yeme alışkanlığına sahip olması, yoğun bakteriyel aktiviteyle birlikte ve ağız asiditesinin sürekli yüksek seviyelerde kalmasına neden olabilir (18).

Belirtilen bu fizyolojik değişimler ile birlikte; gebelik döneminde oral hijyen prosedürleri düzenli olarak yerine getirilmediğinde diş çürükleri, hamilelik gingiviti ve diğer periodontal inflamasyonlar görülebilmekte ve bu durum hem annenin hem de fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Yetersiz oral hijyen nedeniyle annede sayısı artan oral bakteriyel ve inflamatuvar mediyatörler, plasenta dokusuna geçerek; erken doğum, preeklempi ve düşük doğum ağırlığına yol açabilmektedir (19). Yürütülen klinik ve takipli çalışmalarda gebelik döneminde dişeti hastalığına bağlı inflamasyondan kaynaklanan PGE₂

artışın sistemik dolaşıma katılarak uterusu kasılmaya neden olabileceği, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum için risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir (20). Ancak prenatal veya postnatal dönemde ağız sağlığının öneminin farkında olmayan birçok anne ağız sağlığını ihmal etmektedir. Ne yazık ki, yanlış inanışlar üzerine bu dönemlerde ağız sağlığının kötüleşmesi ya da diş kaybedilmesi normal olarak kabul edilmektedir. Bu durum, anne ve fetüsün sağlığı için tehlike oluşturabilir. Bu nedenle, annelerin eğitilmesi konusunda diş hekimi, jinekolog, ebe ve hemşirelere büyük görev düşmektedir (21).

Ebeveynlerin bebeklerinin sağlığı hakkında oldukça hassas olduğu bir dönem olan hamilelik periyodu boyunca, anne ve babaların kişisel ağız bakımı ve beslenme düzeni konusunda eğitilmesi, diş ve çevre dokularının sağlığı için atılacak ilk adımdır (22). Erken dönem ağız sağlığı bakım programlarında, prenatal ve postnatal dönemde (hamilelikten 3 yaşına kadar) alınacak koruyucu önlemlerle anne ve babanın sağlığa yönelik tutumlarının geliştirilmesi, bebek ve annede diş çürüğü, periodontal hastalık, beslenme kaynaklı komplikasyonların önlenmesini amaçlamaktadır. Ayrıca, ayrıntılı bir klinik muayene (dental, periodontal ve mukozal muayene) ve eğitim (enfeksiyon hastalıklarının bulaşma mekanizmaları ve beslenme konusunda bilgi) ile ağızdaki bakteri sayısının azaltılması hedeflenmektedir (22). Perinatal dönem boyunca tıp doktoru, diş hekimi ve hemşireler gibi sağlık görevlileri tarafından ebeveynlere yapılacak ağız hijyeni ve sağlıklı beslenme konusundaki yönlendirmeler, bebeğin ve annenin ideal ağız sağlığına sahip olması için güçlü bir temel oluşturacaktır (10).

Gebelik döneminde beslenme

Gebelik döneminde beslenme, gebeliğin seyrini, bebeğin gelişimini, anne ve çocuğun kısa ve uzun vadeli sağlığını etkiler. Bu dönemde kadınlar dengeli beslenme, fiziksel aktivite ve sağlıklı bir yaşam tarzı izlemeye teşvik edilmelidir. Gebeler diyetlerinin kalitesine özellikle dikkat etmeli ve gebelerin artan vitamin, mineral/eser element gereksinimi karşılanmalıdır (23). Aksi takdirde; maternal malnütrisyon, embriyonik/fetal büyüme ve gelişmeyi bozabilir ve intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), düşük doğum ağırlığı, preterm doğum (nöral tüp defektleri ve iyot eksikliği bozuklukları) gibi sonuçlara yol açabilir (24).

Gebelik döneminde dengeli ve yeterli oranda karbonhidrat, lipid, protein gibi makrobesinlerin tüketilmesi, fetal büyüme ve gelişimin desteklenmesi ve anne için kritik öneme sahiptir. Enerji üretimi için spesifik substrat kaynakları hücre ve dokuya özgü olmasına rağmen, diyetteki makrobesinler fetal büyüme sırasında nihai enerji substrat kaynaklarıdır. Örneğin; gebelerde ve gelişmekte

olan fetüste glikoz, kırmızı kan hücreleri, beyin, retina hücreleri ve böbrek medulla hücreleri için, aminoasitler ve yağ asitleri ise ince bağırsak, karaciğer ve kaslar için başlıca enerji kaynağı olarak kullanılır. Vitaminler, demir, çinko, folat gibi bileşenlerin yeterli miktarda alınması ise maternal ve fetal beslenme için gereklidir (24). Bununla birlikte aşırı karbonhidrat tüketimi ya da malnütrisyon gebelerde diş çürüğü ve diğer ağız sağlığı sorunlarının gelişimi için artan bir risk oluşturmaktadır (24, 25). Gebelerde dengeli ve yeterli beslenme ile diş çürüğünün önlenmesi, özellikle rafine karbonhidratlar, şeker içeren besinler ve karyojenik gıdaların alımının sıklığının ve miktarının azaltılmasını gereklidir. Gebelerin diyetinde, çürük önleyici etkileri olduğu bilinen besinler vitamin A, C, D ve diş dokularının korunmasını ve remineralizasyonunu destekleyen çeşitli elementler ve bileşikler (kalsiyum, fosfatlar, florürler) içeren besinler yeterli miktarda bulunmalıdır. Ayrıca mekanik olarak diş temizliğine katkısı olan katı yiyeceklerin tüketilmesi önerilmelidir (25). Ağız sağlığı durumunun sürekli olarak taranması, uygun önleyici tedbirlerin uygulanması sadece ağız sağlığı için değil, aynı zamanda anne adayının ve bebeğinin genel sağlık durumu için de büyük önem taşımaktadır (25).

Özellikle düşük sosyoekonomik seviyeye sahip bireylerin yüksek olanlara göre daha kötü ağız sağlığına ve genel sağlığa sahip olduğu ortaya konulmuştur. Ebeveynler, çocukların sağlık davranışlarının gelişiminde çok önemli bir rol oynadığından, gebelere ağız hijyeni alışkanlıkları kazandırılmalı, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve ağız sağlığı ilişkisi konusunda gerekli bilgiler verilmeli ve florür kullanımı gibi profilaktik önlemler alınmalıdır (10).

Gebelik döneminde ağız ve diş sağlığı değerlendirmeleri

Gebelik döneminde ağız sağlığının iyileştirilmesiyle fetal sağlığın geliştirilmesini hedefleyen ülkemizde ve dünya genelinde yürütülmüş sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Gebelerde diş çürüğü ve periodontal hastalıkların prevalansı oldukça yüksektir ve bu problemler erken ve düşük ağırlıklı doğum riski ile ilişkilendirilmektedir (26). Literatürde gebelerin hayat kalitesinin ve ağız sağlığının değerlendirildiği çalışmalarda, gebeliğin periodontal hastalık riskini yükselttiği ve gebelerin ağız sağlığının gebe olmayanlara göre daha kötü olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda genel olarak kadınların prenatal ve postnatal dönemde ağız hijyeni ve düzenli beslenme alışkanlıklarının idamesi konusunda zorluk yaşadıkları, ağız hastalıklarının önlenmesi için ağız sağlığı bilgilerinin ve alışkanlıklarının geliştirilmesine ihtiyaç duydukları vurgulanmaktadır (11).

Tıp doktoru, hemşire ve ebeler gibi birinci basamak sağlık çalışanları, gebelerde sistemik problemlerin takibinin yanı sıra dental problemlerin de teşhisi ve koruyucu önlemlerin uygulanması için eşsiz bir konumdadır (18). George ve ark.'na göre (2012), birçok diş hekimi anne ağız sağlığının önemini kabul etmesine rağmen, gebelik döneminde diş hekimliği prosedürlerinin güvenliği konusunda emin değildir ve gebelerin tedavisi konusunda tereddütlüdür. Tıp doktorları ve ebeler ise gebelik döneminde ağız sağlığının fetüse etkileri konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip değildir ve ağız sağlığı hakkında nadiren önerilerde bulunmaktadır. Gebelerin ağız bakımı konusunda diş hekimleri ile tıp doktorları ve ebeler arasında iş birliğinin kurulması ve sağlık çalışanları arasında prenatal bakımın öneminin vurgulanması için ortak bir protokole ihtiyaç vardır (27).

Russell ve ark.'na göre (2008), gebelik döneminde ortaya çıkan hormonal değişiklikler, rutin diş hekimi muayenelerinin olmaması, yetersiz ve bilgi tutuma sahip olunması, sağlık sigortası problemleri nedeniyle ağız hastalıklarının ihmal edilmesi, gebelerin oral enfeksiyonlar için daha yüksek risk altında olmasına neden olmaktadır (21). Bununla birlikte, tıp doktoru ve ebelerin gebelerde ağız sağlığı bakımı hakkındaki bilgi eksiklikleri uygulamada yetersizliklere neden olmaktadır.

Kadınlar hamilelik sırasında farklı fizyolojik ve oral değişikliklere uğrarlar ve bu diş çürüğü ve diğer ağız hastalıkları riskini artırabilir. Sonbul ve ark. (2017), gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında plak pH'sı açısından anlamlı bir fark olduğunu bildirmiştir. Gebelerin daha düşük plak pH'sına sahip olabileceğini ve bunun da diş çürüğü riskinin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (28). Shah ve ark. (2017) tarafından yürütülen çalışmada ise gebe, yeni doğum yapan ve gebe olmayan kadınlar arasında ağız sağlığı durumu ve yaşam kalitesindeki farklılık değerlendirilmiştir. Buna göre gebelerde periodontal hastalık görülme sıklığı daha yüksekken, gruplar arasında DMFT değeri açısından anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Avula ve ark. (2013) tarafından yürütülen anket çalışmasına göre, hamile kadınların ağız sağlığı ile ilgili bilgi, tutum ve uygulamalarında çeşitli eksiklikler bulunmaktadır (29). Keirse ve ark.'nın (2010) gebelerin ağız sağlığına ilişkin görüş ve algıları ile ağız hijyeni ve diş bakımı uygulamaları ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, gebelerin sadece %35'inin gebelik döneminde ağız bakımına özen gösterdiğini ve %28'inin ağız sağlığını çok iyi olarak değerlendirdiğini bildirmiştir (30). Benzer başka bir çalışma, doğum öncesi bakım alan 275 gebenin hemen hemen tamamı dişlerini günlük olarak fırçaladığını, ancak bunların sadece üçte birinin diş ipi gibi özel ağız hijyeni araçlarını kullandığını rapor etmiştir (31). Planlı ve sistematik eğitimler

sayesinde gebelikte gingivitis oluşumu azaltılabilir. Ayrıca, günlük ağız hijyen alışkanlıkları ve beslemeye dikkat edilerek gebelik ve laktasyon döneminde ağız ve diş sağlığının korunması ve idamesi mümkündür (32).

Doğumdan sonraki dönem ve ağız sağlığı açısından önemi

Ağız içerisinde diş çürüğüne neden olan bakterilere ilk diş sürmesini takiben rastlanır. Yaklaşık 19-31 aylık dönemde ise süt molar dişlerin sürmesiyle beraber yüzey alanlarının artmasına bağlı olarak hızlı bir şekilde bakteri kolonizasyonu gerçekleşmektedir. Literatürde bu dönem “enfektivite penceresi” olarak tanımlanır. Bir takım önlemler alınmadığı takdirde bu dönemde, annelerinden yenidoğanlara yoğun bir bakteri transferi olmaktadır (33). Buna genellikle öpme ya da tükürükle kontamine gıdalar sebep olmaktadır. Anne tarafından mamanın kontrolünün sağlandığı kaşıkla bebeğin beslenmesi veya tükürükle ıslatılmış bir bezle bebeğin ağzının silinmesi gibi yanlış alışkanlıklarda bakteri geçişi kaçınılmazdır (34). EÇÇ’nin önlenmesi amacıyla anneden ya da kardeşlerden bebeğe bakteri geçişi önlenmeli, bebeğin beslenmesi ve ağız hijyeninin sağlanması hakkında ebeveynlere belirli aralıklarla eğitimler verilmelidir (8-10). Özellikle daha önce diş çürüğü geçmişi bulunan annelere, bebeğini EÇÇ’den nasıl koruyacağını diş hekimleri ya da diğer sağlık çalışanları tarafından rutin kontrollerde hatırlatılması gerekmektedir.

EÇÇ’nin oluşmasında tatlı içerikli, özellikle şekerli içeren biberonların uzun süre kullanılması önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle ebeveynlere bebeklerini nasıl doğru besleyeceklerinin bilgisinin verilmesi EÇÇ’nin önlenmesinde oldukça önemlidir. Öncelikle bebekler fermente olabilen karbonhidrat içeren biberonla uyutulmamalıdır. İlk süt dişi çıkmaya başladıktan sonra ad-libitum (yiyebildiği kadar) emzirmeden kaçınılmalıdır. Bebekler 12. aydan sonra sıvı besinleri bardaktan içmeleri için teşvik edilmeli ve 12-14 aylıkken biberon kullanımından vazgeçilmelidir. Fermente olabilen karbonhidrat içeren sıvılar biberon ile tekrar tekrar tüketilmekten kaçınılmalıdır. Bebekler ara öğünlerde fermente olabilen karbonhidratlar içeren yiyecek ve içeceklerle uzun süre maruz bırakılmamalıdır (35).

Bebeklerde düzenli temizlik dişler sürmeden önce başlamalıdır. Bu işlem sırasında bebeğin kafası ebeveynin kucağında olacak şekilde yatırılır. İşaret ve baş parmaklar arasına alınan bir gazlı bez yardımıyla damaklar hafif basınç uygulanarak silinmelidir. Aynı zamanda bu işlem diş çıkarma semptomlarının hafifletilmesini de sağlayabilir. Düzenli ağız bakımı yapılan bebeklerin dişleri, bakteri plağı bulunmayan bir ortamda çıkmaya başlayacaktır. Aynı zamanda

bakteri plağının olmaması ilk yıllarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riski de azaltabilir (36).

Sonuç

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ve koruyucu diş hekimliği uygulamalarının henüz yaygınlaşmadığı ülkelerde ağız ve diş sağlığına verilen önem yeterli düzeyde değildir. Gebelerin doğum öncesi ve sonrasındaki rutin kontrollerinde, ağız hijyeni eğitimi ve diş ve periodontal tedavilerinin ihmal edilmemesi gerekliliği daha fazla vurgulanmalıdır. Gebelik döneminde düzenli bir ağız bakım alışkanlıkları ve sağlıklı yeme alışkanlıklarının kazandırılması ile dişeti hastalıklarının ve diş çürüğünün oluşumu engellenebilir. Annelerin prenatal ve postnatal dönemde ağız sağlığının geliştirilmesi ve idamesi hem kendileri hem de bebeğin genel ve ağız sağlığı için oldukça önemlidir. Bu nedenle bebeğin ağız sağlığının iyi seviyede olması için anneler, kendilerinin ve bebeklerinin ağız hijyen alışkanlıklarını nasıl sağlayacağı hakkında bilgilendirilmeli ve belirli aralıklara diş hekimi muayenesi olmalıdır. İdeal ağız sağlığına sahip bir toplum oluşturulmasında en düşük maliyetli yöntem, annelerin ağız ve diş sağlığı konusunda farkındalığının artırılmasıdır.

Kaynaklar

1. Marsh P, Martin M. Oral Microbiology. 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet. 2007;369(9555):51-9.
3. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc. 2000;131(7):887-99.
4. Tinanoff N, Reisine S. Update on early childhood caries since the Surgeon General's Report. Academic pediatrics. 2009;9(6):396-403.
5. Razeghi S, Amiri P, Mohebbi SZ, Kharazifard MJ. Impact of health promotion interventions on early childhood caries prevention in children aged 2–5 Years receiving dental treatment under general anesthesia. Frontiers in Public Health. 2020;8:6.
6. Medeiros PB, Otero SA, Frencken JE, Bronkhorst EM, Leal SC. Effectiveness of an oral health program for mothers and their infants. International Journal of Paediatric Dentistry. 2015;25(1):29-34.
7. Pine C, Adair P, Robinson L, Burnside G, Moynihan P, Wade W, et al. The BBaRTS Healthy Teeth Behaviour Change Programme for preventing dental caries in primary school children: study protocol for a cluster randomised controlled trial. Trials. 2016;17(1):103.
8. Dasanayake AP, Wiener HW, Li Y, Vermund SH, Caufield PW. Lack of effect of chlorhexidine varnish on Streptococcus mutans transmission and caries in mothers and children. Caries Res. 2002;36(4):288-93.
9. Mutluay AT, Mutluay M, Dulgergil T. The effectiveness of a caries preventive program in mothers and infants - An 18- month follow-up study. J Dent Sci. 2020;15(4):536-41.
10. Meyer K, Khorshidi-Bohm M, Geurtsen W, Gunay H. An early oral health care program starting during pregnancy--a long-term study--phase V. Clin Oral Investig. 2014;18(3):863-72.
11. Shah AF, Batra M, Qureshi A. Evaluation of impact of pregnancy on oral health status and oral health related quality of life among women of Kashmir Valley. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2017;11(5):ZC01.
12. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. Am Fam Physician. 2008;77(8):1139-44.
13. Kilpatrick N, Gussy M, Mahoney E. Maternal and Child Oral Health: Systematic review and analysis: A report for the New Zealand Ministry

- of Health. Oral Health Research Group, Murdoch Children's Research Institute. 2008.
14. Yaghobi S, Haghighati F. Evaluation of the Oral Health Status and Needs For Periodontal Treatment in pregnant women. *Avicenna Journal of Dental Research*. 2010;1(2):46-51.
 15. Moss KL, Beck JD, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol*. 2005;32(5):492-8.
 16. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral health care for the pregnant patient. *Tex Dent J*. 2010;127(10):1061-70.
 17. Minozzi F, Chipaila N, Unfer V, Minozzi M. Odontostomatological approach to the pregnant patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(6):397-409.
 18. Kandan PM, Menaga V, Kumar RR. Oral health in pregnancy (guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers). *J Pak Med Assoc*. 2011;61(10):1009-14.
 19. Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):389. e1-. e5.
 20. Lachat MF, Solnik AL, Nana AD, Citron TL. Periodontal disease in pregnancy: review of the evidence and prevention strategies. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2011;25(4):312-9.
 21. Russell SL, Mayberry LJ. Pregnancy and oral health: a review and recommendations to reduce gaps in practice and research. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2008;33(1):32-7.
 22. Günay H, Meyer K, Rahman A. Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft—ein Frühpräventionskonzept. *Zahnärztl Mitt*. 2007;97:2348-58.
 23. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, Hauner H, Hellmers C, et al. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start - Young Family Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1262-82.
 24. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:4-26.
 25. Jevtic M, Pantelinaci J, Jovanovic Ilic T, Petrovic V, Grgic O, Blazic L. The Role of Nutrition in Caries Prevention and Maintenance of Oral Health during Pregnancy. *Med Pregl*. 2015;68(11-12):387-93.

- 26.Gupta R, Acharya AK. Oral health status and treatment needs among pregnant women of Raichur District, India: A population based cross-sectional study. *Scientifica*. 2016;2016.
- 27.George A, Shamim S, Johnson M, Dahlen H, Ajwani S, Bhole S, et al. How do dental and prenatal care practitioners perceive dental care during pregnancy? Current evidence and implications. *Birth*. 2012;39(3):238-47.
- 28.Sonbul H, Ashi H, Aljahdali E, Campus G, Lingstrom P. The Influence of Pregnancy on Sweet Taste Perception and Plaque Acidogenicity. *Matern Child Health J*. 2017;21(5):1037-46.
- 29.Avula H, Mishra A, Arora N, Avula J. KAP assessment of oral health and adverse pregnancy outcomes among pregnant women in Hyderabad, India. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(3):261-70.
- 30.Keirse MJ, Plutzer K. Women's attitudes to and perceptions of oral health and dental care during pregnancy. *J Perinat Med*. 2010;38(1):3-8.
- 31.Battancs E, Gorzo I, Pal A, Novak T, Eller J, Kokai EL, et al. [Pregnant women's oral hygiene knowledge and habits after the second millennium in South-East Hungary]. *Fogorv Sz*. 2011;104(3):75-9.
- 32.Öztürk L, Akyüz S, Garan A, Yarat A. Salivary and dental-oral hygiene parameters in 3rd trimester of pregnancy and early lactation: The effect of education. *Marmara dental journal*. 2013;1(1):1-8.
- 33.Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res*. 1993;72(1):37-45.
- 34.Brambilla E, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Garcia-Godoy F, Strohmenger L. Caries prevention during pregnancy: results of a 30-month study. *J Am Dent Assoc*. 1998;129(7):871-7.
- 35.Pediatrics AAo. Policy on early childhood caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. *Pediatric dentistry*. 2008;30(7 Suppl):40-3.
- 36.Moss SJ. Growing up cavity free: a parent's guide to prevention: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2002. 5 p.

2. Bölüm

Septik Artrit; Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM¹
Yeliz ÇETİNKOL²

1 Doç Dr;Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

2 Doç Dr; Ordu Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

GİRİŞ:

Septik artrit (SA) “eklemlerde mikroorganizmalar tarafından oluşturulan infeksiyon” olarak tanımlanabilir. Bu süreçte temel olarak sinovya ve sinovyal sıvı etkilenir. Sinovyal membran kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, eklem iç kısmında bulunan ancak eklem kıkırdağını örtmeyen damardan zengin bir bağ dokudur. Ayrıca bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir. Vasküler beslenmesi iyi olduğu için rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elementlerinin taşınması ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludur. Sinovyal tabakada bulunan sinoviositler, sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyon mekanizmasında önemli rol oynayan hiyaluronik asit sentez ve salınımından sorumludur. Vücutta en geniş ve karışık yapıli sinovyal zar, diz eklemindedir. Sinovyal sıvı ise plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa ulaşan bir filtratıdır. Sinovyal dokudan geçerken içine sinoviositler tarafından salgılanan yüksek moleköl ağırlıklı glikozaminoglikan olan hiyaluronik asit (HA) eklenir. Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz ekleminde bile 2-4 ml’yi geçmemektedir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite HA içeriğine bağılıdır. HA’in sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml’dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriğı plazmaya benzer. Septik artrit; bakteriyel artrit, süpüratif veya piyojenik artrit olarak da adlandırılır. Romatolojik acil bir durumdur. Çünkü morbiditesi yüksektir; değışen derecelerde eklem destrüksiyonu ve eklem fonksiyonunda kayıp ile sonuçlanabilir.

EPİDEMİYOLOJİ:

Septik artrit ile ilgili epidemiyolojik bilgiler sınırlıdır. Çalışmaların çoğu retrospektiftir ve vaka tanımı çoğunlukla kanıtlanmış bakteriyel etken olan vakalarla sınırlıdır. Septik artrit her yaşta görülebilir. Ancak çocukluk çağında sıklık daha fazladır. 1 yaş altında femur başı, metafizden gelen damarlarla beslenir ve infeksiyon metafizden eklemle doğrudan geçebilir. Metafizde büyüyen bir apse kortek erozyonu yaparak eklem aralığına yayılabilir. Çocuklarda gerçek insidansı belirlemek zor olmakla birlikte erişkinden yüksek ve erkek çocuklarda daha sık olduğu söylenebilir. Genel popülasyonda, doğal eklem septik artrit insidansı 2-10/ 100.000’dir (1). Günümüzde giderek artan cerrahi işlemler, eklem girişimleri, riskli hasta grupları nedeniyle insidans yükselmektedir (2,3). Romatoid artrit (RA) hastalarında septik artrit insidansı 28-38/100.000 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı %10-30 olarak belirtilmekle birlikte bu oranın altta yatan hastalık ya da infeksiyon ilişkisini ayırmak zordur. Morbidite oldukça yüksektir. %50’den fazla hastada eklem fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen mortalite ve morbiditede önemli değışiklik sağlanamamıştır (4). Erişkinlerde; %40-50 diz eklemi,

%20-25 kalça eklemi, çocuklarda ise %95 kalça eklemi tutulumu görülmektedir. Tüm eklem yüzeyleri enfeksiyona duyarlı olmakla birlikte anormal eklem yapısı duyarlılığı artırır. Artroskopik işlemlerde % 0,4-004 sıklığında bildirilmekle birlikte perioperatif eklem içi steroid kullanımı riski artırır (5). Tek sefer eklem aspirasyonu veya steroid uygulamasında enfeksiyon sık değildir. Altta yatan çeşitli hastalıklar septik artrit riskinin artmasına neden olabilir. Örneğin; diyaliz hastalarında hücrel ve hormonal immünite defektleri, üriner veya vasküler invaziv işlem ihtiyacının artması ile indüklenen bakteremi septik artrit riskini artırır (Tablo 1). Kaandorp ve arkadaşlarının eklem hastalığı olanlarda septik artrit için risk faktörlerini belirlemek üzere yaptıkları prospektif bir çalışmada; romatolojik hastalık tanısı olan hastalar 3 yıl süre ile izlenmiştir (6). Eklem hastalıkları, eşlik eden hastalıklar, protez eklem, invaziv işlemler potansiyel risk faktörü olarak takibe alınmıştır. Yaklaşık 5000 hastanın 37'sinde septik artrit tanısı konulmuş ve risk faktörleri olarak: 80 yaş üzerinde olmak, DM, RA, Protez eklem varlığı, cilt enfeksiyonu varlığı saptanmıştır. İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada ise 1987-2002 yılları arasında 34.250 hasta takip edilmiş olup, RA'lı 236, kontrol grubunda ise 85 hastada septik artrit tanımlanmıştır (7). RA'lı hastalarda septik artrit insidansının kontrol grubuna göre 12.9 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu riskin artmasında ise hastalık süreci ve kullanılan antiromatizmal ilaçların etkili olduğu vurgulanmıştır. Hastalık seyrini değiştiren tedaviler içerisinde özellikle penisilamin, sulfasalazin, prednizolon ile ilişki saptanırken Metotrexat ve TNF α antagonistleri ile septik artrit riskinde bir artış olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 1: Septik artrit için risk faktörleri

Eklem hastalığı	Kronik sistemik hastalık	İmmünsüpresyon	Travma	Diğer
Romatoid artrit	Diyabetes Mellitus	HIV enfeksiyonu	Cerrahi (artroskopik /açık)	Protez eklem
Kristal ilişkili artrit	Kronik böbrek yetmezliği	Sistemik steroid	Penetran yaralanma	Damar içi ilaç alışkanlığı
Osteoartrit	Kronik KC hastalığı	Organ ve kemik iliği nakli	Eklem içi enjeksiyon (steroid gb)	Endokardit
Charcot's artropati	Maligniteler	Hipogamaglobulinemi		
	Kollojen doku hastalıkları			

PATOFİZYOLOJİ:

Bakteri ekleme 3 yolla ulaşabilir. **Hematojen yol** ; başka bir odaktan bakteremi sonucu gelişir ve en sık infeksiyon yoludur. **Direkt inokülasyon**; travma, eklem içi girişim gibi. **Komşu odaktan yayılım**; Osteomiyelit gibi bir odaktan yayılım (1,8). Normal eklem; sağlıklı sinovyal hücrelerin belirgin fagositik aktivitesi, eklem sıvısının bakterisidal aktivitesi gibi koruyucu bileşenleri vardır. Ancak RA ve çeşitli risk faktörleri sinovyal sıvı savunma fonksiyonlarını engeller. Kemotaksis ve polimorfonükleer lökositlerin fagositik fonksiyonu azalır. Bakteri ekleme ulaştıktan sonra sinovyal sıvıya tutunur. Bu tutunmada konağa ve bakteriye ait faktörler söz konusudur (1,8). Eklem bozukluğu, travma gibi konak faktörleri bakterinin tutunmasını kolaylaştırır. *Staphylococcus aureus*'un peptidoglikan (endotoksin benzeri etki), fibronektin bağlayan protein, adezyon ve kompleman aktivasyonu sağlayan virülans faktörleri gibi bilinen virülans faktörlerinin yanı sıra CCA (kromozomal kollojen adezyon) geni taşıyan suşları ile infeksiyon gelişiminin kolaylaştığı gösterilmiştir (9). Ayrıca PVL (Panton Valentine Leucocidin) varlığı nötrofil içinde yaşam sürdürebilmesini sağlar ve eklem infeksiyonu şiddetini artırır (8,10). Ya da *Neisseria gonorrhoeae* için pili, dış membran proteinleri (özl OMP 2) tutunmayı kolaylaştıran bakteriyel faktörlerdir. Septik artrit patogeneğinde bilinenlerin ötesinde hayvan modelleri ve sitokin etkileri güncel araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Sinovyal sıvıya bakterinin tutunmasını takiben, bakteri veya toksinler nedeniyle doku hasarı gelişmeye başlar. Ancak eklemdeki hasarın temel nedeni konağın inflamatuvar cevabıdır. Sinovyal membranda replikasyondaki bakteri ve bakteriyel ürünlere cevap olarak hızla proliferatif hiperplazi gelişir. Lökosit kaynaklı proteazlar, inflamatuvar sitokinler (IL 1, IL 6, TNF α) ile kıkırdak yıkımı, kıkırdak sentez inhibisyonu ve subkondral kemik kaybı gelişmeye başlar (1,11). İnflamatuvar içerikli sıvı ve intraartiküler basınç artışı eklem kapiller dolaşımında bozulma ile sonuçlanır. Kıkırdak ve sinovyal iskemisi, nekroz gelişmesine neden olur (12). Kıkırdak hasarı sonucu eklem aralığı daralır, kıkırdak ve kemik yapıda eroziv hasarlanma gelişir. Tedavi edilmediğinde çevre yumuşak doku, bağlar, tendonlar gibi periartiküler alanlara yayılım ortaya çıkabilir.

ETİYOLOJİ:

Coğrafik dağılım ve komorbid faktörlere göre değişmekle birlikte erişkinde en sık *S.aureus* (%37-65) etyolojik ajan olarak saptanmıştır. RA'lı hastalarda *S. aureus* sıklığı % 75 daha fazladır (1,8,13,14). Toplum veya sağlık bakımı ilişkili metisilin direnci riski stafilokokal infeksiyonlar için dikkate alınması gereken bir durumdur. SA etyolojisinde ikinci sıklıkta karşılaşılan mikroorganizmalar streptokoklardır. *Streptococcus pyogenes* ve diğer β -hemolitik streptokoklar daha sık görülür. *Streptococcus pneumoniae*; hematojen yolla gelişen septik artitlerin

nadir bir nedeni olarak sayılsa da antibiyotik kullanımına rağmen olguların %6'sında saptanmaktadır (15). DM, malignite, genitoüriner sistem anomalileri grup B streptokoklar için risk faktörüdür (Tablo 2). Gram pozitif etkenler içerisinde enterokoklar nadir görülmektedir. % 5-20 hastada gram negatif basiller etken olarak saptanabilir. Uç yaşlar, damar içi ilaç bağımlılığı, immünyetmezlik varlığı gram negatif septik artrit için risk faktörleridir. En sık izole edilen gram negatif etken *Escherichia coli* iken, damar içi ilaç bağımlılığında *Pseudomonas aeruginosa* akla getirilmelidir. *Haemophilus influenzae*; küçük çocuklarda önemli bir etken iken aşılama ile sıklığı azalmıştır.(13) *Kingella kingae* oral flora elemanı olarak bulunabilir, oral travma ile bakteremi yapabilir. *K. kingae*; <2 yaş çocuklarda, kültür negatif olgularda etken olabilir (16). *N. gonorrhoeae*, seksüel aktif erişkin ve adolesanlarda önemli bir etkindir. Olguların çoğu 30 yaş altında ve kadınlardır. Süpüratif artrit yapabileceği gibi “tenosinovit, cilt lezyonları, poliartralji veya poliartrit” den oluşan diseminasyon gonokokal infeksiyonun parçası olarak da görülebilir. Menstruasyon, gebelik ve postpartum dönemde daha fazla görülür.

Tablo 2: Klinik ve epidemiyolojik faktörlere göre septik artrit etkenleri*

Klinik ve Epidemiyolojik Durum	Etyolojik Etken
Romatoid Artrit	<i>S. aureus</i>
IV ilaç bağımlılığı	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Diyabet, malignite	<i>S. aureus</i> , Grup B streptokok,
İmmünsüpresyon	<i>S. aureus</i> , streptokok, enterik gram negatif basil
Yenidoğan, 2 yaş altı çocuk	Gram negatif basil, <i>Kingella kingae</i>
Genç erişkin, menstruasyon gören kadın	<i>N. gonorrhoeae</i>
Fibrokartilajinöz eklem (simfizis pubis)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Kedi veya köpek ısırığı	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga spp</i> , <i>anaeroplara</i>
İnsan ısırığı	<i>Eikenella corrodens</i> , anaeroblar, diğer oral flora
Fare ısırığı	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
Postpartum kadın	<i>Mycoplasma hominis</i>
Pastörize edilmemiş süt tüketenler, endemik bölge	<i>Brucella spp</i>
Dize kemik ve tendon grefti ile; rekonstrüktif cerrahi	<i>Clostridium spp.</i>

*Smith JW, Hasan M. Infectious arthritis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. 2000: 1175-1182

KLİNİK:

Nongonokokal septik artritler %80-90 tek eklem tutulumu ile seyreder. %50 hastada diz tutulumu söz konusu iken kalça, omuz, el ayak bileği gibi diğer eklemlerde tutulabilir. Hastaların %20'sinde ve özellikle RA'lı hastalarda birden çok eklem tutulumu söz konusu olabilir (1,13,14). Periferik eklem tutulumu ise nadirdir. Ellerde; travma, insan, hayvan ısırığı sonucu, ayak eklemlerinde ise; cilt yumuşak doku infeksiyonuna sekonder ve özellikle diyabetik hastalarda görülebilir. Sternoklaviküler ve kostokondral artrit nadirdir. Ancak damar içi ilaç bağımlılığı ve subklavian kateter komplikasyonu olarak gelişebilir (17,18). Klinik olarak genellikle eklemde birkaç gün içinde ortaya çıkan; ağrı, kızarıklık, ısı artışı, şişlik, hassasiyet, hareket kısıtlılığı söz konusudur. Yenidoğanda psödoparalizi, çocuklarda ekstremitte hareketlerinden kaçınma, alt ekstremitede topallama, yürüyememe gibi farklı belirtiler gösterebilir. Sistemik semptomlar beklenilenden daha az sıklıktadır. Gupta ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında en sık semptomlar hareket ve istirahatte mevcut olan ağrı (%85) ardından eklem şişliği (%77) olarak saptanmıştır. Yüksek ateş %44, terleme ve titreme ise %16 oranında izlenmiştir. Bu çalışmada sağlık kuruluşuna ortalama başvuru süresi 7 gün olarak saptanmıştır (19).

Seksüel aktif yetişkin bayanlarda özellikle menstruasyon sonrası veya gebelik başlangıcında gelişen artrit, gonokokal artrit olabileceğini düşündürmelidir. Sıklıkla diz, el ve ayak bileğinde monoartrit veya yaygın gonokokal infeksiyonun bir parçası olarak genellikle asimetrik poliartrit, poliartralji şeklinde olabilir. Yaygın infeksiyona bağlı olduğunda genellikle yüksek ateş, halsizlik gibi sistemik bulgular eşlik eder ve eklem şikayetlerine ek olarak döküntü bulunabilir.

FİZİK MUAYENE:

Lokal eklem hassasiyeti, inflamasyon bulguları, effüzyon, aktif ve pasif eklem hareketlerinde kısıtlılık saptanır. İyi bir klinik analiz ile %50 hastada eklemde uzak bölgede infeksiyon kaynağı belirlenebilir. Uç yaşlar, immünsüpresyon ve eşlik eden hastalık varlığında (RA dahil) semptom ve bulgular silik olabilir. Gonokokal artritte ise; çeşitli karakterlerde cilt lezyonları (makül, papül, püstül), 2/3 hastada tenosinovit (parmaklar, eller, el bileği, alt ekstremitenin distal küçük eklemlerinde) saptanabilir.

TANI:

Tanı için en ideal yöntem sinovyal sıvıda mikroorganizmanın tespiti ancak her zaman başarılı olmayabilir. Klinik şüphe ve değerlendirme önemlidir. Serum akut faz göstergelerinin değerlendirilmesi, sinovyal sıvı incelemesi, kan ve sinovyal sıvı kültürü, radyolojik yöntemler yardımcı olabilecek tanısal

yöntemlerdir. Kanda; beyaz küre, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, C-reaktif protein değerlerinin yüksek olması septik artrit tanısını destekleyen bulgulardır. Normal bulunmaları tanı için dışlama kriteri değildir. Öncesinde inflamatuvar eklem hastalığı varlığında anlamlı olmayabilir. Yüksek saptanan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. Serum Prokalsitonin (PCT) düzeyi, diğer artrit nedenlerinden ayırmak için iyi bir parametredir. Özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Sinovyal sıvı da bakılması infeksiyöz artritleri ayırmak için elverişli değildir. Sistemik nedenlerle oluşan septik artrit tanısında genellikle daha yüksek saptanmaktadır. CRP, cerrahi sonrası infeksiyondan bağımsız olarak 48 saatte pik yapar, bifazik bir azalma gösterir ve 12 günde normal değerine iner. Buna karşın PCT postoperatif 12-24 saatte pik değerine ulaşır ve hızlı bir şekilde düşerek 5. günde normal seviyelerine geriler (20).

Sinovyal sıvı incelemesi; Septik artrit şüphesi durumunda cilt dikkatli bir şekilde hazırlandıktan sonra kalın bir iğne ile eklem aspirasyonu yapılmalıdır. Hem diğer artrit nedenlerinden ayırıcı tanı hem de etkenin saptanması için gereklidir. Sinovyal sıvı aseptik teknikler ile aspire edilmelidir. İnfekte cilt alanı mevcutsa; cildin sağlam görünen alanından işlem yapılmalıdır. Sıvı makroskobik, mikroskobik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmelidir.

Septik artritte eklem sıvısı; Erken dönemde seröz olabilir ancak genellikle bulanıktır. Sarı, gri veya yeşil renkli, viskozitesi genellikle azalmıştır. Mikroskobik değerlendirmede beyaz küre sayısı genellikle $>50.000 /\text{mm}^3$ saptanır. Hücre sayısının 20.000 ile $50.000/\text{mm}^3$ arasında olması tanıyı zorlaştırır. $<20.000 /\text{mm}^3$ ise infeksiyon ihtimali azalır. Yaygın gonokokal infeksiyon, periferik lökopeni gibi durumlarda hücre sayısı düşük olabilir. Hücrelerin %80'i PMNL karakterindedir. Sinovyal sıvının viskozitesi eklem yüzeylerinin kayganlığını sağlayan hiyaluridik asidin polimerizasyonu ile ilişkilidir. Artrit, hiyaluridik asit sentez ve polimerizasyonunu etkileyerek sıvı viskozitesini azaltır. Normal sıvıda enjektörden damlatılan bir damla sıvı yaklaşık 10 cm kadar uzar. İnflamasyon durumunda viskozite azalır, sıvı damla damla akma eğiliminde olur. Biyokimyasal değerlendirmede; sinovyal sıvı glikozu serum glikozuna göre azalmıştır. Protein $>30 \text{ g/L}$, LDH $>600 \text{ U/L}$, Laktat yüksek saptanabilir. Laktat düzeyi için sınır değer net değildir. $>10 \text{ mmol/L}$ alındığında duyarlılık ve özgüllüğün arttığı belirtilmektedir.

Sinovyal sıvının mikrobiyolojik değerlendirmesi; Örnekler antibiyotik uygulamasından önce alınmalı ve hızlı şekilde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Gram boyama ile %50 vakada etkeni saptamak mümkündür. Sinovyal sıvı kültürü % 80-90 oranında pozitif saptanabilir. Kan kültürü şişelerine ekilmesi tüm steril olması beklenen sıvı örneklerinde olduğu gibi

etkenin saptanma olasılığını artırır. Sinovyal sıvının kan kültürü şişelerine ekimi Von Essen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (21). Takip edilen 47 bakteriyel artrit epizodunda, örnek alındığında hastaların 2/3'ü antibiyotik almış olduğu halde hastaların yarısında kan kültürü şişesine ekim ile pozitif sonuç saptanmıştır. Kortegangas ve arkadaşları da sinovyal sıvının lizis santrifügasyon ve kan kültür şişesine ekilmesinin konvansiyonel yöntemlere göre üstün olduğunu vurgulamıştır (22).

Kan kültürü %50-70 hastada pozitifdir. Gerekliyse üretral akıntı, yara yeri gibi ek kültürler alınmalıdır. Septik artrit tanısına yardımcı olabilecek ek yöntemler, antijen tanımlama ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) dır. Antijen tanımlama *S. pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H. influenzae* infeksiyonu tanısında kullanılabilir. Moleküler yöntemler ise Gram boyama ile görülme ve kültürde üretilmesi güç veya daha az sıklıkta görülen mikroorganizmalar için yardımcı olabilir. (*N. gonorrhoeae*, *Borrelia spp.* gibi.)

AYIRICI TANI:

Akut monoartrit nedeni olan diğer patolojiler ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Kristal artropatiler veya monoartiküler başlangıçlı diğer sistemik romatolojik patolojiler septik artrit ile karışabilir. Ancak hücre sayımı, gram ve kültür yöntemleri ayırıcı tanıda yönlendiricidir. Kristal ilişkili artropatilerde polarize ışık altında sinovyal sıvı değerlendirmesi tanı koydurucu olacaktır.

RADYOLOJİK İNCELEMELER:

Direkt radyografik incelemeler ile eklem mesafesi, eklem çevresi yumuşak doku, önceden var olan eklem patolojisi, yabancı cisim varlığı, eşlik eden osteomyelit saptanabilir. İnfeksiyonun ilerleyen döneminde, periartiküler osteoporoz, eklem boşluğu kaybı, periostal reaksiyon, subkondral kemik destrüksiyonu izlenebilir. **Ultrasonografi** eklem sıvısının tespitinde duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Özellikle kalça gibi değerlendirilmesi zor eklemlerde kullanışlıdır. Ayrıca aspirasyon için de yol göstericidir. **Bilgisayarlı tomografi** eroziv kemik değişikliklerinin saptanması, subkondral kist, eklem effüzyonu, periartiküler infeksiyon ve derin eklemlerin değerlendirilmesi için kullanılabilir. **Magnetik rezonans görüntüleme** eklem sıvısı ve çevre yumuşak dokunun değerlendirilmesinde başarılıdır. (Kıkırdak destrüksiyonu, periartiküler selülit, fistül, apse gibi) Ancak metal implant varlığında kullanılamaması ve kemik korteks rezolüsyonunun düşük olması dezavantajlarıdır. Ayrıca gebeler için uygun bir görüntüleme yöntemidir. Teknisyum 99 m, Galyum 67 veya İndium 111 işaretli sintigrafi gibi **sintigrafik yöntemler** tanı için kullanılabilir. Bu

yöntemlerin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Diğer inflamatuvar nedenlerden ayırmak için yardımcı değildir.

TEDAVİ:

Tedavide üç ana amaç vardır (11,12,14):

1. Eklem temizlenmesi;
 - Acil drenaj
 - Antibiyoterapi
2. Eklem anatomik yapısının korunması;
 - Eklem istirahati
 - Ağrı kontrolü
3. Eklem ve ekstremitenin rehabilitasyonu;
 - Eklem hareketinin sağlanması
 - Kuvvetlendirme egzersizleri

Eklem istirahati önemlidir ama uzun süreli immobilizasyon eklem hareket açıklığını etkileyebilir bu nedenle infeksiyon gerilerken eklem hareketlerine başlanmalıdır. **Drenaj** acil olarak uygulanmalıdır. Eklem içi pürülan sıvı, debris ve fibrin uzaklaştırılmalıdır. Drenaj yöntemi olarak tekrarlayan aspirasyonlar veya cerrahi drenaj (Artroskopi, Artrotomi) seçilebilir. Erken drenaj konusunda fikir birliği sağlanmışken bu tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak iğne ile tekrarlayan aspirasyonlar etkin drenaj sağlamada yetersiz kalabilir, ne kadar aralıkla tekrarlanacağı belirsizdir ve küçük çocuklarda uygulama zordur. Bu yöntem tercih edilse bile 48 saat içinde bulgular düzelmiyor ve pürülan karakter gerilemiyor ise cerrahi drenaj gerekir. Dirsek ayak bileği gibi yüzeysel eklemlerde kullanılabilir. Ancak kalça gibi aspirasyonun zor olduğu eklemlerde artrotomi önerilmektedir. Diz, omuz, dirsek ayak bileği gibi eklemlerde cerrahın tecrübesi varsa artroskopik drenaj yapılabilir.

Antibiyotik tedavisi;

Başlangıç tedavisi için sinovyal sıvı örneğinin Gram incelemesi yönlendiricidir. Gram boyamada mikroorganizma saptanması durumunda ampirik tedavi görülen mikroorganizmaya göre seçilebilir (Tablo 3). Hastanın öyküsü, risk faktörleri tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi intravenöz başlanmalı ve kültür sonuçlarına göre yönlendirilmelidir (Tablo 4). İnsan ve hayvan ısırığı sonucu gelişen septik artritis tedavisinde Ampisilin/sulbaktam, allerjik hastalarda; klindamisin seçilebilir. Antibiyotik seçiminde lokal direnç paternleri göz önüne alınmalıdır. Bakım evi veya yakın zamanda hastane yatış öyküsü ve bölgesel toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) insidansı %10 üzerinde ise ampirik tedavide MRSA 'ya etkili

ajanlar bulundurulmalıdır. Gram negatif enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği oranı dikkate alınmalıdır. Gonokokal artrit tedavisinde 2 hafta yeterli iken diğer etkenler için optimal süreyi gösteren kanıtlar azdır. Ancak tedavi süresi en az 2-4 hafta olmalıdır. *S. aureus* ve Gram negatif etkenlerde bu süre uzatılabilir. İlk iki haftalık parenteral tedaviyi takiben ve klinik ve laboratuvar parametrelerin takibine göre varsa oral seçenek ile tedavi süresi tamamlanabilir. Seçilmiş hastalarda “Ayaktan Parenteral Tedavi” uygulanabilir.

Tablo 3: Septik artritte ampirik antibiyotik seçimi

Sinovyal sıvı Gram boyası	Antibiyotik tedavisi (intravenöz)
Gram + kok	
MRSA için risk taşıyor	Sefazolin 3X2 g
MRSA riski / beta laktam allerjisi	Vankomisin 2x1 g
Gram negatif kok (<i>Neisseria</i> spp)	Seftriakson 1x1 g
Gram negatif basil	Sefepim 3x2 g veya Piperasilin /tazobaktam 4x4.5 veya Karbapenem
Mikroorganizma görülmedi	
Ek risk faktörü yok ve MRSA riski düşük	Sefazolin+ Aminoglikozid /Kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin)/ Sefepim
MRSA için riskli	Vankomisin + Sefepim (veya kinolon veya aminoglikozid)

Tablo 4: Kültür sonucuna göre antibiyotik seçimi

Etken	Antibiyotik tedavisi (iv)
Metisilin duyarlı <i>S.aureus</i>	Sefazolin 3x2 g/Seftriakson 2x1 g/ Vankomisin 2x1 g (allerjik hasta)
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>	Vankomisin 2x1 g/Linezolid 2x600/ Daptomisin 6 mg/kg
Penisilin duyarlı streptokok (MIC <4�/ml)	Ampisilin 6x2 g /Seftriaxone 2x 1 g
Penisilin dirençli <i>S. pneumoniae</i> (MIC>4�/ml)	Seftriakson 2x1 g/ Vankomisin 2x1 g /Levofloksasin 1x 750 mg
Gram negatif basil (<i>Pseudomonas</i> hariç)	Seftriakson 2x1 g/Siprofloksasin 2x400 mg/ Levofloksasin 1x500 mg
<i>P. aeruginosa</i>	Sefepim 3x2 g + Gentamisin/ Piperasilin tazobaktam 4x4.5 +Gentamisin
<i>N. gonorrhoeae</i>	Seftriakson 1x1 g/Siprofloksasin 2x400

SONUÇ:

Sonuç olarak; septik artrit, hızlı tanı ve tedavi gerektiren acil bir klinik durumdur. Temel olarak Enfeksiyon Hastalıkları, Ortopedi ve Mikrobiyoloji uzmanlarının i birli ini içeren multidisipliner bir yaklaşımın vakit kaybedilmeden uygulanması önemlidir. Tanı ve tedavide olası gecikmeler hastanın morbiditesi açısından büyük önem taşımakta olup özellikle akut monoartrit durumunda ilk akla gelmesi ve ekarte edilmesi gereken tanı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*, 375 (2010), s. 846–855
2. Geirsson ÁJ, Statkevicius S, Víkingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990–2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis*, 67 (2008), pp. 638-643
3. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 62 (2003), pp. 327-331
4. Garcia-De La Torre I. Advances in the management of septic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29: 61-75.
5. Armstrong RW, Bolding F. Septic arthritis after arthroscopy: the contributing roles of intraarticular steroids and environmental factors. *Am J Infect Control*. 1994; 22(1):16-8.
6. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(12):1819-25.
7. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(7):1151-7.
8. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010; 375 :846-55.
9. Patti JM, Bremell T, Krajewska-Pietrasik D, Abdelnour A, Tarkowski A, Rydén C, et al. The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. *Infect Immun*. 1994;62:152-61
10. Swaminathan A, Massasso D, Gotis-Graham I, Gosbell I. Fulminant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a healthy adolescent, highlighting 'Panton-Valentine leucocidin syndrome. *Intern Med J*. 2006; 36(11):744-7.
11. Ross JJ. Septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005 ; 19(4): 799-817.
12. Goodman SB, Chou LB, Schurman DJ. Management of pyarthrosis. In: Chapman MW, eds. *Chapman's orthopaedic surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:3561-77.
13. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. *Am Fam Physician*. Approach to septic arthritis. 2011; 84(6):653-60.
14. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(4):457-62.

15. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 Cases. Clin Infect Dis. 2003; 36: 319–27.
16. Yagupsky P , Dagan R. *Kingella kingae*: an emerging cause of invasive infections in young children. Clin Infect Dis. 1997; 24(5): 860-6.
17. Aglas F, Gretler J, Rainer F, Krejs GJ . Sternoclavicular septic arthritis: a rare but serious complication of subclavian venous catheterization. Clin Rheumatol. 1994; 13(3):507-12.
18. Covelli M, Lapadula G, Pipitone N, Numo R, Pipitone V. Isolated sternoclavicular joint arthritis in heroin addicts and/or HIV positive patients: three cases. Clin Rheumatol. 1993; 12(3): 422-5.
19. Gupta MN, Sturrock Rd, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. Rheumatology.2001; 40(1): 24-30.
20. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed).Biochemical and clinical aspects. 3rd.rev and expanded edition. Stuttgart: New York, Thieme, 2000.
21. Von essen R. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. Ann Rheum Dis.1986;45:454-7
22. Kortegangs P. Synovial fluid culture and blood culture in acute arthritis. A multi case report of 90 patient. Scand J Rheumatol. 1995;24: 44-47.
23. Brusch JL, Bronze MS. Septic Arthritis of Native Joints Organism-Specific Therapy (Internet).(erişim 28.Mart.2014). emedicine.medscape.com/
24. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children.Clin Infect Dis.2011;52:1-38.

3. Bölüm

Gebelikte Hipertansif Bozukluklar

Ayşegül Durmaz¹
Emel ELEM²

1 Dr. Öğr. Üyesi , Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

2 Arş. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

GİRİŞ

Gebelikte hipertansif bozukluklar, gebeliğin en yaygın komplikasyonudur ve önemli olumsuz maternal ve perinatal sonuçları bulunmaktadır. Gestasyonel hipertansif bozukluklar (GHB), kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi ve süperempoze preeklampsi ile birlikte kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılmalıdır (Folk, 2018). Proteinüri olmaksızın gestasyonel hipertansiyondan kaynaklanan komplikasyonlar gebeliklerin %10-16'sını etkilerken, preeklampsi bunların %1-2'sini etkiler. İleri yaş gebeliklerin önümüzdeki yıllarda artması nedeniyle GHB ile daha fazla karşılaştırılması beklenmektedir (Cantarutti, Porcu, Locatelli & Corrao, 2022).

Gebelikte hipertansif bozuklukların tanı ve tedavisini ele alan mevcut kılavuzlara rağmen, sağlık hizmeti sağlayıcıları, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren belirtileri gözden kaçırabilir veya farkında olmayabilir. Tüm sağlık hizmeti sağlayıcıları ve özellikle gebelik bakımı sağlayan ebelerin, gebelikte, proteinüri olsun veya olmasın ve diğer olumsuz belirtilerle birlikte hipertansiyon ile ilgili belirti, semptom ve laboratuvar bulgularını hemen fark edebilmesi önem arz etmektedir. Ebeler, gebelikte hipertansiyonun ciddiyetini, çoklu organ tutulumu potansiyelini ve perinatal ve maternal morbidite ve mortalite risklerini göz önüne alarak değerlendirme yapmalıdır (Folk, 2018). Bu bölümde, gebelikte hipertansif bozuklukların tanımları, tanınması, risk faktörleri, preeklampsinin patofizyolojisi, yönetimi, ebelik bakımı, gebelikte hipertansiyonun sonraki sağlık üzerindeki etkileri hakkında danışmanlık açıklanmaktadır.

GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLARIN TANIMLARI VE TANI KRİTERLERİ

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG), gebelikte hipertansiyon yönetimini yeniden inceledikleri 2013 yılı raporunda, gebelik sırasında hipertansiyonu tanımlayan dört kategori oluşturulmuştur. Bunlar; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi, kronik hipertansiyon (herhangi bir neden), süperempoze preeklampsi ile kronik hipertansiyon. Gestasyonel hipertansiyon hafif veya orta (sistolik kan basıncı 140-159 milimetre cıva [mm Hg] veya diyastolik kan basıncı 90-109 mm Hg) veya şiddetli (sistolik $\geq$ 160 mm Hg veya diyastolik $\geq$ 110 mm Hg) olarak sınıflandırılır (Folk, 2018). Tablo 1'de gebeliğin hipertansif bozukluklarının genel sınıflandırılması yer almaktadır (Magee, Pels, Helewa, and et al., 2014).

Tablo 1. Gebeliğin hipertansif bozukluklarının sınıflandırılması

Bozukluklar	Yorumlar
Kronik hipertansiyon Komorbid durum(lar)	Gebelik öncesi veya <20+0 gebelik haftasında gelişen hipertansiyon olarak tanımlanır. Komorbid durumlar (örn., gebelik öncesi tip I veya II diyabet veya böbrek hastalığı), yüksek kardiyovasküler risk ile olan ilişkileri nedeniyle gebelik dışında daha sıkı kan basıncı kontrolü gerektirir.
Preeklampsi kanıtı	Bu aynı zamanda üst üste binmiş preeklampsi olarak da bilinir ve aşağıdakilerden birinin veya daha fazlasının ≥ 20 haftada gelişmesiyle tanımlanır: • Dirençli hipertansiyon veya • Yeni veya kötüleşen proteinüri veya • Bir veya daha fazla olumsuz koşul* veya • Bir veya daha fazla ciddi komplikasyon* Şiddetli preeklampsi, bir veya daha fazla ciddi komplikasyonu olan preeklampsi olarak tanımlanır.
Gebelik hipertansiyonu Komorbid durum(lar)	İlk kez $\geq 20+0$ gebelik haftasında gelişen hipertansiyon olarak tanımlanır. Komorbid durumlar (örn., gebelik öncesi tip I veya II diyabet veya böbrek hastalığı), yüksek kardiyovasküler risk ile olan ilişkileri nedeniyle gebelik dışında daha sıkı kan basıncı kontrolü gerektirir.
Preeklampsi kanıtı	Preeklampsinin kanıtı, gestasyonel hipertansiyonun başlamasından sadece birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir. Preeklampsi, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanır: • Yeni proteinüri veya • Bir veya daha fazla olumsuz koşul* veya • Bir veya daha fazla ciddi komplikasyon.* Şiddetli preeklampsi, bir veya daha fazla ciddi komplikasyonu olan preeklampsi olarak tanımlanır.
Preeklampsi	Preeklampsi de novo olarak ortaya çıkabilir. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanır: • Yeni proteinüri veya • Bir veya daha fazla olumsuz koşul* veya • Bir veya daha fazla ciddi komplikasyon.* Şiddetli preeklampsi, bir veya daha fazla ciddi komplikasyonu olan preeklampsi olarak tanımlanır.

Diğer hipertansif

etkiler†

Geçici hipertansif etki	Yüksek kan basıncı, örneğin doğum sancısı gibi çevresel uyarılara bağlı olabilir.
Beyaz önlük hipertansif etkisi	Bu, kan basıncının ofiste yükselmiş olması (sistolik ≥ 140 mmHg veya diastolik ≥ 90 mmHg), ancak ambulator kan basıncı takibinde veya evde kan basıncı takibinde, ofis dışında sürekli olarak kan basıncının normal olması ($< 135/85$ mmHg) olarak tanımlanır.
Maskeli hipertansif etki	Bu, ofiste sürekli olarak normal olan (sistolik ≥ 140 mmHg veya diastolik ≥ 90 mmHg), ancak ambulator kan basıncı takibinde veya tekrarlayan evde kan basıncı takibi ile ofis dışında ($\geq 135/85$ mmHg) yükselen kan basıncı olarak tanımlanır.

†Bunlar, sırasıyla önceden var olan veya gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olduğundan şüphelenilen, tansiyonu $< 20+0$ veya $\geq 20+0$ haftada yükselen kadınlarda ortaya çıkabilir.

*Preeklampsinin olumsuz koşulları ve ciddi komplikasyonları Tablo 2'de tanımlanmıştır.

Preeklampsi (Şiddetli Belirtileri Olan ve Olmayan)

Preeklampsi, en sık 20. gebelik haftasından sonra ve sıklıkla terme yakın görülen gebelik ile ilişkili hipertansif bir bozukluktur. Sıklıkla yeni başlayan proteinüri eşlik etse de, bazı kadınlarda proteinüri yokluğunda hipertansiyon ve preeklampsinin diğer belirti ve semptomları görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri preeklampsi tanısında klasik kriterler olarak kabul edilse de diğer kriterler de önemlidir. Bu bağlamda, proteinüri yokluğunda gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar, aşağıdaki belirtilerden herhangi biriyle başvurulursa preeklampsi tanısı konması önerilir (ACOG, 2019):

- Trombositopeni (trombosit sayısı $100.000 \times 10^9/L$ 'den az)
- Karaciğer fonksiyon bozukluğunda görülen kan konsantrasyonlarında karaciğer enzimlerinin anormal derecede yükselmesi (normal konsantrasyonun üst sınırının iki katına kadar)
- Şiddetli kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ve alternatif tanılarla açıklanamayan
- Alternatif tanılarla açıklanamayan, sağ üst kadranda sürekli şiddetli ağrı veya epigastrik ağrı
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu 1.1 mg/dL 'den fazla veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Pulmoner ödem
- Asetaminofen'e yanıt vermeyen ve alternatif tanılar veya görme bozuklukları ile açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı

Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, daha önce kan basıncı normal aralıkta olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının en az 4 saat arayla iki kez ölçümünde 140 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı veya her ikisinin birlikte belirlenmesiyle tanımlanır. Sistolik kan basıncı 160 mm Hg'ya veya diyastolik kan basıncı 110 mm Hg'ye veya kan basıncı her ikisine birden ulaştığında gebelik hipertansiyonu şiddetli olarak kabul edilir. Bazen, özellikle şiddetli hipertansiyon ile karşı karşıya kalındığında, zamanında antihipertansif tedaviyi sağlamak için tanının 4 saatten daha kısa bir aralıkta (dakikalar içinde) doğrulanması gerekebilir. Gestasyonel hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra proteinüri olmaksızın hipertansiyon veya şiddetli özellikler geliştiğinde ve doğum sonrası dönemde kan basıncı seviyeleri normale döndüğünde ortaya çıkar. Gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda sonuçlar genellikle iyidir, ancak preeklampsi de oluğu gibi iyi takip edilmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir ve preeklampsi ile benzer sonuçlar görülmektedir. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların %50 kadarında sonunda proteinüri veya preeklampsi tanısı ile uyumlu diğer organ disfonksiyonları gelişebilir.

Proteinürik preeklampsi ile karşılaştırıldığında proteinürik olmayan hipertansiyonu olan kadınlarda daha yüksek bir perinatal ölüm oranı bildirilmiştir. 1.348 hipertansif gebenin dahil edildiği bir kohort çalışmasında, proteinürlü kadınların şiddetli hipertansiyona ilerleme durumunun daha yüksek olduğu ve erken doğum ile perinatal ölüm oranlarının da daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, proteinürisi olmayan kadınlarda trombositopeni veya karaciğer fonksiyon bozukluğu sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli aralıktaki kan basınçları ile başvuran gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar, şiddetli preeklampsili kadınlarla aynı yaklaşımla yönetilmelidir. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, kronik hipertansiyon dahil olmak üzere uzun vadeli kardiyovasküler riskler açısından da ayırt edilemez olabilir (ACOG, 2019).

HELLP (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Trombositopeni) Sendromu

HELLP kelimesi, hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL), Trombositopeni (LP) bulgularının ilk harfleri kullanılarak oluşturulmuştur. Bu komplikasyon maternal ve fetal yaşamı tehdit edici özelliği ile de (Help) yardım kelimesini çağrıştırmaktadır. HELLP Sendromu şiddetli preeklampsinin bir çeşidi olarak kabul edilmektedir. HELLP Sendromu ile preeklampsi arasında yakın bir ilişki bulunsa da hipertansiyon bu sendromun %16'sında hafif derecede,

%15'inde ise hiç bulunmayabilir. Ağır preeklampsi ve eklampsi vakalarının %5-10'unda görülmektedir.

Farklı tanı ölçütleri önerilmiş olmasına rağmen, birçok klinisyen tanıyı koymak için aşağıdaki kriterleri kullanır: ≥ 600 IU/L laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmiş ve trombosit sayısının $100.000 \times 10^9/L$ 'den az olması. HELLP sendromu çoğunlukla üçüncü trimesterde karşılaşılmaya rağmen, vakaların %30'unda ilk olarak doğumdan sonra geliştiği veya ilerlediği bildirilmektedir. Ayrıca HELLP sendromu, hastaların %15'inde hipertansiyon veya proteinüri eksikliği ile birlikte sinsi ve atipik bir başlangıç gösterebilir. HELLP sendromunda, ana başvuru semptomları, vakaların %90'a kadarında sağ üst kadranda ağrısı, genel halsizlik, vakaların %50'sinde bulantı ve kusmadır (ACOG, 2019).

Eklampsi

Eklampsi, gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif tezahürüdür ve hastalığın daha şiddetli belirtileri arasındadır. Eklampsi, epilepsi, serebral arteriyel iskemi, enfarktüs, kafa içi kanama veya ilaç kullanımı gibi diğer nedensel durumların yokluğunda yeni başlayan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerle tanımlanır. Alternatif tanılardan bazıları ise, doğumdan 48-72 saat sonra yeni başlayan nöbetlerin meydana gelmesi veya magnezyum sülfat uygulaması sırasında nöbetlerin meydana gelmesidir. Eklampsi, özellikle düşük gelirli bölgelerde anne ölümünün önemli bir nedenidir. Nöbetler şiddetli maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Rezidüel nörolojik hasar nadir olmakla birlikte, bazı kadınlarda, özellikle tekrarlayan nöbetler veya sitotoksik ödem veya enfarktüse yol açan düzeltilmemiş şiddetli hipertansiyondan sonra hafıza ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi kısa ve uzun vadeli sonuçlar olabilir. Eklampsi sıklıkla (vakaların %78-83'ü), şiddetli ve inatçı oksipital veya frontal baş ağrıları, bulanık görme, fotofobi ve mental durum değişikliği gibi serebral irritasyonun öncü belirtilerinden önce gelir. Bununla birlikte, eklampsi, uyarı işaretleri veya semptomların yokluğunda da ortaya çıkabilir. Eklampsi, doğumdan önce, doğum sırasında veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Dikkat çekici bir şekilde, kadınların önemli bir kısmı (%20-38), nöbet epizodundan önce klasik preeklampsi belirtilerini (hipertansiyon veya proteinüri) göstermez. Baş ağrılarına, artmış serebral perfüzyon basıncının, serebral ödemin ve hipertansif ensefalopatinin gelişiminin neden olduğu düşünülmektedir (ACOG, 2019).

GESTASYONEL HİPERTANSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Gestasyonel hipertansiyon, nullipar kadınlarda daha sık görülür, ancak multipar kadınlarda da ortaya çıkabilir. Özellikle yüksek risk altında olan kadınlarda daha sık karşılaşılır. Bunlar (Bulavenko, & Vaskiv, 2017):

- Önceden var olan hipertansiyon
- Böbrek hastalığı
- Diabetes Mellitus
- Yeni bir partnerle gebe kalan ve ilk gebeliği olanlar
- Çoğul gebeliği olan kadınlar
- Obezite
- Üreme yaşı uçlarda olan kadınlar (çok genç veya 35 yaş üstü kadınlar)
- Siyahi ırk

Gebelik hipertansiyonu geliştirme riski olan bir gebelik sırasında izlenmesi gereken klinik özellikler şunlardır (Bulavenko, & Vaskiv, 2017):

- Sistolik ve diyastolik kan basıncında trimester ortası düşüş olmaması
- Aşırı kilo alımı (haftada >1 kg)
- Parmak veya yüz ödemi

PATOFİZYOLOJİ

Normal plasental gelişimde, spiral uterin arterler büyümeli ve kapasitans damarlara dönüşmelidir. Spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesi erken, trofoblasttan bağımsız bir fazda gerçekleşir, bunu daha sonraki trofoblasta bağımlı bir faz takip eder. Normal gebeliklerde, yeniden şekillenme ikinci trimesterin başlangıcında tamamlanır. Buna karşılık, preeklampside spiral uterin arterlerin yetersiz yeniden şekillenmesi, endotel disfonksiyonuna, pıhtılaşma faktörlerinde bozukluklara, kronik hipertansiyona ve organ disfonksiyonuna neden olan plasental patojenik araçları anne kanına salan sürekli patolojik iskemik ortam oluşturur (Sava, March, & Pepine, 2018).

Spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesinin erken evresi: trofoblasttan bağımsız mekanizmalar

Desidualizasyon ile ilişkili erken vasküler değişiklikler, spiral uterin arterlerin çevresinde trofoblastik hücrelerin varlığından önce meydana gelir. Lökositler, matris metalloproteinazları ve proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak, gebe olmayan endometriumun siklik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynarlar. Makrofajlar ve desidual sitokinler hücrelerle %40 oranında insan desidual stromasında bol miktarda bulunurlar. Desidual sitokinler, ayrıca trofoblasttan

bağımsız spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesinde rol oynarlar. Desidual sitokinlerin yokluğunda yeniden şekillenme ciddi bozulma gelişir. Spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesinin trofoblasttan bağımsız fazında lökositlerin katılımı açıklanmaktadır. Lökosit infiltrasyonu, damar duvarının yeniden şekillenmesi (çoğu lökosit, aktif olarak yeniden şekillenen damarların çevresinde toplanır) aşaması ile ilişkilidir ve bu süreç vasküler düz kas hücresi ve endotel hücre apoptozisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, lökositler hücre dışı matris parçalayıcı enzimler MMP-7 ve MMP-9 üretmişlerdir.

Desidual sitokinler ayrıca trofoblast bağımlı yeniden şekillenme için zemin hazırlıyor gibi görünmektedir. Sitokinler, trofoblast hücreleri üzerinde interlökin-8 ve interferon gama kaynaklı protein 10'u salgılayarak trofoblast hücrelerinin in vitro ve in vivo göçünü arttırmaktadır. Desidual sitokin hücreleri ile hepatosit büyüme faktörünün salgılanmasında azalma arasında ilişki bildirilmektedir. Ayrıca İşlevsiz desidual sitokin hücreleri, patolojik plasental hipoksi stresi altında hastalık araçları haline gelebilir. Tüm bunlarla birlikte preeklampsinin, bir kısmi fetal intolerans hastalığı olduğu görüşünü destekleyen düşük Treg seviyeleri ve artan Th17 hücreleri seviyeleri bulunur (Sava, March, & Pepine, 2018).

Spiral uterin arterlerin sitotrofoblast hücreleri tarafından yetersiz yeniden şekillenmesi

Gebelikte spiral uterin arterlerin yetersiz ekstrasvillöz trofoblast invazyonu, preeklampsi patofizyolojisinin temel taşı olarak kabul edilmektedir. Erken gebelik boyunca, ekstrasvillöz trofoblastların proliferatif bir fenotipten invaziv fenotipe geçişi oksijen basıncına bağlıdır. İlk trimesterde, plasenta fizyolojik olarak oksijen bakımından düşüktür ve PO₂ ortalaması 20mmHg iken desidua normalde 70mmHg'ya yakın bir PO₂ ile vaskülarize olur; bu koşullar, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1a (HIF-1a) gibi faktörleri yukarı regüle eder. Bu oksijenden yoksun ortam, trofoblast proliferasyonunu indükler, oksidatif stresi azaltarak trofoblastı DNA hasarına karşı korur ve trofoblast istilasını bastırır. Ayrıca, düşük oksijen, bu aşamada normal gebelik için bir ön koşuldur ve ilk trimesterde artan kan akışı plasenta gelişimini engeller ve hatta spontan düşüklere yol açar. Ekstrasvillöz trofoblastların proliferasyonu, hücreleri koryonik villusun bazal membranından plasentaya ve daha yüksek oksijen içeriğine doğru iterek invaziv potansiyellerini kademeli olarak artırır. İnvaziv trofoblastlar sonunda menstrüasyonun 5. haftasında miyometriyumu istila edecektir. Gebeliğin 11. ve 14. haftaları arasında, ekstrasvillöz trofoblastlar endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin ve ortamın elastik liflerinin kaybını indükleyerek spiral uterin arterleri yeniden şekillendirir. Bu süreç vasküler düz kas hücresi farklılaşmasını ve hücre dışı matrisin bozulmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Endotel

ekstravillöz trofoblastlar tarafından tamamen yenilenmesine rağmen, kalın, elastik ortamın yerini ekstravillöz trofoblastlar tarafından salgılanan fibrinoid alır. Spiral uterin arterlerin bu yapısal değişiklikleri, gelişmekte olan fetüse yeterli kan gelmesine izin veren artmış damar çapına yol açar.

Preeklampside, ekstravillöz trofoblastlar, desidua ve spiral uterin arterlere penetrasyonun azalması ve bu damarların yetersiz yeniden şekillenmesi ile tamamen invaziv bir fenotipe geçemez. Normal gebeliklerdeki ekstravillöz trofoblastlar zayıf bir şekilde ifade edilmesine rağmen, Preeklampsili gebeliklerde gelen ekstravillöz trofoblastlarda bozukluğun etkili olduğu belirlenmiştir. Preeklampside, ekstravillöz trofoblastlardaki bozukluğun etiyojisi belirsizdir; bununla birlikte, fetal antijenler için eksik immün tolerans, ana neden olarak öne sürülmüştür. Gebelik öncesi partnerin seminal sıvısına daha az maruz kalma, preeklampsisi için klinik bir risk faktörüdür. Ayrıca, insan immün yetmezlik virüsü olanlar gibi bağışıklığı baskılanmış kadınlarda, bağışıklık yeterliliğinin geri kazanılmasıyla preeklampsisi riskinde azalma bulunmuştur. Daha önce belirtildiği gibi, Desidual sitokinler erken spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesine aracılık eder ve ayrıca erken plasentasyonda trofoblast hücreleriyle işbirliği yapar. Bu işbirliği, desidual sitokinlere karşı inhibitör sinyallere yol açar. Bu desidual sitokinler ve inhibisyonu, eksik materno-fetal toleransı kısmen açıklayabilir.

Notch sinyali, ekstravillöz trofoblastların istilacılığının ana düzenleyicisi olarak gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda veriler, Notch2'nin silinmesiyle Notch sinyalinin inhibe edilmesine, spiral uterin arterlerin istilasının ve ekstravillöz trofoblastlar tarafından yeniden şekillenmesinin azalmasına yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular insan trofoblast hücrelerinde doğrulanmıştır. Normal gebeliklerde, istilacı ekstravillöz trofoblastlar Notch2 aşırı ekspresyonu ile deneysel olarak yeniden özetlenebilen bir fenotip olan büyük miktarlarda proteolitik enzimler MMP-2 ve MMP-9 üretir (Sava, March, & Pepine, 2018).

Plasental hipoksi ile genel endotel disfonksiyon ilişkisi

Altta yatan etiyojiden bağımsız olarak, ekstravillöz trofoblastlar tarafından yetersiz spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesi, patojenik molekülleri maternal dolaşıma salan kalıcı olarak hipoksik, işlevsiz bir plasentaya yol açar. Preeklampsili kadınlardan alınan endotel hücrelerinin seruma maruz bırakılması endotel disfonksiyonuna yol açar. Ardından, endotel disfonksiyonu ve preeklampsisi sendromunu indükleyebilen birçok plasental faktör, örneğin antianjiyogenik faktörler, mikropartiküller (proinflamatuvar mediatörler içerir), hücresiz nükleik asitler, oksitlenmiş lipidler ve serbest radikaller tanımlanmıştır. Maternal dolaşımda, anjiyotensin reseptör 1'e (AA-AT1) karşı otoantikorlar gibi

ikinci sıra araçları veya endotelin-1 (ET-1) ve süperoksit gibi efektörleri indükleyebilirler.

Hipoksik plasenta, sFlt-1 ve çözünür endoglin (sEng), transforme büyüme faktörü β (TGF β) için çözünür reseptör ve endotelden türetilen vazokonstriktör (ET-1) gibi antianjiyogenik molekülleri serbest bırakır. sFlt-1 normal gebelikte doğuma doğru yükselir, ancak preeklampside sürekli yükselir. Dolaşımdaki molekülleri ayırarak ve ortak hücrel reseptörlerini bloke ederek hem VEGF'yi hem de PlGF'yi inhibe eder. Anjiyogenezdeki rollerine ek olarak VEGF ve PlGF, normal endotel fonksiyonunun korunmasına katılır. sEng, sıçanlarda vazodilatasyonu engelleyen (hipertansiyon ile sonuçlanan) ve sızdıran kılcal damarlara yol açan TGF β 1 sinyalini bloke eder. ET-1 dokular içinde lokal olarak üretilir ve farklı organlardaki seviyesi değişir ve plazmatik konsantrasyon ile ilişkili değildir. PE'nin birçok deneysel modelinde artırılmıştır. Daha da önemlisi, bu modellerde endotelin-A (ETA) reseptörlerinin bloke edilmesi hipertansiyonu hafifletir, bu da ET-1'in, preeklampside hipertansiyonu indüklemek için patojenik faktörlerin birleştiği ortak yol olduğunu düşündürür (Sava, March, & Pepine, 2018).

Preeklampsia patogenezinde renin-anjiyotensin (AT)-aldosteron (RAA) ekseninde yer almıştır. Normal gebelikler, damar sisteminin bu moleküllere duyarlılığının azalması nedeniyle yüksek renin-anjiyotensin ve aldosteron seviyelerine rağmen düşük damar tonusu ile karakterize edilir. Bununla birlikte, preeklampsili kadınlarda dolaşımda aktive edici aldosteron ve anjiyotensin vardır ve bu da renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin aşırı aktivasyonuna yol açar. Aldosteron ve anjiyotensin otoantikorlar olmasına rağmen, plasental hipoksi ve tümör nekroz faktörü α tedavisi ile de indüklenebilirler. Bu ikilik, plasantasyon etkinliğinden bağımsız olarak, bazı kadınların preeklampsia geliştirmeye diğerlerinden daha yatkın olduğunu düşündürür. Aldosteron ve anjiyotensin seviyeleri doğumdan sonra yüksek kalabilir, bu da kadınları yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon geliştirmeye yatkın hale getirir.

Artan kanıtlar, HIF-1 α 'nın sFlt-1, sEng ve trofoblast istilasının ana düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Gebeliğin erken döneminde (9-11 haftadan önce) fizyolojik plasental hipoksi, trofoblast farklılaşmasını ve istilasını engelleyen HIF-1 α ve hedefi TGF β 3'ün artan ekspresyonu ile ilişkilidir. Preeklampside, sürekli hipoksik ortam, yüksek seviyelerde HIF-1 α ve TGF β 3 ile sürekli olarak trofoblast istilasını baskılayan ve zayıf plasantasyona ve spiral uterin arterlerin yeniden şekillenmesine yol açan bir kısır döngü oluşturur (Sava, March, & Pepine, 2018).

GEBELİKTE HİPERTANSİYON RİSKİNİ AZALTMAK

Preeklampsi Belirtileri

1. Gebeler, preeklampsi semptomları yaşarlarsa hemen bir sağlık uzmanına başvurmalarını tavsiye edin. Belirtiler şunları içerir (NİCE, 2019):
 - Şiddetli baş ağrısı
 - Gözlerin önünde bulanıklık veya yanıp sönme gibi görme sorunları
 - kaburgaların hemen altında şiddetli ağrı
 - kusma
 - yüzün, ellerin veya ayakların ani şişmesi.

Preeklampsinin risk faktörleri ve semptomları hakkında tavsiye için T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanmış doğum öncesi bakım yönetim rehberine bakınız (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018).

Antiplalet Ajanlar

2. Preeklampsi riski yüksek olan gebelere 12. haftadan bebeğin doğumuna kadar günde 75-150 mg aspirin almaları önerilmektedir. Yüksek risk altındaki kadınlar, aşağıdakilerden herhangi birine sahip olanlardır (NİCE, 2019):
 - Önceki gebelikte hipertansif hastalık
 - Kronik böbrek hastalığı
 - Sistemik lupus eritematozus veya antifosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalık
 - Tip 1 veya tip 2 diyabet
 - Kronik hipertansiyon
3. Preeklampsi için birden fazla orta derecede risk faktörü olan gebelere 12. haftadan bebeğin doğumuna kadar günde 75-150 mg aspirin almaları önerilmektedir. Orta derecede riske işaret eden faktörler şunlardır (NİCE, 2019):
 - Nulliparite
 - 40 yaş ve üstü
 - 10 yıldan fazla gebelik aralığı
 - İlk ziyarette 35 kg/m² veya daha fazla vücut kitle indeksi (BMI)
 - Ailede preeklampsi öyküsü
 - Çoğul gebelik

Diğer Farmasötik Ajanlar

4. Gebelikte hipertansif bozuklukları önlemek için aşağıdakileri kullanmayın (NİCE, 2019):

- Nitrik oksit bağışçıları
- Progesteron
- Diüretikler
- Düşük moleküler ağırlıklı heparin

Besin Takviyeleri

5. Yalnızca gebelikte hipertansif bozuklukları önlemek amacıyla aşağıdaki takviyeleri önermeyin (NİCE, 2019):

- Magnezyum
- Folik asit
- Antioksidanlar (C ve E vitaminleri)
- Balık yağları veya alg yağları
- Sarımsak

Diyet

6. Sadece gebelik hipertansiyonu veya preeklampsiyi önlemek için gebelikte tuz kısıtlaması önermeyin (NİCE, 2019).

Yaşam Tarzı

7. Kronik hipertansiyonu olan veya gebelikte hipertansif bozukluk riski taşıyan kadınlara, sağlıklı gebeler gibi dinlenme, egzersiz ve çalışma konusunda aynı tavsiyeyi verin (NİCE, 2019).

Diyabet

8. Önceden diyabet veya gestasyonel diyabeti olan kadınlar için, gebelikte diyabetle ilgili Türkiye Diyabet Vakfı tarafından hazırlanmış Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019 bakınız (Türkiye Diyabet Vakfı, 2019).

GESTASYONEL HİPERTANSİF BOZUKLUKLARDA YÖNETİM VE BAKIM

Gestasyonel Hipertansiyonun Yönetimi

Gestasyonel hipertansiyonun değerlendirilmesi ve tedavisi

1. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda tam bir değerlendirme, gebeliğin hipertansif bozukluklarının yönetimi konusunda eğitim almış bir sağlık uzmanı tarafından ikinci basamak bakım ortamında yapılmalıdır.

2. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda, ek değerlendirme ve takip gerektiren aşağıdaki risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır:
 - Nulliparite
 - 40 yaş ve üstü
 - 10 yıldan fazla gebelik aralığı
 - Ailede preeklampsisi öyküsü
 - Çoğul gebelik
 - 35 kg/m² veya daha fazla beden kitle indeksi
 - Şuanki gebelik yaşı
 - Önceki preeklampsisi veya gestasyonel hipertansiyon öyküsü
 - Önceden var olan vasküler hastalık
 - Önceden var olan böbrek hastalığı
3. Gebeliğin 20. haftası ile 35. haftası arasında şüpheli preeklampsisi (örneğin, gebelik hipertansiyonu olan) ile başvuran kadınlarda preeklampsinin ekarte edilmesine yardımcı olmak için plasental büyüme faktörü (PIGF) bazlı testler önerin.
4. Gestasyonel hipertansiyonu tedavi etmek için labetalol kullanımını hekimi önerebilir. Labetalolün uygun olmadığı kadınlar için nifedipin veya hem labetalol hem de nifedipin önerebilir. Yine uygun değilse hekimi metildopa önerebilir. Seçimin önceden var olan herhangi bir tedaviye, yan etki profillerine, risklere (fetal etkileri dahil) ve kadının tercihinine göre yapılması önemlidir.
5. Gestasyonel hipertansiyon tedavisi olarak hastanede yatak istirahati önerilmemelidir.

Doğumun zamanlanması

6. Kan basıncı 160/110mmHg'nin altında olan gestasyonel hipertansiyonlu kadınlara, başka tıbbi endikasyonlar olmadıkça, 37. haftadan önce planlı erken doğum önerilmez.
7. 37. Gebelik haftasından sonra kan basıncı 160/110mmHg'nin altında olan gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar için doğumun zamanlanması, maternal ve fetal endikasyonlar kadın ve hekimi arasında kararlaştırılmalıdır.
8. Planlı erken doğum gerekliyse ve endikeyse bir antenatal kortikosteroid, magnezyum sülfat kürü uygulanabilir.

Doğum sonrası değerlendirme, izlem ve tedavi

9. Gebelik hipertansiyonu olan ve doğum yapmış kadınlarda kan basıncını ölçün:

- Doğumdan sonraki ilk iki gün boyunca günlük
- Doğumdan sonraki üçüncü ve beşinci günler arasında en az bir kez
- Doğumdan sonra klinik olarak belirtildiği gibi antihipertansif tedavi değiştirilirse.

10. Doğum yapmış gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda:

- Gerekirse antihipertansif tedaviye devam edilir
- Kadınlara doğum sonrası antihipertansif tedavilerinin süresinin genellikle doğum öncesi tedavilerinin süresine benzer olacağı belirtilmelidir
- Kan basıncı 130/80mmHg'nın altına düşerse antihipertansif tedavi azaltılır

11. Bir kadın gestasyonel hipertansiyon tedavisi için metildopa almışsa, doğumdan sonraki iki gün içinde almayı bırakmalı ve gerekirse alternatif bir tedaviye geçmeli

12. Gestasyonel hipertansiyonlu, antihipertansif tedavi almamış ve doğum yapmış kadınlarda tansiyonları 150/100mmHg veya üzerinde ise antihipertansif tedaviye başlanır.

13. Doğum yapan ve aile sağlığı merkezine nakledilen gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar için aşağıdakilerin tümünü içeren bir bakım planı hazırlanmalıdır:

- Gerekirse tıbbi inceleme de dahil olmak üzere takip bakımını kim sağlayacak
- Gerekli kan basıncı izleme sıklığı
- Tedaviyi azaltmak veya durdurmak için sınırlar
- Kan basıncının gözden geçirilmesi için birinci basamak sağlık kuruluşuna sevk endikasyonları

14. Gestasyonel hipertansiyonu olan ve halen antihipertansif tedavi gören kadınlara, toplum bakımına transfer edildikten 2 hafta sonra pratisyen hekimleri veya uzmanları ile tıbbi bir inceleme önerin.

15. Gestasyonel hipertansiyonu olan tüm kadınlara doğumdan altı-sekiz hafta sonra muayene, bakım ve takip sağlanır.

Preeklampsinin Yönetimi

Preeklampsinin değerlendirilmesi

1. Preeklampsili kadınların değerlendirilmesi, gebeliğin hipertansif bozukluklarının yönetimi konusunda eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından yapılmalıdır.
2. Preeklampsili kadınlar için her doğum öncesi randevuda tam bir değerlendirme yapılmalıdır ve kadının veya bebeğin iyiliği ile ilgili endişeler varsa gözetim ve gerekli müdahaleler için hastaneye yönlendirilir. Endişeler aşağıdakilerden herhangi birini içerebilir:
 - Sistolik kan basıncının sürekli 160mmHg veya daha yüksek olması
 - Endişe yaratan herhangi bir maternal biyokimyasal veya hematolojik durum incelenir:
 - i. Kreatinin artışı (90mikromol/litre veya daha fazla, 1 mg/100ml veya daha fazla) veya
 - ii. Alanin transaminazda yükselme (70IU/litrenin üzerinde veya normal aralığın üst sınırının iki katı) veya
 - iii. trombositopeni (150.000/mikrolitrenin altında)
 - Eklampsinin yaklaştığını gösteren belirtiler
 - Pulmoner ödemin yaklaştığını gösteren belirtiler
 - Şiddetli preeklampsia belirtileri
 - Fetüsün riske girdiği şüphesi
 - Endişeye neden olan diğer belirtiler (NICE, 2019)
3. En uygun bakım yeri ve müdahale sınırları hakkında kararlara rehberlik etmek için T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanmış olan acil obstetrik bakım yönetim rehberi kullanılabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018).

Preeklampsia tedavisi

4. Preeklampsili gebelerde, hipertansiyonu tedavi etmek için labetalol kullanımını hekimi önerebilir. Labetalolün uygun olmadığı kadınlar için nifedipin veya hem labetalol hem de nifedipin önerebilir. Yine uygun değilse hekimi metildopa önerebilir. Seçimin önceden var olan herhangi bir tedaviye, yan etki profillerine, risklere (fetal etkileri dahil) ve kadının tercihinine göre yapılması önemlidir.

Doğumun zamanlanması

5. Preeklampsili kadınlarda 37. haftadan önce planlı erken doğum için maternal ve fetal sınırları kaydedin. Planlı erken doğumu değerlendirmeye yönelik sınırlar, şiddetli preeklampsinin aşağıdaki bilinen özelliklerinden herhangi birini içerebilir (ancak bunlarla sınırlı değildir):
 - Uygun dozlarda üç veya daha fazla sınıf antihipertansif kullanılmasına rağmen kadının kan basıncının kontrol altında tutulamaması
 - Nabız oksimetresi %90'dan az
 - Karaciğer fonksiyonu, böbrek fonksiyonu, hemoliz veya trombosit sayısında ilerleyici bozulma
 - Şiddetli inatçı baş ağrısı, tekrarlayan görsel skotomata (normal görme alanında kısmi görme kaybı veya kör nokta) veya eklampsi gibi devam eden nörolojik özellikler
 - Ablasio placentae
 - Umbilikal arter doppler velosimetrisinde ters diyastol sonu akışı, güven vermeyen bir kardiyotokograf veya ölü doğum. Yukarıda listelenmeyen diğer özellikler de erken doğum planlaması kararında dikkate alınabilir.
6. Preeklampsili kadınlar için doğum zamanlaması ile ilgili kararlara doğum uzmanı ile birlikte karar verilir.
7. Preeklampsili bir kadında doğum planlanıyorsa anestezi ekibiyle görüşülür.
8. Preeklampsili bir kadında doğum planlanıyorsa ve yenidoğan komplikasyonları bekleniyorsa yenidoğan ekibiyle görüşülür.
9. Preterm preeklampsili kadınlar için erken doğum planlanıyorsa, erken doğum ve doğuma yönelik, intravenöz magnezyum sülfat ve endikeyse bir antenatal kortikosteroid kürü önerilir.

Doğum sonrası değerlendirme, izlem ve tedavi (Kan basıncı)

10. Antihipertansif tedavi almamış ve doğum yapmış preeklampsili kadınlarda kan basıncı ölçülür:
 - Kadın hastanede yatarken günde en az 4 kez
 - Doğumdan sonraki üçüncü ve beşinci günler arasında en az bir kez
 - Üçüncü ve beşinci günlerde kan basıncı anormal ise normale kadar alternatif günlerde

11. Antihipertansif tedavi almamış ve doğum yapmış preeklampsili kadınlarda tansiyon 150/100mmHg veya üzerinde ise antihipertansif tedaviye başlanır.
12. Doğum yapmış preeklampsili kadınlara her kan basıncı ölçümünde şiddetli baş ağrısı ve epigastrik ağrı hakkında sorular sorulmalıdır.
13. Antihipertansif tedavi almış ve doğum yapmış preeklampsili kadınlarda kan basıncı ölçülür:
 - Kadın hastanede yatarken günde en az 4 kez
 - Aile sağlığı merkezine transfer edildikten sonra iki haftaya kadar bir-iki günde bir kadın tedaviyi bırakana ve hipertansiyonu olmayana kadar
14. Antihipertansif tedavi görmüş ve doğum yapmış preeklampsili kadınlar için:
 - Antihipertansif tedaviye devam edin
 - Kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına düşerse antihipertansif tedaviyi azaltmayı düşünün
 - Kan basıncı 130/80 mmHg'nın altına düşerse antihipertansif tedaviyi azaltın
15. Bir kadın preeklampsisi tedavisi için metildopa almışsa, doğumdan sonraki iki gün içinde almayı bırakmalı ve gerekirse alternatif bir tedaviye geçmelidir.
16. Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmışsa, postpartum preeklampsili kadınlar aile sağlığı merkezine transfer edilir:
 - Preeklampsisi belirtisi yok
 - Tedavi olsun veya olmasın kan basıncı $\leq 150/100$ mmHg
 - Kan testi sonuçları stabil veya iyileşiyor
17. Postpartum dönemde ve aile sağlığı merkezine transfer edilen preeklampsili kadınlar için aşağıdakilerin tümünü içeren bir bakım planı hazırlanır:
 - Gerekirse tıbbi inceleme de dahil olmak üzere takip bakımını kim sağlayacak
 - Kan basıncı izleme sıklığı
 - Tedaviyi azaltmak veya durdurmak için sınırlar
 - Kan basıncının gözden geçirilmesi için birinci basamak sağlık kuruluşuna sevk endikasyonları
 - Semptomlar için kendi kendini izleme

18. Preeklampsisi geçirmiş ve halen antihipertansif tedavi gören kadınlara, aile sağlığı merkezine transfer edildikten iki hafta sonra muayene ve izlem önerilir.
19. Preeklampsisi geçirmiş tüm kadınlara doğumdan altı ve sekiz hafta sonra muayene ve izlem önerilir (NICE, 2019).

Sonuç

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonların en yaygın görülenidir. Ülkemizde doğrudan anne ölümleri neden olan faktörler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Fakat hipertansif bozuklukların uygun yönetimi maternal ve yenidoğan morbidite ve mortalitesi önleyebilmektedir. Prekonsepsiyonel, antenatal, innatal ve postnatal süreçlerde bakım verici ebelerin gebelikte hipertansif bozuklukların etiyolojik faktörlerini bilmesi, tanılması ve erken dönemde tanıyıp uygun bakım girişimleri planlayabilmesi hem anne ölümlerinin önlenmesi hem morbiditenin azaltılması hemde yenidoğan sağlığı açısından önem arzetmektedir. Ayrıca gerekli muayeneleri ve tanı kriterlerini bilerek gebelik öncesi değerlendirmenin başlaması, gebelik tespiti sonrası bakımın, izlemin planlanması ve yürütülmesi, gebelik hipertansiyonuna ilişkin risklerin değerlendirilmesi ve bu riskli süreçteki kadınlara risk faktörlerini azaltmaya yönelik danışmanlık hizmetinin sunulması gerekmektedir. Ebelerin bakımlarını planlarken ve uygularken kanıt temelli rehberleri kullanılması da önemlidir. Ebelerin bilgilerini güncel tutmak ve yeni uygulamalardan haberdar etmek amacıyla hizmet içi eğitimlerin düzenli aralıklarla yürütülmesi de oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. ACOG. (2019). Practice bulletin number 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 133: e1-e25 <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
2. Akalın, A., & Şahin, S. (2018). Preeklampsia: Tanı ve hemşirelik yönetiminde güncel yaklaşımlar. *Journal of Human Rhythm*, 4(2), 88-97.
3. Azizah, N., Luluk, S., Utami, R., Irnawati, P. Y., & Hidayah, W. (2022). Evaluation of assistance for pregnant women through continuous midwifery care with preeclampsia cases in sumodikaran village, dander district, bojonegoro regency. *International Journal of Midwifery Research*, 1(3). Erişim adresi: <http://ijmr.iiknutuban.ac.id/index.php/ijmr/article/view/17>
4. Bulavenko, O., & Vaskiv, O. (2017). Risk factors of gestational hypertension development. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci*, 30(2), 65-68. <https://doi.org/10.1515/cipms-2017-0013>
5. Cantarutti, A., Porcu, G., Locatelli, A., & Corrao, G. (2022). Association between hypertensive medication during pregnancy and risk of several maternal and neonatal outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, (Published online). <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2072292>
6. Folk, D. M. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations. *Journal of midwifery & women's health*, 63(3), 289-300. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12725>
7. Magee, L. A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., von Dadelszen, Hypertension Guideline Committee. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(5), 416-438. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30588-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30588-0)
8. NICE. (2019). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365> Erişim Tarihi: 16.08.2022
9. Sava, R. I., March, K. L., & Pepine, C. J. (2018). Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clinical cardiology*, 41(2), 220-227. <https://doi.org/10.1002/clc.22892>
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi. Erişim adresi: <https://erzurumism.saglik.gov.tr/Eklenti/58240/0/aobyonetimrehberi08-11-20191pdf.pdf> Erişim Tarihi: 06.09.2022

11. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Erişim adresi: <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/28085/0/dogumoncesibakimyonetimrehberipdf.pdf> Erişim Tarihi: 16.08.2022
12. Türkiye Diyabet Vakfı. (2019). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Erişim adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf Erişim Tarihi: 06.09.2022

4. Bölüm

Protein-Protein Etkileşiminin Hastalıklardaki Stratejik Rolü

Başak VAROL¹
Özlem COŞKUN²

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D.

2 Çanakkale On sekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D.

GİRİŞ

Çoğu biyolojik sürecin moleküler bileşeninin ve etkileşiminin kapsamlı analizi olmadan anlaşılması mümkün değildir. Basit sistemden karmaşık sistemlere kadar farklı moleküller arasındaki etkileşimler genellikle ortaya çıkan fenotipi belirler. Etkileşim ağlarının bozulması hastalığa ve hatta ölüme yol açabilir. Bu nedenle, protein-protein etkileşimi (PPE) bilgisi genel olarak canlı sistemlerin fizyolojisinin ve özellikle de patolojisinin anlaşılmasına büyük katkı sağlayabilir. Bu derlemede hastalıkların mekanizmalarının aydınlatılmasında ve tanıda PPE etkileşiminin önemi kapsamında güncel literatür bilgileri sunulacaktır. Son yıllarda karmaşık hastalıkların aday genlerinin belirlenmesi; metabolik ağlar, transkripsiyonel düzenleyici ağlar ve protein-protein etkileşim ağlar gibi biyokimyasal ağlardan elde edilen bilgilere dayanmaktadır (1).

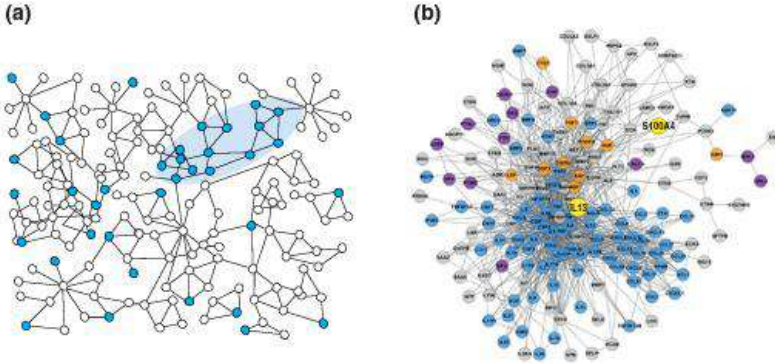
Canlılarda genomik bilgi tek başına hücresel fonksiyonları açıklamakta yeterli değildir. Proteinler ise çoğu hücresel süreci kontrol ederler. Proteinlerin özellikleri diğer proteinlerle etkileşimleri ile kontrol edilir. PPE'ler; post-translasyonel modifikasyonları (PTM) içerirler. Protein fosforilasyonu en çok çalışılan modifikasyon çeşitidir. Özellikle kinazlar tarafından proteinlerin fosforilasyonu hücresel fonksiyonları düzenler. Diğer PTM'ler; asetilasyon, metilasyon, glikozilasyon ve prenilasyondur. Özellikle prenilasyon; proteinlerin zarlara tutunmasını ve PPE oluşumunu sağlar. PPE'lerin araştırılmasında biyokimyasal, genetik, biyofiziksel ve mikroskopik yöntemler kullanılır (2).

Protein/gen düzeyindeki moleküler etkileşimler; etkileşen türlerin doğrudan etkileşim veya işlevsel benzerliklere dayalı olarak kategorize edildiği etkileşim ağlarını oluşturmak için kullanılabilir. Protein etkileşim ağları; temel bilgileri soyutlamak, biyolojik ve biyomedikal uygulamaları geliştirmek için pratik araçlardır. Protein etkileşim ağları eksik ve hataya açık olmasına rağmen bunların sistematik çalışmalarda; ağ yapısı ve işlevi arasındaki ilişkilerin deşifre edilmesi, yeni protein işlevinin keşfedilmesi, işlevsel olarak uyumlu modüllerin tanımlanması ve korunmuş moleküler etkileşim kalıplarının özellikle önemli olduğu doğrulanmıştır. Araştırmacılar PPE'leri keşfetmek için deneysel bulguları ve gelişmiş veri tabanlarını entegre ederek oluşturdukları sistematik haritalama sonucunda birçok değerli bilgi elde etmişlerdir. PPE verileri; fiziksel veya işlevsel ilişkilerine bağlı olarak etkileşim ağlarını haritalamak için daha büyük ölçekte kullanılabilir. Ayrıca birçok faydalı araç ve görselleştirme programı; biyolojik ağların aydınlatılmasına ve analizine olanak tanımıştır. Proteinler biyolojik işlevde temel role sahip olduklarından, etkileşimleri organizmalarda sağlıklı ve hastalıklı durumları kontrol eden moleküler ve hücresel mekanizmaları belirler. Hastalıklara genellikle bağlanma ara yüzünü etkileyen veya proteinlerde biyokimyasal olarak işlevsiz allosterik değişikliklere yol açan

mutasyonlar neden olur. Bu nedenle, hastalıkların moleküler temeli, protein etkileşim ağları aracılığıyla aydınlatılabilir ve bu da sırası ile önleme, teşhis ve tedavi yöntemlerini kapsamaktadır (3). Bununla birlikte, çoklu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan karmaşık hastalıkların altında yatan mekanizmalar, bu tür tek değişkenli yaklaşımlarla açıklanamaz. Bu nedenle protein etkileşim verilerinde oldukça fazla bir artış olduğundan biyoinformatik gelişimin odak noktası; oluşturulan model türler tarafından kodlanan ağları anlamaktan daha çok hastalığın altında yatan mekanizmayı aydınlatmaya yönelmiştir (4-5).

Çoğu zaman proteinler işlevlerinin hiçbirini izole olarak tek tek yerine getiremezler, görevlerini diğer proteinlerle doğrudan etkileşimler yoluyla gerçekleştirirler. Bu nedenle PPE ağlarını incelemek, genetik varyasyonun fonksiyonel sonuçlarını tanımlamak için önemli hale gelmiştir. Bu yaklaşımda hastalıkla ilgili gen mutasyonları, hücresel süreçler PPE'lerle ilişkilendirilir. Hastalık durumunun vahşi tip referans haritası ile karşılaştırılması; ya mutasyon taşıyan proteinlerin tanımlanması ya da patojen proteinlerin eksojen ekspresyonu yoluyla hastalık patogenezi sırasında ağların değişimini ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Hücresel proteinler; hastalık aracılı değişikliklerden doğrudan sorumludur. Proteinler arasındaki bağlantı nedeniyle, hastalıkla ilgili bir mutasyonun etkisi, belirli bir gen ürünü ile sınırlı değildir. Bu durum tüm ağı ve buna bağlı tüm bir protein alt kümesinin aktivitesini etkileyebilir. Hastalığı tanımlamada insanda yer alan bireysel genlere odaklanmak yerine PPE tabanlı analizler; hastalık esnasında en çok değişen ağ bağlantılarının öğelerini incelemek ve böylece bir mutasyonun hücresel fonksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için birçok alternatif sunar (6).

Hastalık durumunda; hastalığın mekanizması, hücrelerin, dokuların veya organların tutulumu oldukça karmaşık olabilir. Bu gibi durumlarda katkıda bulunan hastalık mekanizmalarının açıklanabilmesi ve tanısal tahminlerin hesaplanabilmesi için değişkenleri sunarak karar desteği veren resmi bir tanı modeli hekime yardımcı olacaktır. Bu konuda yaklaşımlardan biri; hastalık mekanizmalarını anlamak ve tanısal tahminler yapmak için omik klinik değişkenlerinin bir ağ halinde organize edildiği bir şablon kullanmaktır. Böyle bir şablon doğal olarak, tanısal modeli üzerine inşa edilecektir. Bu tanısal modelin kullanılması, semptomlar ve laboratuvar değişkenleri gibi farklı klinik değişkenlerin farklı ağ katmanlarında tanımlanmasına izin verecektir. Bu şekilde genetik değişkenlerden çevresel faktörlere kadar bilinen tüm ilgili değişkenleri içeren çok katmanlı ağ modelleri oluşturulabilir (7) (Şekil 1).



Şekil 1. Bir hastalık modülü örneği. (a) Yüksek verimli analizle tanımlanan hastalıkla ilişkili kavramsal model. (b) IL-13 ile düzenlenen hücre dışı proteinleri gösteren, alerjik hastalardan gerçek bir hastalık modülü (8-9).

PPE'ler; enzimlerin kinetik özelliklerini değiştirmek, metabolik reaksiyonları katalize etmek, bir proteini aktive etmek veya baskılamak, bir proteinin özgüllüğünü değiştirmek, yukarı/aşağı seviyelerini düzenlemek ve molekülleri taşımak gibi çoklu işlevleri yerine getirirler. PPE'leri incelemek, hücrelerdeki temel moleküler mekanizmayı ortaya çıkarmaya yardımcı olacaktır. Hücre büyümesini ve dönüşümünü etkileyen sinyal olaylarında, kilit nokta PPE'dir. PPE'lerdeki değişiklikler ve yarışmalar, yolak düzenlemesi için çok yönlü bir mekanizma sağlar. Canlı bir organizmada yer alan PPE'lerin tam haritasının açıklanması, hücresel sistem biyolojisi düzeyinde hastalıkların mekanizmasını ortaya çıkarmak için derin bilgiler sağlamaya yardımcı olabilir. PPE'ler fizyoloji ve patolojide kritik sinyal iletişimleri ile bağlantılı olduğundan PPE'lerin hedeflenmesi sinyal yollarını bozabilir ve hücreleri işlevsiz hale getirebilir (10).

1. PPE'LER VE HASTALIKLAR

Proteinler, amino asitlerin birleşiminden oluşan yaşamın temel yapı taşlarıdır. Amino asitler genler tarafından kodlanır ve peptitleri oluşturur, peptitler ayrıca çeşitli proteinleri oluşturur ve proteinler canlı dokuları oluşturur. Ayrıca proteinler, kataliz reaksiyonları, taşıma molekülleri, çeşitli patojenlere karşı bağışıklık reaksiyonları ve hücreler arasında sinyal iletimi gibi biyolojik süreçlerde de merkezi bir role sahiptir. Dahası, DNA replikasyonu, transkripsiyon, translasyon, hücrelerarası sinyal iletimi, hücresel biyolojik süreçlerin tümü fonksiyonel spesifik proteinlere dayanır. Bu biyolojik aktiviteler, tipik olarak PPE'ler yoluyla kontrol edilen protein kompleksleri aracılığıyla düzenlenir. Hücrelerdeki PPE'ler "interaktome" olarak adlandırılan karmaşık bir

ağ oluşturur. İnteraktom; sinyal iletimi, hücre çoğalması, büyüme, farklılaşma ve apoptoz, proliferasyon, büyüme, farklılaşma ve apoptoz vb. dahil olmak üzere fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, anormal PPE'ler kanser, bulaşıcı hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. Son yıllarda PPE'lere ilgi artmış ve yeni potansiyel terapötik hedef olarak cazip hale gelmiştir. Son çalışmalar PPE'lerin dirençli hastalıkların tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olduğunu ve düzenlenmesinin yaygın olarak ilaç keşfinde umut verici bir strateji olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (11).

Ağ	Karmaşık bir sistemin grafiksel gösterimi. Örneğin, bir protein ağında proteinler düğümlerdir ve etkileşen proteinler kenarlarla birbirine bağlanır.
Hastalık modülü	Protein-protein etkileşim ağı üzerinde eşlendiğinde, hastalıkla ilişkili genler birlikte lokalize olma ve işlevsel olarak ilişkili gen ağlarını oluşturma eğilimindedir.
Çok katmanlı hastalık	Düğümleri ve kenarları hastalıkla ilgili bilgilerin farklı katmanlarında yer alan bir modül. Bu tür katmanlar, transkripsiyon faktörü ağlarını, genetik varyantları ve hatta çevresel faktörleri içerebilir.

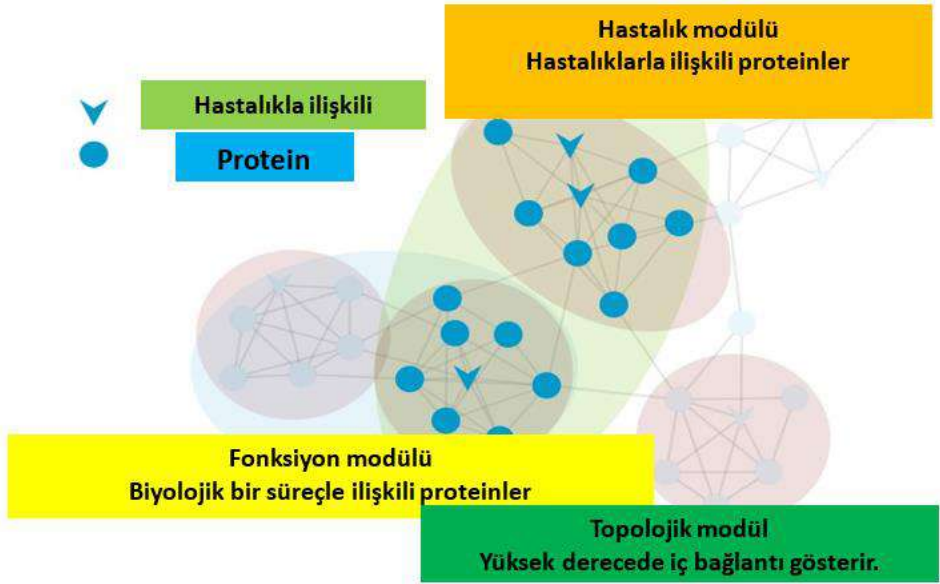
Tablo 1: Hastalık bağlamında omik çalışmalarıyla tanımlanan hastalıkla ilişkili genlerin ağ modellerine eşlenmesi (12).

Birçok hastalık anormal PPE'lerin sonucudur. Bu anormal ilişkilerin inhibisyonu klinik öneme sahiptir. Buna bağlı olarak terapötiklerin tasarımı, her moleküler sistem hakkında ayrıntılı bilgi gerektirir. Örneğin papilloma virüsü ökaryotları enfekte ederek siğillere, rahim ağzı kanserine ve diğer tümörlere yol açabilir. Bu virüsler, konak epitel hücrelerin bazal tabakasını istila eder. Viral E2 proteinleri, viral replikasyon ve segregasyon süreçlerinde rol oynar (13). PPE'ler, iki veya daha fazla protein bir hücrede, *in vitro* veya canlı bir organizmada birbirine bağlandığında meydana gelir. Bu PPE'ler, proteinlerin düğüm olduğu ve etkileşimlerinin olduğu protein-protein etkileşim ağlarını (PPEN'ler) oluşturur. Ağ analizi yoluyla PPE'leri ve bunların dahili modüler organizasyonunu tanımlanması ve karakterize edilebilmesi, moleküler düzeyde biyolojik mekanizmaları anlamak için oldukça önemlidir. Sadece protein-protein etkileşimlerini değil, aynı zamanda ağ analizi yoluyla iç modüler organizasyonları tanımlama ve karakterize etme yeteneği, biyolojik süreçlerin mekanizmalarını moleküler düzeyde anlamak için esastır. Gerçekten de ağ topluluklarının tespiti; hastalık patolojisinin moleküler temeli hakkındaki anlayışı

geliştirebilir ve kişiselleştirilmiş tıpta ilaç keşfini ve hastalık tedavisini teşvik edebilir. Hastalıkların büyük gen kümeleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin bozulmasından kaynaklandığı ve yalnızca tek bir gen veya proteinin değişiminden kaynaklanmadığı artık yaygın olarak bilinmektedir. Bu nedenle PPE'lerdeki toplulukların tespiti, hastalık patolojisinin moleküler temelini deşifre etmeye ve ilaç keşfine yardımcı olabilecektir. Ayrıca, hastaya özel modül biyolojik belirteçlerinin tanımlanması, en iyi kişiselleştirilmiş tıbbi tedavi ve yönetim yaklaşımlarının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Son yıllarda hastalık veri kümelerinden PPEN'ler ile ilgili çalışmalar şu konulara odaklanmıştır:

- (i) Hastalıkla ilişkili genlerin ve proteinlerin tanımlanması
- (ii) Hastalık modüllerinin doku özgüllüğü
- (iii) Ağ tabanlı hastalıkların sınıflandırılması
- (iv) İlaç hedeflerinin tahmini ve ilaçların yeniden konumlandırılması
- (v) Biyolojik belirteçlerin tanımlanması (14) (Şekil 2).



Şekil 2. PPEN kullanılarak örneklenen hastalık modülleri (15).

2. HASTALIK MEKANİZMALARININ VE HASTALIKLA İLİŞKİLİ GENLERİN/PROTEİNLERİN TANIMLANMASI

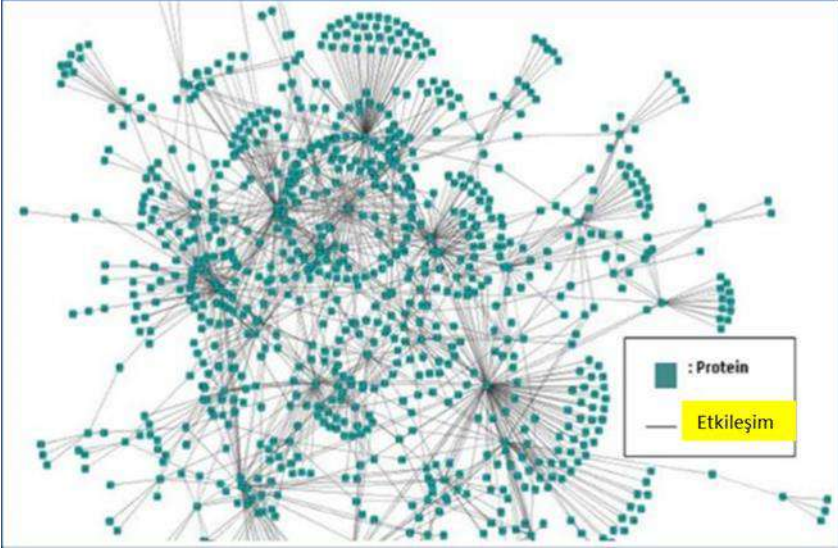
Yakın geçmişe kadar hastalıkta genlerin etkisinin mekanik temelini ve yeni hastalık genlerinin tanımlanması özenli deneysel analizlere bağlı olarak gerçekleşmiştir. Ağ tıbbının tanıtılması, etkileşimlerin analizi; hastalıkların genetik potansiyel moleküler yollarının önerilmesi bu alandaki ilerlemeyi hızlandırmıştır. Menche ve ark. hastalık modülleri ile örtüşen hastalık çiftleri için önemli moleküler benzerlik, gen ekspresyonu ve benzer klinik semptomlar ve sonuçlar bulmuşlardır (16). Sharma et al. astım için bir hastalık modülü tanımladı ve GAB1 sinyal yolunu temel bir modülatör olarak tanımlamıştır (17).

2.1. Nöronal hastalıklarda PPE'ler

Son yıllarda protein-protein etkileşimi ile ilgili Alzheimer ve Creutzfeldt-Jacob hastalığı gibi bazı hastalıklar oldukça dikkat çekmiştir. Genellikle amiloid olarak adlandırılan uyarılmış bir protein agregasyonuna ya da protein bağlanmasının bozulması da hastalığa neden olabilir. Mutasyonlar yalnızca hastalıkla ilişkili proteinin, aynı bağlanma noktası içeren bir protein ile etkileşime girdiğinin deneysel olarak kanıtlanmış yakın bir homologa sahip olması durumunda olduğu rapor edilmiştir (18) (Şekil 3).

Amiloid β ($A\beta$) ve özellikle $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$, Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan amiloid plaklarının ana bileşenini oluşturur. $A\beta$ 'yı oluşturan temel faktörler, birincil amiloidojenik proteazlar olan β - ve γ sekretazdır. Amiloid öncü proteininin (APP) ilk bölünmesine β -sekretaz aracılık eder ve iki ürünle sonuçlanır: APP'nin bir amino terminal fragmanı, sAPPb ve bir zara gömülü karboksi-terminal fragmanı C99; γ -sekretaz için doğrudan substrattır ve Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunan $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$ oluşumuna neden olur (19).

γ -sekretaz ve APP'ler arasındaki etkileşimin inhibisyonu, Alzheimer hastalığının tedavisi için yeni terapötik fırsatlara yol açabilir. Geçiş durumu analogları, α -sarmal peptid bazlı inhibitörler ve geçiş olmayan durum analogları dahil olmak üzere γ -sekretaz inhibitörlerini tasarlamak için farklı yaklaşımlar izlenmiştir. Küçük moleküllü bileşik LY450139 veya Semagacestat, 2005 yılında klinik deneylere giren bir benzolaktam γ -sekretaz inhibitörüdür. Sekretaz aktivitesi hala araştırma ilgi merkezinde olduğundan, β -sekretazın kontrolü aynı terapötik amaç için yavaş yavaş dikkat çekmektedir (20).



Şekil 3. Alzheimer hastalığında protein-protein etkileşim ağı (21).

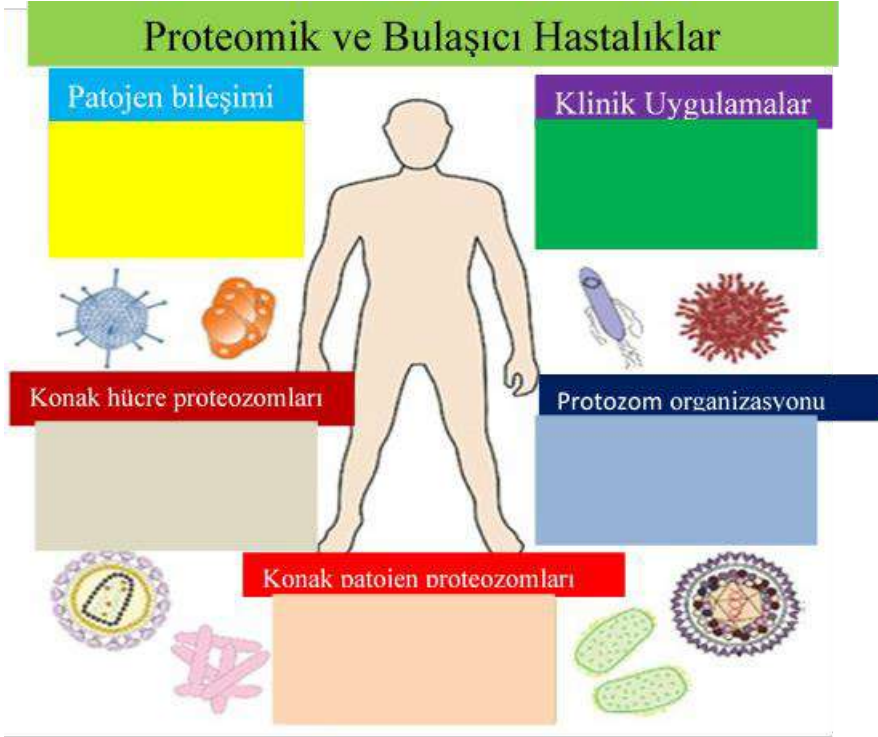
Parkinson hastalığı ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Deneyssel veriler, bu patolojiyi yönlendiren önemli bir faktörün, protein α -sinükleinin yanlış katlanması ve oligomerizasyonu sonucu kendiliğinden “Lewy cisimcikleri” adı verilen kümeler oluşturan bir dizi kendi kendine birleşen β -yaprak tabakalar olduğunu göstermiştir (22). Parkinson hastalığında α -sinüklein agregasyonunun inhibitörleri yeni terapötiklerin geliştirilmesinde aktif çalışma alanıdır ve bununla ilgili birkaç inhibitör tanımlanmıştır (23).

Bunun dışında Huntington hastalığı, proteinlerdeki polyQ bölgelerinin anormal genişlemesi ile karakterize birkaç nörodejeneratif poli-glutamin bozukluğundan biridir. Bu polyQ bölgeleri, çeşitli proteinlerin birleşmesine neden olur ve beyinde çözünmeyen protein birikimlerine yol açar. Özellikle Huntington proteininin (htt) bir bölgesi, en az 37 polyQ-htt içerecek şekilde genişletilir. Bu polyQ-htt ve diğer proteinler arasındaki spesifik etkileşimler, Huntington hastalığının nöropatojisine doğrudan katkıda bulunabilir. PPE’lerin etkileşimini bloke etmek veya protein kompleksini ayıracak antikörlerin üretilmesi oldukça önemlidir. Ancak antikörler nispeten büyük olduğu için hücre içi hedeflere pek uygun değildir. Bunun yerine çapraz bağlı peptitler gibi kararlı yapılar hem hücre içi hem de hücre dışı PPE’leri bloke etme potansiyeline sahiptir (24).

2.2. Patogen kaynaklı enfeksiyonlarla mücadelede PPE’ler

Son yıllarda bulaşıcı hastalıklarının incelenmesi, patojenik araştırmalara yönelik proteomik yaklaşımların katkısından önemli ölçüde yararlanmıştır ve

proteomik araçlar artık klinik çalışmalarda ve teşhiste umut verici araçlar olmaya başlamıştır. Proteom ve ilgili hücresel yolaklarda patojenin neden olduğu değişiklikleri anlamının önemli bir bileşeni, konakçı ve patojen proteinleri arasındaki PPE'lerin tanımlanması ve enfeksiyonun zaman süreci boyunca dinamik düzenlenmesidir. Proteomik alışmalar, patojenik faktörleri, konakçı anti-patojen proteinlerini ve protein komplekslerini karakterize ederek ve enfeksiyon sırasında hem konak hem de patojen PTM bölgelerinin profilini çıkararak çeşitli patojenik enfeksiyonlardaki keşiflere katkıda bulunmuştur. Proteomiklerin diğer omik teknolojilerle entegrasyonu, araştırmacılara, hastalığın dinamiklerini daha iyi anlamak ve terapötik hedeflerin gelecekteki keşfi için konak-patojen etkileşiminin bütünsel bir resmini elde etme fırsatları sunar. Bir konak hücreye patojen girişi üzerine, bir enfeksiyonun ilerlemesi, anti-ve pro-patojenik hücresel tepkileri temsil eden geçici ve uzamsal olarak düzenlenen konak-patojen etkileşimlerine dayanır. Hücre içi patojenlerin konak savunmasını açması ve daha sonra çoğalmak için üretmesi gerektiğinden, patojen proteinler, normal konakçı protein işlevini bastırmak veya kaçırmak için konakçı proteinlerle etkileşime girer. Bu PPE'ler tanımlanması sadece enfeksiyonun biyolojisini anlamak için kritik değildir, aynı zamanda patojenlere karşı tedavilerde yeni hedeflere de işaret edebilir. Bir PPE'nin tanımlanmasının ötesinde, onun doğrudan (bir diğeriyle fiziksel olarak etkileşime giren bir protein) veya dolaylı (diğer ara moleküller aracılığıyla etkileşime giren proteinler) olarak karakterizasyonu, konakçı-patojen etkileşim ağı hakkında mekanik bilgiler sağlayabilir (25) (şekil 4).



Şekil 4. Proteomik stratejilerin konakçı-patojen ilişkilerine uygulanması (26).

Virüslerin çoğu, entegrasyon, replikasyon ve hayatta kalmayı gerçekleştirmek için hücresel mekanizmadan yararlanarak konakçıları istila ederler. Viral ve konak proteinler arasındaki veya konakta korunmaları için zorunlu olan viral proteinler arasındaki PPE'ler önemli klinik hedefleri temsil ederler. Homotetramerik retroviral integraz (IN), 3'-işleme ve zincir transfer reaksiyonlarını katalize ederek genetik materyalini enfekte olmuş hücrenin DNA'sına entegre eden, insan immün yetmezlik virüsü gibi retrovirüsler tarafından üretilen bir enzimdir. İnsan proteini lens epitelinden türetilen büyüme faktörü (LEDGF/p75), ön entegrasyon kompleksini kromatine bağlayarak viral entegrasyonu destekleyen ve IN'yi proteolitik bozunmadan koruyan bir IN hücresel kofaktörüdür. LEDGF-IN etkileşimi, antiviral terapi için bir hedef olarak ve yapı temelli yaklaşımların kullanımı yoluyla, LEDGIN'ler olarak adlandırılan küçük molekül inhibitörlerinin tasarımı ve sentezi ile sonuçlanmıştır. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlarda yer alan PPE'ler terapötik hedefler olarak ele alınmıştır (27).

2.3. Kanserde PPE'ler

Kanser genomünün; hedef tedavilerin ve ağ onkolojisinin ortaya çıkışı ve entegrasyonu kanserde terapötik keşif için PPE ağlarının skalasını önemli ölçüde genişletmiştir. Kapsamlı biyolojik ve klinik araştırmalar, hücre transformasyonu için gerekli olan kanser özelliklerinin elde edilmesi ve sürdürülmesi için kritik olan protein etkileşim merkezlerinin ve düğümlerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Kansere neden olan PPE'ler umut verici terapötik hedef olmuştur. PPE modülatör keşfindeki teknolojik gelişmeler ve klinik ortamlarda PPE hedefleme ajanlarının doğrulanmasıyla, PPE arayüzlerinin bir antikanser stratejisi olarak hedeflenmesi bir gerçeklik haline gelmiştir. Genomik tabanlı PPE hedef keşfinin, PPE arayüz karakterizasyonu, PPE odaklı kimyasal tasarımı ve hasta genomik alt popülasyon odaklı klinik çalışmalara yönelik gelecekteki araştırmaların, kişiselleştirilmiş tıp için yeni nesil PPE bazlı antikanser ajanlarının gelişimini hızlandırması beklenmektedir (28).

PPE ile kontrol edilen multiprotein kompleksler hücre büyümesi, DNA replikasyonu, transkripsiyonel aktivasyon, translasyon ve transmembran sinyal iletimi gibi önemli hücresel fonksiyonları yürütür. PPE'lerin inhibisyonu veya stabilizasyonunu sağlayacak antikanser terapötik ajanlar umut verici olabilir. PPE modülatörleri antikorlar, peptitler ve küçük moleküller olarak üç gruba ayrılabilir. PPE'nin güçlü modülasyonu için bir molekülün, büyük PP temas yüzeyini tamamen kaplamasına gerek yoktur. Küçük bir molekülün yalnızca birkaç amino asit ile etkileşime girmesi yeterlidir. İnsan tümörlerinde antiapoptotik bcl-2 genlerinin aşırı ekspresyonu sıklıkla gözlenir. Bu nedenle, yeni tip antikanser ilaçlar sayesinde ilgili Bcl-2 protein ailesi üyeleri inhibe edilebilir. Ne yazık ki, birçok Bcl-2 inhibitörü spesifik değildir ve toksisitelere sahiptir. Yalnızca ABT-737 ve onun oral yolla alınabilen ikinci jenerasyonu ABT-263'ün spesifik Bcl-2 inhibitörü olduğu bilinmektedir. İnsan tümörlerinin çoğunda mutasyon ve delesyon sonucu tümör baskılayıcı gen p53 inaktiftir. Bu nedenle, p53 aktivitesini geri kazandıracak ajanlar kanser tedavisinde kullanılabilir. MDM2, p53'e bağlanarak onu inaktive eder. Bu nedenle MDM2: p53 etkileşimi, Nutlin-3a ve MI-219 gibi potansiyel kemoterapötik ajanlar için bir hedeftir. PPE'lerde esas olarak hidrofobik etkileşimler, destekleyici olarak da hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler rol oynar. Bu durum, küçük molekülün fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler. Küçük moleküllu ligandların tasarımı için bu bilgiler kullanılır. Günümüzde PPE modülatörlerinin tasarımında bilgisayar destekli yaklaşımlardan da faydalanılmaktadır. PPE inhibitörü ligandların etkileşim yeri, PPE'lerdeki hot-spotlar ve allosterik bölgelerdir. Çeşitli PPE'ler için hot-spotları tanımlamak gerekir ancak NMR veya X-ışını kristalografisi maliyetli ve zaman alıcı olabilir. Bu nedenle günümüzde hot-

spotları tanımlamak için kenetleme algoritmaları gibi hesaplamalı stratejilere yönelinmiştir. PPE'lerdeki sıcak noktalar, nokta mutasyon deneyi ile de tanımlanır. PPE sıcak noktalarında alanin mutasyonları, bağlanma enerjisini artırır. Ayrıca sıcak noktalarda triptofan, arjinin ve tirozin diğer amino asitlerden daha fazla bulunur. Genellikle sıcak noktaları hedefleyen ilaç tasarımı bu amino asitler kullanılır. PPE modülasyonunda allosterik bölgeler ise daha spesifiktir. Allosterik bölgelerin fizibiletisi için yüksek verimli tarama (HTS), X-ışını kristalografisi ve faj gösterimi gibi teknikler uygulanmaktadır. Ligand keşfinde doğal ve sentetik bileşiklerin HTS'si, PPE modülatörlerinin keşfi için etkili bir yaklaşımdır. HTS'nin başarısı için FRET, ELISA, NMR spektroskopisi ve yüzey plazmon rezonansı (SPR) gibi analizlerle ligand-PPE bağlantısı incelenmelidir. Yakın zamanda HTS yaklaşımıyla c-Myc:MAX inhibitörleri tanımlanmıştır. Ayrıca araştırmacılar allosterik bölgelerin yerini tahmin edebilen algoritmalar geliştirmeye çalışmaktadır. En yeni PPE modülatör sınıfı, minyatür proteinlerdir. Minyatür protein üretmek için protein mühendisliği hızla büyüyen bir alandır. Bunun dışında, literatürde PPE'ları stabilize ettiği bilinen birkaç bileşik tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları PPE temas yüzeyindeki cepleri tanıyıp bağlanırken, esnek bir bağlayıcı ile birleştirilen iki küçük molekül ise ilgili epitopunu tanıır (29,30).

Son yıllarda yapılan çalışmalar hematolojik maligniteler de dahil olmak üzere kansere karşı yeni terapötik tasarımı PPE inhibisyonuna odaklanmıştır. PPE hedefleme; enzim inhibisyonuna göre avantajlar sunabilir. Çünkü PPE arayüzleri, farklı protein kompleksleri arasında belirgin farklılık gösterir. Buna bağlı olarak PPE inhibitörleri, korunmuş ATP-bağlanma bölgeleri için kinaz inhibitörlerinden daha seçici olabilir. Ancak PPE arayüzlerinin esnekliği, büyük boyutu ve karmaşık topolojisi nedeniyle PPE hedeflemek zordur. Bu zorluklara rağmen ilaç geliştirme çalışmaları için bir dizi PPE araştırılabilmiştir. Böylece PPE inhibitörü olarak birtakım küçük moleküller onkolojide klinik denemelere girmiştir. RO5045337, PRI-724, TL32711, LCL161, ABT-263, GX15-070, GSK525762, OTX015 ve CPI-0610 gibi küçük moleküllerle hematolojik kanserlerde PPE hedefleme çalışmaları klinik olarak sürdürülmektedir. Örneğin hematolojik kanserlerde ABT-263 bileşiği, anti-apoptotik Bcl-2 ailesinin inhibitörüdür. Bunun dışında akut lösemide, MLL genini etkileyen kromozomal translokasyonlar görülür. MLL translokasyonları, kimerik MLL füzyon proteinlerini eksprese eder. Ne yazık ki MLL lösemili hastalar şu anda mevcut tedavilere dirençlidir. Menin, MLL füzyon proteinlerinin spesifik bağlanma partneridir. Bu nedenle, menin ve MLL füzyon proteinleri arasındaki PPE bozulması, MLL lösemileri için yeni ilaç geliştirmede hedef olabilir. Tienopirimidin sınıfını menin-MLL inhibitörlerinden MI-1, doğrudan meninle

bağlanır ve menin-MLL etkileşimini inhibe eder. Metil-piperidin sınıfı menin-MLL inhibitörleri de menin'in MLL'ye bağlanma modunu taklit eder. Bu bileşikler şu anda geliştirme aşamasındadır. WDR5-MLL etkileşimi de lösemide bir küçük moleküler hedeftir. WDR5-MLL PPE'yi bloke etmek için WDR5'e bağlanan MM-101, MM-102 ve MM-401 gibi peptidomimetikler geliştirilmiştir. Ayrıca akut lösemide PPE bozmak için heterodimerik transkripsiyon faktörü CBF'nin iki alt birimi olan Runx1 ve CBF β 'yi hedefleyen küçük moleküller geliştirilmiştir. Bu doğrultuda aminotiyazol sınıfı bileşikler CBF β 'ye bağlanarak CBF β -Runx1 etkileşimini inhibe eder. Bromodomainlerin BET ailesinin küçük molekül inhibitörleri ise özellikle AML ve multipl miyelomda güçlü terapötik potansiyele sahip PPE inhibitörleridir. JQ1, en yaygın bromodomain inhibitörlerinden biridir. BCL6 transkripsiyonel baskılayıcı ise agresif B hücreli lenfoma hastalarında eksprese edilir ve DLBCL lenfomada yer alan onkogendir. BCL6'nın shRNA veya peptit inhibitörleri, DLBCL hücrelerini öldürerek BCL6'yı bir terapötik hedef yapar. Görüldüğü gibi son birkaç yılda PPE hedefleyen çok sayıda yeni küçük molekül geliştirilmiştir. Son 10-15 yılda elde edilen genel sonuçlara göre PPE'ler küçük moleküller tarafından bloke edilebilir ancak klasik ilaç hedeflerinden daha zorludur (31).

2.3.1. Kanserde PPE'leri hedeflemeye artan ilgi

PPE arayüzleri, terapötik gelişim için zorlu olmasına rağmen, son derece umut vericidir. Kanserde PPE'ler; entegre bir biyolojik sonuç elde etmek için moleküler ağ boyunca patofizyolojik ipuçlarını ileten, böylece tümör oluşumunu, tümör ilerlemesini, metastazı teşvik eden sinyal odakları ve merkezleri oluştururlar. Bu nedenle, kanser için kritik olan PPE'lerin bozulması yoluyla oluşan karışıklık, onkojenik sinyallerin iletimini azaltan yeni ve etkili bir strateji sunar. Son yıllarda kanser biyolojisi anlayışı önemli ölçüde arttığından, PPE'lerin antikanser stratejileri olarak hedeflenmesine olan ilgi de artmıştır (32) (Şekil 5).

2.3.2. Bir antikanser tedavisinde PPE stabilizasyonu

Bir antikanser ajanı olarak klinikte yaygın olarak kullanılan en yaygın PPE stabilizatörlerinden biri, hücre bölünmesi sırasında mikrotübüllerin normal parçalanmasına müdahale eden *Taxus brevifolia*'dan türetilmiş paklitakseldir. Paklitaksel ve bu kategorideki diğer bileşikler, mikrotübüllerin polimerizasyon durumunu modüle ederek hücre döngüsü durmasını indükler. Mikrotübüller α - ve β -tubulinden oluşur ve paklitaksel, β -tubulin üzerinde bulunan hidrofobik bir cebe yüksek afinite ile bağlanır, böylece polimerize mikrotübül yapılarını allosterik bir şekilde stabilize eder.

Başka bir çalışmada DNA onarım mekanizmalarını inhibe eden ve apoptozu önleyen 14-3-3 protein ailesinin; kansere, nörodejeneratif hastalıklara veya patojenik organizmalarının virülansına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Çok yönlü etki biçimleri nedeniyle bu proteinler, 14-3-3 PPE'leri stabilize ederek veya inhibe ederek farmakolojik müdahale için yeni bir hedef sınıfı oluşturur. Bazı durumlarda 14-3-3 proteinlerinin TASK3 gibi etkileşim ortaklarının stabilitesini ve biyoyararlanımını desteklediği gösterilmiştir. TASK3'ün düzensizliği; kanser, inflamasyon ve epilepsi ile bağlantılıdır. Bu nedenle 14-3-3 (β ve ϵ isoforms)/TASK3 etkileşiminin stabilizasyonu terapötik olarak umut verici olabilir. Ayrıca, 14-3-3 β 'ye bağlanan östrojen reseptörü α 'nın (ER α) stabilizasyonunun antikanser etkileri olduğu bildirilmiştir. Fusicoccin, 14-3-3 σ /ER α 'nın arayüz kenarına doğrudan bağlandığı ve bu etkileşimi stabilize ettiği gösterilmiştir. Fusicoccin tedavisi, estradiol aracılı ER α dimerizasyonunun azalmasına, ER α 'nın kromatine bağlanmasının sınırlandırılmasına ve aşağı akış gen aktivasyonunun yanı sıra hücre proliferasyonunun azalmasına yol açtığı saptanmıştır (33).

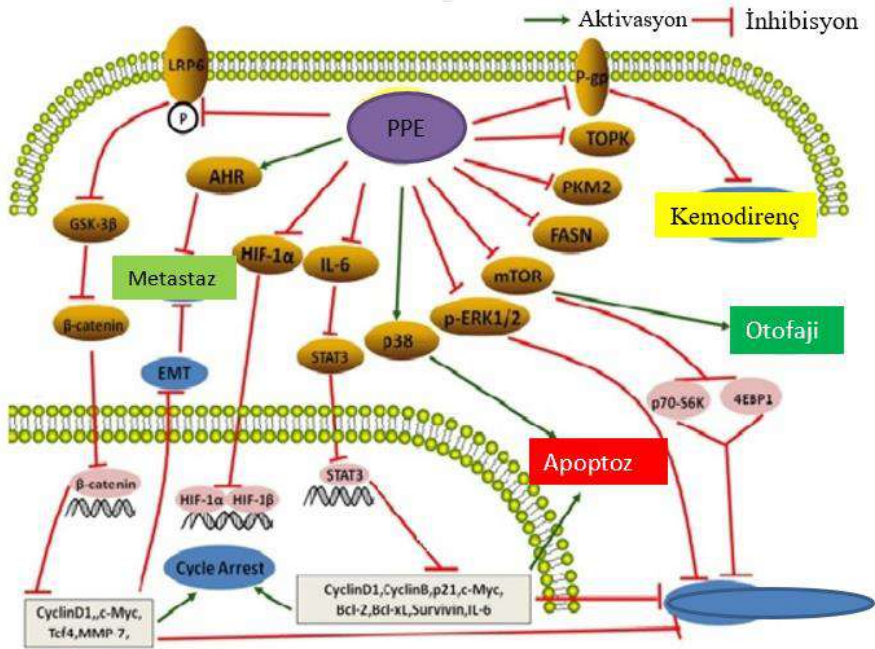
Özetle PPE'ler; en az üç önemli özellikleri nedeniyle yeni kanser önleyici ilaçlar olarak tanımlanabilirler.

(1) aktif ilaçlara dönüştürülebilecekleri tümör asitliğini hedeflemedeki potansiyel seçicilik,

(2) kanser homeostazı için çok önemli olan mekanizmayı inhibe etme yeteneği,

(3) bilinen farmakokinetik, toksikoloji ve güvenlik profilleri.

Bununla birlikte, kanserde PPE'lerin hedeflenen tedavileri için daha kesin moleküler etki modu sağlamak ve ilaçların, etkililik ve yan etkilerin uyumluluğunu sağlamak için daha fazla klinik öncesi ve klinik denemeye ihtiyaç vardır (34).



Şekil 5. PPE'ler kanser önleyici etkileriyle ilişkili bazı hücre içi sinyal yollarını düzenlerler (35).

2.3.3. Klinik öncesi aşamada PPE hedefleri.

Proteazom birleştirici şaperon (PAC)3 bir homodimer görevi görür ve proteazom oluşumunda önemli bir rol oynar. Mantar metaboliti Thielocin 1 (TB1), PAC3'ün dimerizasyonunu inhibe ettiği ve kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığı tanımlanmıştır. JBIR-22 adlı ve *Verticillium* sp.'den izole edilen başka bir bileşik, PAC3 homodimerizasyonu üzerinde spesifik bir inhibitör aktiviteye sahipti, bu sayede fonksiyonel proteazomların birleşmesini engellemiştir. Sitoplazmik ve nükleer bölmeler arasındaki protein mekiği, sinyal kaskadlarının doğru işlenmesi için kritik öneme sahiptir. Lösin açısından zengin bir nükleer dış sinyali yoluyla taşıyıcı proteinleri tanıyan exportin CRM1 tarafından çekirdekten sitoplazmaya proteinlerin taşınması da bir antitümör stratejisi olarak inhibisyon için hedeflenmiştir. Leptomisin ailesine ait güçlü antikanser ajanları olan anguinomisinlere benzer bileşikler arayışında, *Goniiothalamus* cinsinin bitkilerinden doğal ürün goniiothalamini tanımlanmıştır. Goniiothalamini, CRM1 ve kargo proteinleri arasındaki PPE'nin bozulması yoluyla meme kanseri hücrelerinde sitotoksiteyi indüklediği ve nükleer ihracatın inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Wnt1'in bir fare meme kanseri modelinde bir proto-onkogen olarak tanımlanmasından bu yana, bu önemli yol

hakkındaki bilgiler artmıştır. Wnt sinyalinin bozulması, birçok kanserde proliferasyonun uyarılması ve apoptozun önlenmesi ile ilişkilidir; bu, β -katenin'in yüksek transkripsiyonel aktivitesi ile ilintili olduğu belirtilmiştir (36).

2.4. Bağışıklık baskılayıcı PPE'lerin stabilizasyonu

Doğrudan stabilize edici iki molekül, rapamisin (Sirolimus) ve FK506 (Tacrolimus), klinikte iyi bilinen immünosupresanlardır. Oldukça farklı yapılara sahip olmalarına rağmen, dikkate değer ölçüde ortak bir etki mekanizmasını paylaşırlar. FK506 ve rapamisin, sırasıyla FKBP12/protein fosfataz kalsinörin ve FKBP12/mTOR arasındaki etkileşimi stabilize eder. İlginç bir şekilde başlangıçta FK506 ve rapamisin, bir immünofilin olan FKBP12'ye yüksek afinite ile bağlanır. Bir sonraki adımda, FK506/FKBP12 ve rapamisin/FKBP12, yeni oluşturulan arayüz aracılığıyla sırasıyla kalsinörin ve mTOR'a bağlanır. Bu, bu enzimlerin katalitik aktivitesinin baskılanmasıyla sonuçlanır. FK506 ve rapamisin yokluğunda FKBP12 kalsinörin veya mTOR ile etkileşime giremez. Rapamisin ve FK506 immünosupresif ajanlar olarak farklı klinik çalışmalarda transplant hastalarının tedavisi için araştırılmıştır. Mizoribin, immünosupresif aktiviteye sahip bir imidazol nükleositidir. Mizoribine, Japonya'da lupus nefriti, romatoid artrit veya böbrek transplantasyonundan sonra glukokortikoidlerle kombinasyon tedavisi için kullanılmaktadır. Mizoribin'in olası bir mekanizması, 14-3-3'ün glukokortikoid reseptörü ile etkileşiminin, reseptörün artan aktivitesine ve müteakip artan immünosupresyona yol açtığı şeklindedir (37).

2.5. Ligand reseptörlerin PPE'lerle modülasyonu

Aktive olan reseptörler, ilgili ligandlarının bağlanması üzerine bir dizi fizyolojik fonksiyonu kontrol eder. Çok sayıda patolojik koşul, ligandlı reseptöre bağımlı sinyal yollarının kurlsızlaştırılmasına bağlanmıştır. Bu kurlsızlaştırmaya kısmen reseptöre bağlı sinyalleşme basamaklarını değiştiren PPE'lar aracılık edebilir; bu nedenle kontrolleri bilimsel ilgiyi üzerine çekmiştir. Birkaç küçük molekülün in vitro olarak aktive edilmiş reseptörlere müdahale etme yetenekleri rapor edilmiştir. Cushing hastalığı, kısmen glukokortikoid dirençli kortikotrop adenomların neden olduğu ve hiperkortizolizme yol açan bir nöroendokrin durumudur. Glukokortikoidlerin etkilerine glukokortikoid reseptörü aracılık eder. Bağlanmamış formunda, glukokortikoid reseptörü, reseptörün uygun konformasyonunda önemli bir rol oynayan Hsp90 gibi refakatçi proteinlerle bir kompleks içinde bulunur. Silibinin, Hsp90'ın C-terminal kısmına bağlanarak glukokortikoid reseptörü ile etkileşimini inhibe eder. Bir allogreft fare modelinde, silibinin uygulaması Cushing sendromunun semptomlarını

hafiflettiği, bunun da glukokortikoidlere karşı azalmış bir yanıtın seçici Hsp90 inhibitörleri ile farmakolojik olarak üstesinden gelinebileceği gösterilmiştir (38).

3. SONUÇLAR VE GELECEKLE İLGİLİ BEKLENTİLER

Modern sağlık hizmetlerinin karşı karşıya olduğu temel zorlukların çoğu, yaygın hastalıkların karmaşık ve heterojen özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Aynı fenotip farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir ve her mekanizma farklı bir tedavi gerektirir. İdeal olarak, altta yatan mekanizmaların işlevsel olarak anlaşılmasına dayalı olarak hastalıkları yeniden sınıflandırmak için mümkün olduğu kadar çok fenotip, gen ve hastalıkla ilişkili diğer değişkenlerle birlikte çalışılmalıdır. Ancak bu durum çok sayıda büyük ölçekli metodolojik, ekonomik ve etik zorlukları içerir (39).

Son yıllarda genler, proteinler ve bunların etkileşimleri hakkındaki bilgimizi büyük ölçüde genişleten "omik" teknolojilerinin ilerlemesi, hem hücresel süreçlere ilişkin temel anlayışımızı geliştirmeyi hem de geniş bir potansiyel ilaç kaynağı olarak PPE ağlarının merkezi önemini vurgulamıştır. Spesifik PPE'leri hedefleyen yeni küçük moleküller yapılan klinik deneyler; yeni terapötikler veya optimize edilmiş tedaviler ile sonuçlanmıştır. PPE'ler ve arayüzlerinin özelliklerindeki büyük çeşitlilik her şeye uyan bir yaklaşımı açıkça engellemektedir. PPE hedefinin doğasına bağlı olarak hem in vitro hem de siliko tarama yaklaşımları ilaç keşfinde ilerleme sağlamıştır. Küçük moleküllere ek olarak, peptitlerin de PPE'leri hedeflemek için umut verici araçlar olduğu belirtilmiştir. Geleneksel olarak ilaç tasarımı; enzimler, hücre reseptörleri ve iyon kanalları gibi iyi tanımlanmış bağlayıcı cepler içeren hedeflere yöneliktir. PPE modülasyonunun çözülmesi şu anda yoğun bir araştırma alanı oluşturmaktadır ve sayısız protein kompleksi yeni terapötik ajanlar olarak daha fazla araştırmayı gerektirmektedir (40-42). Gelecekteki araştırmalar daha yüksek performans elde etmek için faydalı olduğu kanıtlanan PPE öznelilikleri ve dinamikleri hakkında mevcut çok büyük bilgilerin kullanılmasını olanaklı kılacaktır. Bu da biyomedikal multi-omik veri işleme ve entegrasyonunu standardize edecektir. Ayrıca hastalık mekanizmalarının aydınlatılması, biyobelirteçlerin tanımlaması, terapötik hedef tespiti ve ilacın yeniden kullanılması için hastalık modülü tespiti ve analizi oldukça önemlidir. Bu yaklaşımları hasta düzeyine genişletmeye yönelik çabalar, daha kesin genotip-fenotip haritalamasına olanak sağlayacak ve kişiselleştirilmiş tıbbın yolunu açacaktır (43).

KAYNAKLAR

1. Rao, V. S., Srinivas, K., Kumar, G. S., & Sujin, G. N. (2013). Protein interaction network for Alzheimer's disease using computational approach. *Bioinformation*, 9(19), 968.
2. Ngounou Wetie, A. G., Sokolowska, I., Woods, A. G., Roy, U., Loo, J. A., & Darie, C. C. (2013). Investigation of stable and transient protein–protein interactions: past, present, and future. *Proteomics*, 13(3-4), 538-557.
3. Han, Y., Cheng, L., & Sun, W. (2020). Analysis of Protein-Protein Interaction Networks through Computational Approaches. *Protein and peptide letters*, 27(4), 265-278.
4. Safari-Alighiarloo, N., Taghizadeh, M., Rezaei-Tavirani, M., Goliaei, B., & Peyvandi, A. A. (2014). Protein-protein interaction networks (PPE) and complex diseases. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, 7(1), 17.
5. Nenni, M., Çelebier, M., & Süslü, İ. (2020). Proteomik Çalışmalara Genel Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 40(1), 48-58.
6. Richards, AL, Eckhardt, M. ve Krogan, NJ (2021). İnsan hastalıklarının incelenmesi için kütle spektrometrisi tabanlı protein-protein etkileşim ağları. *Moleküler sistem biyolojisi* , 17 (1), e8792.
7. Gustafsson, M., Nestor, C. E., Zhang, H., Barabási, A. L., Baranzini, S., Brunak, S., ... & Benson, M. (2014). Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome medicine*, 6(10), 1-11.
8. BruhnS, Fang Y, Barrenäs F, Gustafsson M, Zhang H, Konstantinell A, Krönke A, Sönnichsen B, Bresnick A, Dulyaninova N, Wang H, Zhao Y, Klingelhöfer J, Ambartsumian N, Beck MK, Nestor C, Bona E, Xiang Z, Benson M: A generally applicable translational strategy identifies S100A4 as a candidate gene in allergy. *Sci Transl Med* 2014, 6:218ra4.
9. Gustafsson, M., Nestor, C. E., Zhang, H., Barabási, A. L., Baranzini, S., Brunak, S., ... & Benson, M. (2014). Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome medicine*, 6(10), 1-11.
10. Peng, X., Wang, J., Peng, W., Wu, F. X., & Pan, Y. (2017). Protein–protein interactions: detection, reliability assessment and applications. *Briefings in bioinformatics*, 18(5), 798-819.

11. Lu, H., Zhou, Q., He, J., Jiang, Z., Peng, C., Tong, R., & Shi, J. (2020). Recent advances in the development of protein–protein interactions modulators: mechanisms and clinical trials. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-23.
12. Gustafsson, M., Nestor, C. E., Zhang, H., Barabási, A. L., Baranzini, S., Brunak, S., ... & Benson, M. (2014). Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome medicine*, 6(10), 1-11.
13. Ryan, D. P., & Matthews, J. M. (2005). Protein–protein interactions in human disease. *Current opinion in structural biology*, 15(4), 441-446.
14. Li, X., Wu, M., Kwok, C. K., & Ng, S. K. (2010). Computational approaches for detecting protein complexes from protein interaction networks: a survey. *BMC genomics*, 11(1), 1-19
15. Vlačić, S., Conrad, T., Tokarski-Schnelle, C., Gustafsson, M., Dahmen, U., Guthke, R., & Schuster, S. (2018). ModuleDiscoverer: identification of regulatory modules in protein-protein interaction networks. *Scientific reports*, 8(1), 1-11.
16. Menche, J., Sharma, A., Kitsak, M., Ghiassian, S. D., Vidal, M., Loscalzo, J., & Barabási, A. L. (2015).
17. Menche, J., Sharma, A., Kitsak, M., Ghiassian, S. D., Vidal, M., Loscalzo, J., & Barabási, A. L. (2015). Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. *Science*, 347(6224).
18. Schuster-Böckler, B., & Bateman, A. (2008). Protein interactions in human genetic diseases. *Genome biology*, 9(1), 1-12.
19. Murphy, MP and LeVine, H 3rd (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* 19: 311–323.
20. Fan, LY and Chiu, MJ. (2010). Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. *Acta Neurol Taiwan* 19: 228–24.
21. (Rao, V. S., Srinivas, K., Kumar, G. S., & Sujin, G. N. (2013). Protein interaction network for Alzheimer's disease using computational approach. *Bioinformation*, 9(19), 968.)
22. Weintraub, D, Comella, CL and Horn, S (2008). Parkinson's disease–Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care* 14 (suppl. 2): S40–S48.
23. Çınar, E., Çakmaklı, G. Y., & Tel, B. C. (2019). Parkinson Hastalığında Nöroprotektif Tedaviler. *Turkish Journal of Neurology*, 25, 189-197.
24. Ryan, D. P., & Matthews, J. M. (2005). Protein–protein interactions in human disease. *Current opinion in structural biology*, 15(4), 441-446.

25. Jean Beltran, P. M., Federspiel, J. D., Sheng, X., & Cristea, I. M. (2017). Proteomics and integrative omic approaches for understanding host–pathogen interactions and infectious diseases. *Molecular systems biology*, 13(3), 922.
26. Greco, T. M., & Cristea, I. M. (2017). Proteomics tracing the footsteps of infectious disease. *Molecular & Cellular Proteomics*, 16(4), S5-S14.
27. Petta, I., Lievens, S., Libert, C., Tavernier, J., & De Bosscher, K. (2016). Modulation of protein–protein interactions for the development of novel therapeutics. *Molecular Therapy*, 24(4), 707-718.
28. Altuntaş, V., & Gök, M. (2020). Protein–protein etkileşimi tespit yöntemleri, veri tabanları ve veri güvenilirliği. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (19), 722-733.
29. Zinzalla, G., & Thurston, D. E. (2009). Targeting protein–protein interactions for therapeutic intervention: a challenge for the future.
30. Lu, H., Zhou, Q., He, J., Jiang, Z., Peng, C., Tong, R., & Shi, J. (2020). Recent advances in the development of protein–protein interactions modulators: mechanisms and clinical trials. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-23.
31. Cierpicki, T., & Grembecka, J. (2015). Targeting protein–protein interactions in hematologic malignancies: still a challenge or a great opportunity for future therapies?. *Immunological reviews*, 263(1), 279-301.
32. Ivanov, A. A., Khuri, F. R., & Fu, H. (2013). Targeting protein–protein interactions as an anticancer strategy. *Trends in pharmacological sciences*, 34(7), 393-400.
33. Guillory, X., Wolter, M., Leysen, S., Neves, J. F., Kuusk, A., Genet, S., ... & Ottmann, C. (2020). Fragment-based differential targeting of PPE stabilizer interfaces. *Journal of medicinal chemistry*, 63(13), 6694-6707.
34. Lu, Z. N., Tian, B., & Guo, X. L. (2017). Repositioning of proton pump inhibitors in cancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 80(5), 925-937.
35. Lu, Z. N., Tian, B., & Guo, X. L. (2017). Repositioning of proton pump inhibitors in cancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 80(5), 925-937.
36. Moreira, I. S., & Şensoy, Ö. (2018). Modulation of protein-protein interactions for the development of effective therapeutics-from a joint perspective of experiment and computation.

37. Maniaci, C., & Ciulli, A. (2019). Bifunctional chemical probes inducing protein–protein interactions. *Current Opinion in Chemical Biology*, 52, 145-156.
38. Mabonga, L., & Kappo, A. P. (2019). Protein-protein interaction modulators: advances, successes and remaining challenges. *Biophysical reviews*, 11(4), 559-581.
39. Gustafsson, M., Nestor, C. E., Zhang, H., Barabási, A. L., Baranzini, S., Brunak, S., ... & Benson, M. (2014). Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome medicine*, 6(10), 1-11.
40. Petta, I., Lievens, S., Libert, C., Tavernier, J., & De Bosscher, K. (2016). Modulation of protein–protein interactions for the development of novel therapeutics. *Molecular Therapy*, 24(4), 707-718.
41. Seo, M. H., & Kim, P. M. (2018). The present and the future of motif-mediated protein–protein interactions. *Current opinion in structural biology*, 50, 162-170.
42. Qiu, Y., Li, X., He, X., Pu, J., Zhang, J., & Lu, S. (2020). Computational methods-guided design of modulators targeting protein-protein interactions (PPEs). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 207, 112764.
43. Manipur, I., Giordano, M., Piccirillo, M., Parashuraman, S., & Maddalena, L. (2021). Community Detection in Protein-Protein Interaction Networks and Applications. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*.

5. Bölüm

**Boyun Ve Kol Ağrısı -Ayırıcı Tanı
Öykü Alma-Muayene-Ayırıcı Tanı**

Bülent BOZYİĞİT¹

Boyun ağrısı karıncalanma, uyuşma, kolağrısı, kolda huzursuzluk, sırt ve göğüs bölgesinde ağrı, baş ağrısı ile birlikte olabilir.

Boyun ve kol ağrısı oldukça yaygın görülen bir rahatsızlıktır. Kol ve boyun ağrısı ayrı ayrı olabileceği gibi ikisi birarada da olabilir.

Servikal radikülopati, servikal sinir köklerinin kompresyonu ile oluşan bir durumdur. Klinik belirtileri; güç kaybı, duysal bozukluk, refleks azalması gibi belirtilerin ayrı ayrı ya da hep birlikte olması ile ortaya çıkar. Servikal sinirlerin innervasyon alanları sadece boyun kısmıyla sınırlı kalmaz. Boyundan çıkarak kafaya, kola ve göğüs boşluğuna doğru yayılır.

Ağrının kaynağı servikal sinir kökleri, intervertebral diskin dış anüler lifleri, kaslar, ligamanlar, faset eklemleri, duranın ön yüzü ve vertebral yapılarıdır.

Boyun kompleks yapısı ve fonksiyonel zenginliği nedeniyle, yaşla ilerleyen dejeneratif süreç, travmalar gibi faktörlere bağlı olarak vücutta en sık ağrı yakınması olan bölgelerden biridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Boyun ve kol ağrıları, bel ağrısından sonra dünyada en yaygın görülen ikinci bölgesel ağrı sendromudur. İnsanların %35-40 ı hayatları boyunca en az bir defa boyun ağrısı çekmektedir (1,2).

Boyun ve kol ağrısı ile ilgili en kapsamlı epidemiyolojik çalışma 1976-1990 yılları arasında Rochester MA tarafından yapılmıştır(3). Bu çalışmada yıllık insidans erkeklerde 107.3/100000, kadınlarda 62.5/100000 olarak bulunmuştur. Daha yakın zamanda ABD ordusunda yapılan bir çalışmada bu oran 1.79/1000 olarak bulunmuştur(4).

Omuz ve kola yayılan radiküler ağrı yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle yaşamın dört ve beşinci dekatlarında en yüksek oranda görülmektedir(3,5). Çalışan erkeklerin %45 i en az hayatlarında bir kez boyun tutulması atağı yaşarlar. Yaklaşık %25 i bir kez radikülopati atağı ve %51 i heriki bulguyu hayatlarının bir döneminde birlikte yaşamaktadırlar.

Risk faktörleri beyaz ırk, sigara kullanımı, öncesinde bel ve bacak ağrısı öyküsü olanlar(5-6), yüksek bir yere uzanarak ağır nesneleri kaldırmak gereken işler, yüksekte suya dalış yapmak, golf oynamak, titreşimli makine kullanılan sektörlerde çalışmak ve masa başı işlerde çalışmaktır(5). Travma rölatif olarak daha düşük oranda etkilidir(3,5). Özellikle whiplash travması kronik boyun ağrılarında önemli bir etkidir. Özellikle bu travmadan sonra insanların %25 de kronik boyun ağrısı oluşur(7). İnsanların ağır bir iş yükü altında olması, eğitim düzeyi ve depresyon gibi nedenlerde boyun ağrısı etkenleridir(8)

ETYOLOJİ

Boyun ve kol ağrısında çoğunlukla servikal sinir kökünün basısı etkindir(9). Bası nedeni servikal disk hernisi, osteofitler olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda en çok C7 kökü (C6-7 disk basısı), sonra C6 kökü (C5-6 disk basısı) ve C8 (C7-T1 disk basısı) kökünün basısı maruz kaldığı gösterilmiştir.

Sinir kökünün fıtık nedeniyle sıkışması, hem mekanik hem de kimyasal yolla sinirde hasar oluşturabilir. Mekanik olarak sinir basısı, iskemiye neden olur ve sinirde fonksiyon kaybına yol açar. Kimyasal olarak da nucleus pulposus içerisindeki bazı maddelerin irritasyonu ile hasar meydana gelir(10). Kimyasal etkide disk dejenerasyonu ile tümör nekroz faktör alfa (TNF-Alfa), interleukin 6(IL6) ve matrixmetalloproteinazlar(MMP) ın aracılık ettiği proinflatuar hadise tetiklenir, ağrı ve hassasiyete neden olur(10-11)

Boyun ve kol ağrısı şikayeti olan insanların çoğunda yumuşak disk hernisinden ziyade, yaşla birlikte servikal omurgada meydana gelen dejeneratif değişiklikler ile oluşan spondiloz, disk yüksekliğinde azalma, unsinat eklem ve foramenlerde daralma daha çok etkilidir. Özellikle uncinat eklem hipertrofisi neticesinde gelişen foraminal stenozun en çok radikülopati sebebi olduğu söylenir. Yine genetik faktörlerinde bazı kişilerde gelişen bu dejeneratif sürecin sorumlusu olduğu kabul edilir(12)

ANAMNEZ-ÖYKÜ ALMA

Boyun ve kol ağrısı yani servikal radikülopati, ağrı, güç kaybı, his kaybı, refleks azlığı gibi çok çeşitli klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Doğru bir anamnez radikülopati tanısında ilk yapılması gereken en önemli adımdır. Hastaların çoğunda sadece anamnez ile servikal radikülopati tanısı konmaktadır(13).

İyi bir anamnez, boyun ağrısı ile başvuran hastaların çoğunda, ağrının omurga kökenli mi ya da mekanik nedenlerden mi kaynaklandığını ayırt etmemize yardımcı olur(14).

Ağrının başlangıç zamanı, şekli, ağrının lokalizasyonu, yayılımı, niteliği, sıklığı, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler, ağrıya eşlik eden uyuşma karıncalanma vb gibi bulgular anamnezde sorulması gereken sorulardır.

Ani gelişen boyun ve kol ağrısı boyun fıtığını öncelikle düşündürürken, yavaş gelişen boyun ve kol ağrısı dejenerasyona bağlı spondiloz nedeniyle ya da herhengi bir omurga tümörü nedeniyle olabilir. Orta ve ileri yaşlarda, malignite nedeniyle tedavi öyküsü olanlarda metastatik tümörler akla gelmelidir., Özelleşikle geçirilmiş cerrahiler, immün supresif ilaç kullanımı öyküsü olanlarda enfeksiyon gözardı edilmemelidir., Yine sistemik hastalığı olanlarda ya da romatizmal hastalık öyküsü olanlarda servikal bölge tutulumu oldukça sık görüldüğünden bu hastalıklar anamnezde sorgulanmalıdır.

Kas ve kemik kökenli ağrılarda çoğunlukla travmatik faktörler etkili olur(15). Trafik kazası neticesinde çoğunlukla görülen akselasyon-deselasyon travması en sık ağrı nedenlerinden biridir.

MUAYENE

Boyun ve kol ağrısı teşhisi uygun bir muayene ile koyulabilir. Anatomi bilgisi, ağrının nereden kaynaklandığı, hangi hareketlerle azalıp arttığı gibi durumlar tanıyı ve ağrının kaynağını bulmamızı kolaylaştırır.

Fizik muayenede kişinin ağrı nedeniyle yaşadığı kaygı, yüz ifadesi, hastanın muayene odasına girerken postürü, servikal lordozun artmış olması, dorsal kifozun belirgin olması başın öne doğru uzatılmış görüntüsü,kaslarda atrofik görüntü, ciltde değişiklikler, muayenede tespit edilen duysal ve motor defisitler tanıyı koymamıza yardımcı olur.Doğru teşhis için iyi anatomi bilgisine ihtiyaç vardır.

Yine kişinin emosyonel durumu ve psikolojik gerginliği boyun kaslarında kasılmaya neden olur. Bu kasların özellikle errektör spinalis kasının oksiput daki yapışma yerindeki gerginlik baş ağrısına ve omuz ağrısına neden olur. Mutlaka hastanın duyu durumu, anksiete ya da depresyon durumu sorgulanmalıdır.

Radikülopatide aksiyel boyun ağrısından farklı olarak ağrı genelde tek taraflıdır. Kol ağrısına ilave olarak refleks kaybı, his kaybı ve güç kaybı ya da azalması görülebilir. Yoss ve arkadaşlarına göre radikülopatide en sık muayene bulgusu; refleks kaybı (%83), motor kayıp (%77) ve duyu azalmasıdır(%65) .(16)

Muayenede Spurling testi, omuz abduksiyon testi, valsalva manvrası, boyun distraksiyon testi ve Elveys kol germe testleri uygulanır(13,17). En sık uygulanan Spurling testidir. Bu testlerin amacı yapılan bu muayeneler ile ağrının artıp artmadığını tespit etmek içindir.

Spurling testi; Bu testte boyuna aksiyel yüklenme, rotasyon ya da boyun ekstansiyonda iken rotasyon hareketi yapılır(9,17). Bu test %75-100 oranında spesifiktir.Bu manevralar nöral foramende daralmaya neden olarak hastanın şikayetlerinde artış olup olmadığına bakılır.

Omuz Abduksiyon testi; Omuz abduksiyona getirildiğinde sinir gerginliği azaldığından hastanın radiküler ağrı şikayeti azalır. Bu testin spesifikliği %17-75, duyarlılığı %75-92 oranındadır.(17)

Valsalva testi; Valsalva manevrası ile ağrının artıp artmadığı kontrol edilir. %94 spesifik, %22 duyarlıdır.

Servikal distraksiyon testi; supin pozisyonda yatan hastanın çene ve oksipital bölgesinden tutulup aksiyel yönde traksiyon yapılmasıdır. Mevcut semptomların azalması ya da kaybolması testin müspet olduğunu gösterir.

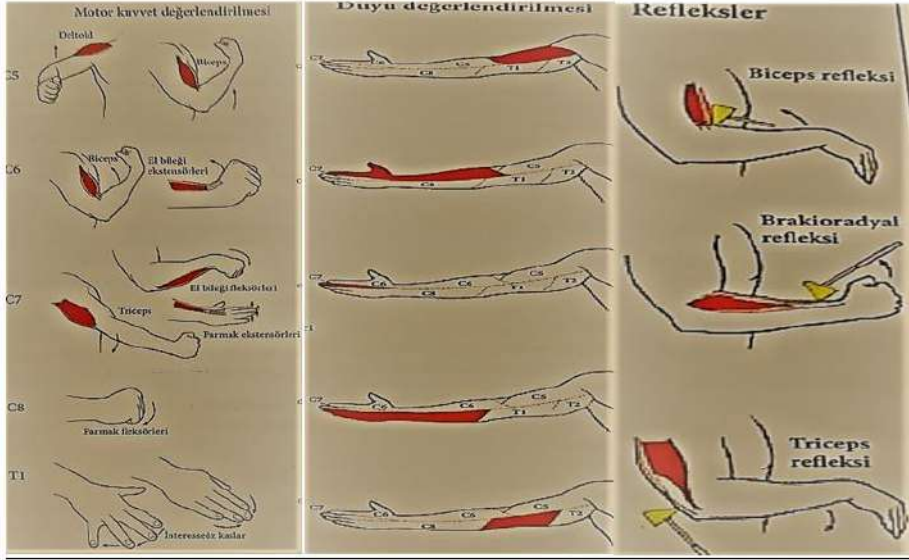
Pasif boyun Fleksiyon testi (Lhermitte bulgusu); Baş ve boyun pasif fleksiyonu ile omurgadan aşağıya yayılan ağrı ve ekstremitelerde elektrik çarpması hissi gelişmesi bu testin pozitif olduğunu gösterir. Bu daha çok servikal kord un etkilendiği tümör, servikal spinal stenoz, multipl skleroz ve akut büyük disk hernisi gelişmesi durumlarında görülür.

Bu testlerden sonra hastanın motor kuvvet değerlendirmesi, dermatomlara göre duyu değerlendirmesi ve refleks değerlendirmesi yapılır. (tablo 1,2,3)

Tablo 1

Tablo 2

Tablo 3



Motor kuvvet değerlendirilmesi

Duyu değerlendirilmesi

Refleks değerlendirilmesi

Patolojik refleksler;

Eğer hastada omurilik hasarı düşünülüyorsa muayenede patolojik reflekslere dikkat etmek gerekir.

Hoffman Bulgusu; El orta parmak tırnağı sıkıştırıldığında başparmak ve işaret parmağında fleksiyon hareketi gelişir

Ters (Inverted) Radyal Refleks; Hastanın ön kolu serbest pozisyonda iken brakioradyal tendon üzerine refleks çekici ile vurulduğunda hipoaktif brakioradyal refleks ve hiperaktif parmak fleksiyonu müspetliği gösterir.

Klonus bulgusu; Hastanın el ya da ayakbileğine dorsofleksiyonyönde hızlı germe yapılır ve 2-3 sn tutulur. Üçten fazla fleksiyon yönde hareket varlığı klonusun müspetliğini işaret eder.

AYIRICI TANI

Kardiak Ağrı ; Üst ekstremitelerde ağrı, özellikle sol omuz ve kol ağrısı kardiyak menşeyli olabilir.

Servikal Spondilolitik Myelopati ; Barsak mesane disfonksiyonu, yürümede bozukluk, düşme atakları, ellerde beceriksizlik, kol ve bacaklarda spastisite tarzında kasılma, seksüel fonksiyon bozukluğu, 1. Motor nöron bulguları,

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu; Sıklıkla muayene bulguları ile uyumlu olmayan kol ve bacaklarda ağrı ve hassasiyet vardır. Cilt ve ısı değişiklikleri vardır

Tuzak Sendromlar ; Karpal tünel, kubital tünel, peroneal, tibial tuzak nöropatileri ve brakial pleksusu sendromu.

Intraspinal ve Ekstraspinal Tümörler ; Schwannoma, osteokondroma, pancoast tümörü, tiroid ösofagus tümörleri, lenfoma, karsinamatöz menenjit, metastazlar

Turner Sendromu(Amyotrofik Sendrom) ; Akut başlangıçlı üst ekstremitte ağrısı, takibinde güç kaybı ve duysal bozukluklar gelişir. Tipik olarak brakial pleksusu etkiler

Postmedian Sternotomi Sendromu ; Kardiak cerrahi sonrasında meydana gelir. Birinci kotun farkedilmeyen gizli kırığı neticesinde C8 radikülopati gelişebilir.

Rotator cuff patolojisi ; Omuz ve kol dış tarafında ağrı olur

Torasik Outlet Sendromu; Vasküler ya da nörolojik nedenlere bağlı olarak C8-T1 sinirlerinin kompresyonu neticesinde görülür. Genelde C7 transvers proses ile birinci kot arasındaki bantda gerginlik nedeniyle olur

Guilliann Barre, Multipl skleroz, ALS (amyotrofik lateral skleroz) vs gibi nörolojik hastalıklarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak iyi anatomi bilgisi, detaylı anamnez, kapsamlı fizik, nörolojik muayene ile boyun- kol ağrısına neden olabilecek birçok hastalık tespit edilebilir. Gereksiz tetkik yöntemleri yapılmadan hem zaman kaybı hemde ekonomik israftan kaçınılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Bongers PM., The cost of shoulder pain at work. *BMJ* 322:64-65, 2001
- 2- Bovim G, SchraderH, Sand T. Neck pain in the general population. *Spine* 19:1307-1309, 1994
- 3- Radhakrishnan K., Litchy WJ., O'FallonWM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from rochester, Minnesota, 1976 through1990. *Brain*. 1994;117(Pt2):325-35. The most widely cited epidemiologicstudy describing the incidence of cervikal radiculopathy.
- 4- Schoenfeld AJ, George AA, Bader JO, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the united states military: 2000 to 2009 . *J spinal disord tech*. 2012;25:17-22
- 5- KelseyJL, Githens PB, Walter SD, et al. An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:907-14
- 6- Wong JJ., Cote P, Quesnele JJ et al. The Course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic reviewof the literatüre. *Spine J*. 2014;14:1781-9
- 7- Barnsley L, Lord S, Bogduk N, Whiplash injuries. *Pain* 58:283-307, 1994
- 8- Lagattuta FP, Falco FJE, Assesment and treatment of cervikal spine disorders. In: Braddom RL(ed). *Physical medicine and rehabilitation*. WB Saundres Company, Philedelphia, 1996, pp 728-751
- 9- Rhee JM, Yoon T, Riew KD, Cervical Radiculopathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15:486-94
- 10- Van BoxemK, Huntoon M, Van Zundert J et al. Pulsed radiofrequency: a review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: a call for clinical translation. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39:149-59
- 11- Kang JD,Stefenovic-Racic M, McIntyre LA et al. Toward a biochemical understandingof humanintervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitricoxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrixmetalloproteinases. *Spine (Phila Pa 1976)*.1997;22:1065-73
- 12- Nakki A, Battie MC, Kaprio J. Genetics of disc-related disorders: current findings and lessons from other complex diseases. *Eur Spine J*. 2014;23(3):354.
- 13- Wainner RS, GillH. Diagnosis and nonoperative management of cervical radiculopathy. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2000;30:728-44
- 14- Aryanpur J, Ducker TB, Differential diagnosis and manegement of cervical spine pain. In: Tollison CD (ed). *Handbook of chronic pain management*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1989,pp 320-334

- 15- Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Whiplash injuries. *Pain* 58:283-307,1994
- 16- Yoss RE, Corbin KB, Mccarty CS. Et al. Significance of symptoms and signs in localization of involved root in cervical disc protrusion. *Neurology*. 1957;7:673-83
- 17- Rubinstein SM, Pool JJ, Van Tulder MW et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of provocative tests of the neck for diagnosing cervical radiculopathy. *Eur Spine J*. 2007;16:307-19. An excellent overview of the clinical tests for radiculopathy and their diagnostic utility.

6. Bölüm

Kardiyak Yolları Aktive ve İnhibe Eden Eser Elementler

Z. Işık Solak Görmüş¹
Gülnur Akdoğan²
Raviye Özen Koca³
Bülent IŞIK⁴

1 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
<http://orcid.org/0000-0001-6762-6225>

2 Diyetisyen, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, <http://orcid.org/0000-0003-4938-5629>

3 Arş. Gör. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, <http://orcid.org/0000-0001-6295-5548>

4 Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Departmanı
<http://orcid.org/0000-0001-8753-8302>

GİRİŞ

Makro ve mikro besin öğeleri, vücutta fizyolojik olayların normal bir şekilde devamının sağlanabilmesi için önemlidir. Mikro besin öğelerinden olan eser elementler de kardiyovasküler sistem, dolaşım sistemi, üreme sistemi ve immünite gibi vücutta çeşitli sistemlerdeki mekanizmalarda hayati roller üstlenir.

Kendi uyarı ileti sistemine sahip olan kalbin işleyişi diyetel faktörler, inhalasyon veya farklı maruziyet yolları ile vücuda alınan eser elementlerden etkilenir. Uyarı oluşumunda bozulma, oluşan uyarının özel ileti sisteminde taşınma hızında artma veya tamamen baskılanma, hatta miyokardiyal kontraktilitede artma/azalma görülebilir. Bazı eser elementler hücre içi kalsiyum homeostazını bozabilir, kardiyak aritmilere sebep olabilir, patolojik EKG değişikliklerine yol açabilir (1). Bir kısmı ise tam aksine çeşitli kardiyak patolojileri, bozulmuş iyon akışını tersine çevirme yoluyla düzeltebilir (2).

Eser elementler her ne kadar fizyolojik olayların devamı için önemli olsa da, vücuttaki konsantrasyonlarının düşük veya yüksek olmasına bağlı olarak tüm organ ve sistemlerin çalışma mekanizmalarındada olumlu ya da olumsuz değişikliklere yol açabilmektedir. Bu nedenle bu bölümde, eser elementlerin kardiyak yollarda olumlu ve/veya olumsuz etkileri tartışılacaktır.

1. ESER ELEMENTLER

Eser elementler, vücutta çok düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen çeşitli fizyolojik sistemlerde hayati fonksiyonlara sahip biyoaktif maddelerdir (3). Bunlar, vücuttaki beş ana element (karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor) ve kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum gibi makro elementler dışında kalan demir, bakır, çinko, selenyum, mangan, kadmiyum, molibden ve bor olarak sıralanabilir. Aynı zamanda nikel, vanadyum, arsenik, brom, baryum, stronsiyum ve sezyum da diğer eser elementlerdendir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmasına göre eser elementler 3 gruba ayrılmıştır (4);

1. Esansiyel eser elementler: Bakır (Cu), Çinko (Zn), İyot (I), Selenyum (Se), Molibden (Mo), Krom (Cr)
2. Muhtemel esansiyel eser elementler: Manganez (Mn), Nikel (Ni), Vanadyum (V), Silikon (Si), Boron (B)
3. Potansiyel toksik elementler: Kadmiyum (Cd), Civa (Hg), Arsenik (As), Alüminyum (Al), Lityum (Li), Flor (F), Kurşun (Pb), Kalay (Sn)

Eser elementlerin her biri toplam vücut bileşenlerinin %0.01'den daha azını oluştururlar ve alım miktarına bağlı olarak yararlı veya toksik etki gösterebilirler (5). Gereksinimleri yaşa, cinsiyete, vücut bileşeni, genetik, gebelik ve laktasyona

bağlı olarak değişir (6). Eser elementlerin vücuttaki çeşitli konsantrasyonları bazı hastalıkların mevcudiyetinden etkilenebilir veya fizyolojik olmayan düzeyleri bu hastalıkların oluşumunda rol oynayabilir (7-8).

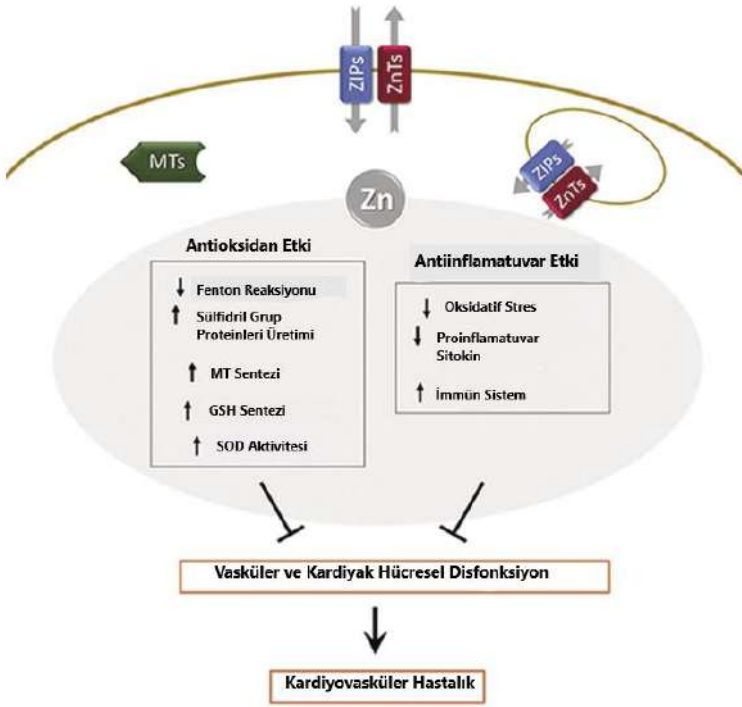
1.1. Eser Elementlerin Vücuttaki Fonksiyonları

Eser elementler insan vücudunda sentezlenemediklerinden diyet ya da su, toprak ve hava gibi çevresel faktörler aracılığıyla alınması gereklidir. Bu elementlerin yeterli alımı ile vücutta fizyolojik konsantrasyonlarda bulunması; antioksidan savunma ve immün sistem fonksiyonlarının desteklenmesi, hormon sentezinin düzenlenmesi, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve daha birçok mekanizmanın düzgün çalışabilmesi adına önem arz etmektedir (9).

Eser elementler arasında vücutta en fazla miktarda bulunan demir Fe^{+2} (ferröz) ve Fe^{+3} (ferrik) formda yer alır. Glukoprotein yapıdaki transferrin ile taşınıp ferritinde depolanan demirin %60-70'i hemoglobin ve eritrositlerde, %10'u yapısına katıldığı çeşitli enzimlerde, kalan %20-30'u ise karaciğer ve retiküloendotelial sistemde bulunmaktadır. Karaciğerden sentezlenen hepsidin hormonu ile demirin sistemik dengesi düzenlenir. En önemli işlevi olan hemoglobin ve miyoglobinde oksijen taşımak ile birlikte birçok proteinde kofaktör olarak görev yapar, hücre solunumunda, hücrenin büyüme ve farklılaşmasında, metabolik olaylarda ve DNA sentezi gibi süreçlerde görev alır (10-11). Günlük alım düzeyi yetişkin erkeklerde 8 mg, kadınlarda ise 18 mg'dır (12). Yetersiz veya aşırı düzeyde alıma bağlı olarak gelişebilecek en uygun seviyede olmayan demir konsantrasyonları, görev aldığı metabolik olaylardaki mekanizmaları olumsuz etkileyebilir. Örneğin düşük düzey demir alımı, akut/kronik hemoraji ya da bağırsak fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak demir emiliminin yetersizliği sonucunda oluşan anemi veya anemiden bağımsız demir eksikliği, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların sebebi olarak kabul edilir (13-14). Besinlerle aşırı miktarda alındığında veya genetik bozukluklar nedeniyle vücutta fazla miktarda biriktiğinde ise toksik etki göstererek dokularda oksidatif hasara sebep olur (10). Dolayısıyla en uygun düzeyde alımı çeşitli sistemlerdeki görev aldığı mekanizmaların düzgün işleyişi için önemlidir.

Vücutta 2-3 gr kadar bulunan çinko, demirden sonra en çok yer alan ikinci eser elementtir. Diyetle alınır, bağırsaklardan emilerek kana geçer ve kanda yüksek düzeyde albümine, orta düzeyde α_2 -makroglobuline, az bir miktarda ise transferrine bağlı olarak taşınır. Çinko homeostazı metalloproteinler (MT) ve 2 taşıyıcı aileye ait toplam 24 çinko taşıyıcı protein tarafından kontrol edilir (15). Bunlardan ilki ZnT olarak bilinen, çinkoyu hücre dışına ve hücre içi organellere taşıyarak sitoplazmadaki konsantrasyonunu azaltan Slc30a ailesine ait 10 çinko

taşıyıcı protein; ikincisi ise ZIP olarak bilinen, sitoplazmik çinko konsantrasyonunu arttırmayı hedefleyen Slc39a ailesine ait 14 çinko taşıyıcı proteindir (16). Bu taşıyıcılar ile regüle edilen çinko homeostazı, çinkonun kofaktör olarak yapısına katıldığı 300'den fazla enzimin aktivitesinin düzenlenebilmesi için oldukça önemlidir. Bu enzimler ile hücreleri reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin sebep olabileceği oksidatif hasara karşı koruyarak kardiyovasküler ve immün sistemin desteklenmesi, cilt sağlığı, karbonhidrat, yağ ve enerji metabolizması, insülin hormon aktivitesi ve üreme organlarındaki metabolik olaylarda görev alır (17-18). Dolayısıyla eksikliği tüm bu metabolik süreçlerde bozulmalar ile birlikte Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimi ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ile ilişkilidir (8-19).



Şekil 1. Çinkonun kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna karşı düzenleyici rolleri (8).

Selenyumun vücuttaki toplam miktarı yaklaşık 13-20 mg ve günlük alım düzeyi yetişkinler için 55 µg'dır (20-21). Dokulardaki fonksiyonlarını bu zamana kadar 30 farklı çeşidi tanımlanan ve selenoprotein denen önemli aminoasit türevlerinin yapısına katılarak gösterir (22). Bunlar arasında antioksidatif özelliği ile hücrelerde reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu oksidatif hasarı önleyen, hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan Glutatyon Peroksidaz

(GPx), tiroit hormon metabolizmasında görev alan İyodotironin Deiyodinaz (DI), hücreler arası iletişim, sinyalleşme ve çeşitli redoks süreçlerini regüle etmekle görevli Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) ve selenyumun periferik dokulara taşınmasından sorumlu olan Selenoprotein P gibi farklı selenoprotein çeşitleri bulunmaktadır (23-24). Selenyum aynı zamanda bazı metabolitlere dönüşerek de vücutta koruyucu roller üstlenir. Örneğin kanseri önleyici özelliğinin metilselenol formundan kaynaklandığı bilinmektedir (16).

Bakır, mangan, molibden, kadmiyum ve krom vücutta çeşitli mekanizmalarda işlev gören diğer eser elementler arasındadır. Bakır, yapısına katıldığı süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile antioksidatif etki göstererek hücreleri serbest radikal hasarına karşı koruduğu gibi hücresel solunum, demir metabolizması ve nörotransmitter sentezinde rol oynar (9-25). Diyetle yetersiz alım veya yüksek homosistein düzeylerine bağlı olarak gelişen azalmış bakır seviyeleri başta kardiyak hipertrofi olmak üzere çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilir (26-27). Krom glukoz metabolizmasında görev alır, eksikliğinde bozulmuş glukoz toleransı ve ateroskleroz görülebilmektedir (28).

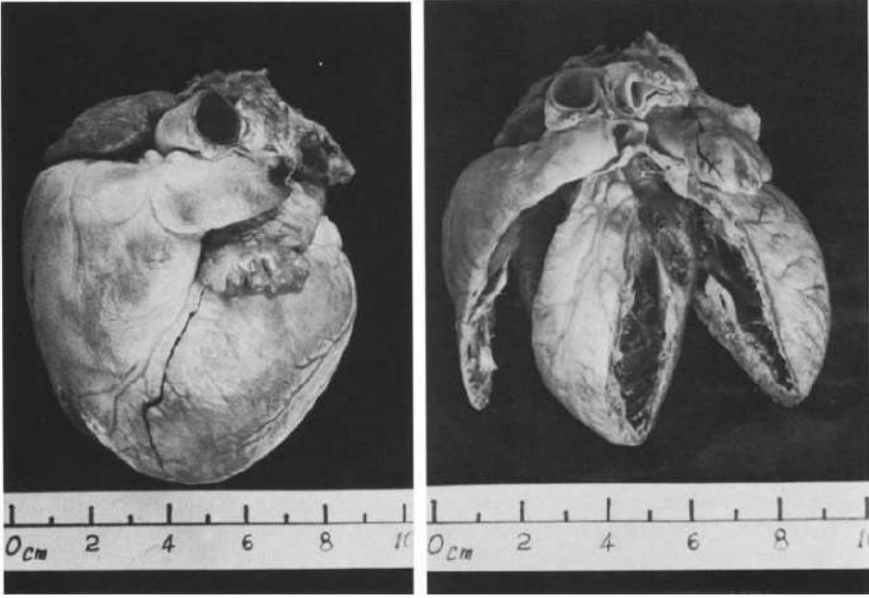
Günlük alım düzeyi yetişkin erkeklerde 2,3 mg, yetişkin kadınlarda ise 1,8 mg olan mangan karbonhidrat metabolizması ve mitokondriyal süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yapısına katılarak antioksidatif etki gösterir (9-12). Detoksifikasyon süreçlerinin yanı sıra immün sistemi destekleyici şekilde rol oynar, kardiyak relaksasyon fonksiyonunda görev alır (29). Aynı zamanda mangan ve p53 geni arasında ilişki olduğu ve mangan eksikliğinin karsinogenezde rol oynadığını belirten çalışmalar mevcuttur (30-31).

Azot, kükürt ve karbon metabolizmasında görev yapan enzimlerde bulunan molibden yüksek dozlarda alındığında çeşitli mekanizmalar için toksik olan elementlerdendir. İnsan ve hayvanlarda bulunan ksantin oksidaz, sülfat oksidaz ve aldehit oksidaz enzimlerinin yapısına katılır (4), bir toksik element olan ve vücuda bazı bitkisel gıdalar ya da sigara dumanı maruziyeti vasıtasıyla alınan kadmiyum ise çinkoya benzer özellikler göstermesi ile birlikte vücutta özellikle böbrekler ve karaciğerde birikerek uzun dönemde renal tübüler disfonksiyona, erkeklerde infertiliteye, bazı kanser türlerinin oluşumuna ve çeşitli hastalıklara sebep olur (32).

Çeşitli fizyolojik sistemlerde hayati görevler üstlenen bu eser elementlerin diyetsetl etmenler ve bağırsaktaki emilim durumuna bağılı olarak düzenlenen en uygunl düzeyleri birçok mekanizmanın düzgün işleyişi için önem arz ederken, optimal olmayan düzeylerinin ise vücut fonksiyonları için zararlı etkilere sahip olduğu açıktır.

1.2. Kalp ve Kardiyovasküler Sistemde Eser Elementler

Eser elementlerin vücudun birçok bölgesinde olduğu gibi kalp dokusunda da bulunduğu, kalp ve kardiyovasküler sistem mekanizmalarında çeşitli görevler üstlendiği bilinmektedir. Bunlardan biri olan selenyum kardiyomiyositleri koruyucu yöndeki etkisini yapısına katıldığı antioksidatif enzimler ve selenoproteinler vasıtasıyla gösterir. Örneğin İyodotronin Deiyodinaz 2 (DIO2)'nin aşırı ekspresyonu kontraktıl fonksiyonu güçlendirirken, Glutatyon Peroksidaz enziminin plazmadaki formu olan GPx3 vasküler inflamasyonu ve aterogenezi önlemede görevlidir (33). Bundan dolayı selenyumun yetersiz alımı, emilim bozuklukları veya kalsiyum, ferrik demir (Fe^{+3}), sülfür, arsenik veya emilimini azaltan diğer elementlere bağlı olarak vücuttaki düşük düzey konsantrasyonlarının sebep olduğu antioksidatif enzimlerin aktivitesindeki azalma özellikle kardiyovasküler sistemde miyokard infarktüs (MI), kardiyak hipertrofi, kardiyomiyopati gibi hastalıklarla ilişkilidir (23-34). Selenyum eksikliği ile doğrudan korelasyon gösteren ve dilate kardiyomiyopati ile karakterize olan diğer bir patolojik durum ise Keshan Hastalığı'dır. Çin'in Keshan bölgesindeki kişilerde görülen, özellikle 2-7 yaş aralığındaki çocuk ve doğurganlık çağındaki kadınlarda saptanan, zayıflamış ve genişlemiş kalp boşluklarının görüldüğü, ejeksiyon fraksiyonunda ciddi oranda azalma ve %80'in üzerinde mortalite oranına sahip endemik bir hastalıktır (35-36). Hastalığa sebep olan en olası faktörün Cocksackie B isimli RNA virüsünün genetik materyalinde selenyum eksikliğine bağlı olarak gelişen mutasyon sonucunda, virüsün virülansında artma ve buna bağlı miyokardiyal hasar oluşumu olduğu belirtilmiştir (36).



Resim 1. Keshan hastalığında dilatasyona uğramış kalp odacıkları (37).

Hücrelerdeki koruyucu etkisini çinko ile beraber yapısına katıldığı SOD enzimi üzerinden gösteren bakır ise kardiyomiyositlerde oluşabilecek oksidatif hasarı önlemede etkindir, dolaşımdaki kan hücrelerinin yapısının korunması ve fonksiyonlarının düzenlenmesinden sorumludur. Bu sebeple eksikliği kan ve bağışıklık hücrelerinin işlevinde değişme, kalpte anormal elektrofizyolojik olaylar ve bozulmuş miyokardiyal kontraktilite ile korele iken, aşırı düzeyde alımı anemi ve hipotansiyon ile ilişkilidir (3-38). Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında görev alan, çeşitli antioksidatif enzimlerin yapısında yer alarak hücreleri koruyucu şekilde rol oynayan krom, molibden ve kobalt elementlerinin vücuttaki eksiklikleri ise serum serbest yağ asitlerinde artma, kardiyomiyopati gelişimi ve taşikardi ile karakterizedir (3).

Tüm bu elementler, kardiyomiyositlerin ve endotel hücre fonksiyonlarının düzenlenerek damar endotelinin korunması, kan basıncının düzenlenmesi ve çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarının önlenmesinde etkin rol oynamaktadır.

2. KALPTE UYARI İLETİMİ VE EKSİTASYON – KONTRAKSİYON EŞLEŞMESİ

Kalbin pompa işlevini yerine getirebilmesi için önce uyarı oluşumu, oluşan uyarının hücrelere yayılması ve kasılabilme ile kendine gelen kanın tüm vücuda pompalanması gerekmektedir. Birbiriyle ilişkili bu olaya eksitasyon - kontraksiyon eşleşmesi denir.

2.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalp kendi uyarısını doğurabilme (kronotropi) ve oluşturduğu bu uyarıyı kas lifleri boyunca iletebilme (dromotropi) özelliğine sahiptir. Kalpte kendiliğinden uyarı oluşturan yapılara pacemaker hücreler denir.

Bunlar;

- a. Sinoatriyal (SA) nod
- b. Atriyoventriküler (AV) nod
- c. His demetleri
- d. Purkinje lifleri

SA nod kalbin doğal pacemakerı olarak kabul edilir ve dakikada 60-100 frekansla uyarı doğurabilir. AV nod dakikada 40-60 uyarı oluşturabilirken, daha çok uyarının iletilmesinden sorumlu olan his demeti ve purkinje liflerinin de dakikada 15-40 uyarı doğurabilme özelliği vardır. SA düğümde oluşturulan uyarı internodal yollar aracılığıyla uyarının ventrikül dolumu için bekletildiği AV düğüme gelir, buradan da his demetleri ile ventriküllere iletilir. Son olarak kas lifi çapı büyük olması sebebiyle uyarının en hızlı iletildiği purkinje liflerine aktarılır ve bu şekilde ventriküllerin her bölgesi uyarılmış olur. SA nodda ilk uyarı oluşturulduğu andan itibaren ikinci uyarının oluşumuna kadar geçen süreye bir kalp siklusu denir ve bu süre 0,6 – 1 sn aralığındadır. Ortalama 0,83 kabul edilmektedir.

2.2. Kalp Kasında Aksiyon Potansiyeli ve Eksitasyon-Kontraksiyon Eşleşmesi

Dinlenim membran potansiyeli -85 veya -90 milivolt olan bir kalp kası hücresinde aksiyon potansiyeli (AP) oluşumu iki çeşit hücre zarı kanalının açılmasına bağlıdır. Uyarı membrana geldiği anda hızlı Na^+ kanalları açılarak intraselüler ortama pozitif yüklü iyon girişi olur ve depolarizasyon meydana gelir. Membran potansiyeli aniden pozitif değere doğru yükselir ve +20 milivolt düzeyine geldiğinde voltaj bağımlı K^+ kanallarının açılıp hücre içinden ekstraselüler ortama çıkışı ile repolarizasyon başlar ve hücre pozitif yük kaybeder. Bu sırada T tübüleri aracılığıyla L tipi Ca^{+2} kanallarından hücreye Ca^{+2}

iyon girişi sonucu plato fazı görülür. Plato fazının oluşup AP süresinin diğ r uyarılabilir hücre tiplerine göre daha uzun sürmesi kalpte tetanik kasılmaları önler. L tipi Ca^{+2} kanallarının kapanması ile ekstraselüler ortama K^{+}  ıkışı devam eder ve repolarizasyon tamamlanır.

Uyarılan bir kalp kası hücresinde kontraktilitenin gerçekleşebilmesi için ekstraselüler Ca^{+2} en önemli faktördür.  skelet kasından farklı olarak sarkoplazmik retikulumda (SR'de) depolanan kalsiyumun kasılabilme için sarkoplazmaya salınımı hücre dışı Ca^{+2} miktarına bağlıdır. Çünkü kasılmada görev alan kalsiyumun çoğunluğu (yaklaşık %80'i) SR'de depolanmış vaziyettedir ancak yalnızca ekstraselüler ortamdan gelen Ca^{+2} ile sarkoplazmaya salınabilir. Membran depolarizasyonu oluştuğunda T tübülleri aracılığı ile L tipi Ca^{+2} kanallarından hücreye giren kalsiyum Ca^{+2} / kalmoduline bağımlı proteinkinaz II (CaMKII)'yi aktive eder. Bu da SR'de depolanan ve kasılma için asıl gerekli olan Ca^{+2} iyonları sarkoplazmaya salınmasını sağlar. Buna kalsiyumla uyarılmış kalsiyum salınımı denir. Sonrasında kalsiyum iyonları miyofibriller içine difüze olup aktin ve miyozinin birbiri üzerinde kaymasını sağlayarak kas kontraktilitenin gerçekleşmesine neden olur.

Kontraksiyonun gerçekleşmesi sonrası sarkoplazmadaki kalsiyum geldiği bölgelere farklı şekillerde geri gönderilir. Hücre içi kalsiyumdaki artış, SR membranında normalde defosforile halde bulunan fosfolambanı fosforile hale getirir. Bu da defosforile fosfolambanın SERCA 2a üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak SR'ye Ca^{+2} girişine olanak sağlar. Yani kas kontraktilitesi için asıl gerekli olan ve sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum tekrar SR'ye alınmış olur. Ekstraselüler ortamdan L tipi Ca^{+2} kanalları ile hücreye alınan Ca^{+2} iyonları ise membrandaki Na^{+} / Ca^{+2} değiştiricisinin etkinliği ile hücre dışına pompalanır. Bu mekanizma, sodyum hücre içine alınıp kalsiyumun hücre dışına gönderilmesi prensibi ile çalışır. Bu mekanizma ile intraselüler ortamda artan Na^{+} iyonları Na^{+} - K^{+} ATPaz pompasının aktivasyonu ile ekstraselüler ortama gönderilerek iyon dengesi sağlanmış olur.

3. KARDİYAK YOLLARI AKTİVE VE İNHİBE EDEN ESER ELEMENTLER

3.1. Manganez

Günlük alım düzeyi yetişkin erkekler için 2,3 mg, kadınlarda ise 1,8 mg'dır. Vücutta Mn^{+2} ile Mn^{+3} iyonik formlarında bulunan manganez mitokondriyal süperoksit dismutaz ($Mn - SOD$) başta olmak üzere arginaz, pirüvat dekarboksilaz gibi enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar ve çeşitli biyolojik mekanizmalarda hayati öneme sahiptir (12-39).

3.1.1. Manganezin Aksiyon Potansiyeli Üzerindeki Etkisi

Kardiyomiyositlere L-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile girebilen manganez, ventrikül miyokardının AP oluşumunda kalsiyuma benzer şekilde etki gösterir (40-41). Örneğin memeli sağ ventrikül papiller kaslarında düşük manganez konsantrasyonlarının (0,15 – 1 Mm) kalsiyumun sebep olduğu aksiyon potansiyelini inhibe ettiği halde, sodyum ve kalsiyum içermeyen ortamda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu kalsiyumdan bağımsız AP oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (42). Buna ek olarak ventrikül miyokardının aksiyon potansiyeli sırasında meydana gelen plato fazının oluşumundan sorumlu yavaş kalsiyum kanallarını da bloke ederek kalsiyumun intraselüler ortama girişini önler ve özellikle purkinje liflerinin Ca^{+2} kaynaklı membran aktivitesinde bozulmaya yol açar (43). Kalsiyumun hücreye girişini etkilediği gibi, hücre içi depolardan salınımını, depolara geri alımını ve hücre içi akışına da müdahale eder. Hücre membranında yavaş iyon kanallarını baskılayarak aksiyon potansiyeli süresinde uzamaya sebep olur, bu da EKG’de uzamış QT intervalı ile karakterizedir (44). Diğer yandan Ochi, kobayların Na^{+} ve Ca^{+2} iyonlarının olmadığı manganez içeren çözeltiye maruz bırakılan sağ ventriküler papiller kaslarındaki miyositlerinde manganezin yavaş iyon kanallarından geçerek daha yüksek eşik değere sahip aksiyon potansiyeli oluşturduğunu kaydetmiştir (45). Sonuçta manganezin Ca^{+2} gibi davranarak aksiyon potansiyeli oluşturulması adına hücreye girebildiğini ancak aşılması daha zor ve uzun süren bir aksiyon potansiyeli oluşumuna sebep olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu da Mn^{+2} ’nin EKG’de uzamış QT aralığına sebep olduğunu gösteren çalışma sonuçları ile tutarlıdır (44).

3.1.2. Manganez Toksikasyonunun Otoritmisite ve Kontraktilite ile İlişkisi

Manganez yüksek düzey maruziyete veya diyetle fazla alıma bağlı olarak gelişebilen toksik etkiye sahiptir (46-47). L – tipi kalsiyum kanallarını Ca^{+2} geçişi için bloke ederek kontraktıl disfonksiyona yol açar (48). Kalsiyum kanalı üzerindeki bu baskılayıcı etkisinden dolayı Ca^{+2} kanal blokeri olarak da adlandırılır ve bu iyonla karşı rekabetçi bir inhibitördür (45-49). Transmembran boyunca kalsiyum iyon akışında azalmaya sebep olur, depolarizasyona bağlı Ca^{+2} iyonlarının hücreye girişini önler ve eksitasyon – kontraksiyon eşleşmesini bozarak kontraktilitede inhibisyona yol açar (50). Sağlıklı izole sıçan kalpleri üzerinde manganez etkisinin incelendiği bir çalışmada 5 dakikalık 30 μM $MnCl_2$ infüzyonunun ani kontraktıl disfonksiyona, 300 μM ve üzeri $MnCl_2$ maruziyetinin ise negatif kronotropik etkiye sebep olduğu görülmüştür. 1000 – 3000 μM aralığındaki yüksek düzey $MnCl_2$ maruziyetinin ise negatif kronotropiden sorumlu uyarı iletimindeki bozulmalar yoluyla kardiyak aritmileri

indüklediği ortaya konmuş, $MnCl_2$ 'nin ortamdan uzaklaştırılmasıyla manganezin sebep olduğu tüm bu toksik etkiler ortadan kaldırılmıştır (46). Bu da yüksek düzey manganezin hücrede, intraselüler iyon akışında ve hücrenin işleyiş mekanizmasında yol açtığı toksisitenin geri döndürülebilir olduğunu göstermektedir. Diğer bir yandan $MnCl_2$ 'nin atriyoventriküler nodda (AV) neden olduğu blok ile kardiyak uyarı ve ileti sisteminde depresan etkiye sebep olduğu belirtilmiştir (51). Chiba ve ark. tarafından yapılan çalışmada AV nodda norepinefrin ile oluşturulmuş taşikardiyal uyarıların >10 mg $MnCl_2$ ile inhibe edildiği ve bunun da uyarı iletiminin baskılanması yoluyla negatif dromotropik etkiye yol açtığı kaydedilmiştir (52).

Manganezin kardiyomiyositler başta olmak üzere uyarılabilir hücrelerde kalsiyum akışı üzerindeki bilinen inhibe edici etkisinden kaynaklı gözlenen negatif inotropik etkiye rağmen, bazı konsantrasyonlarının izole papiller kaslarda pozitif inotropik etkiye sebep olduğu da ortaya konmuştur. 2 mM düzeyindeki Mn^{+2} iyonuna maruz bırakılan sağ ventriküler papiller kaslarda önce negatif inotropik etki oluştuktan sonra miyokardiyal kontraktil gücün zamanla giderek arttığı görülmüş olup, bunun manganezin etkisiyle uzamış kontraktil süresine bağlı olarak sarkoplazmik retikulumda çok daha fazla Ca^{+2} iyonunun birikiminden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (48).

Kısaca manganez toksik düzeyleri dahil olmak üzere çeşitli konsantrasyonlarda membranda kalsiyum akışını önleyerek aksiyon potansiyeli oluşumunu engeller veya AP süresinin uzamasına neden olarak elektrofizyolojik olaylarda bozulmaya yol açar. Kardiyak kontraktil fonksiyonda ve mitokondriyal hücresel solunum gibi metabolik olaylarda baskılanmaya sebep olur. Tüm bunlar manganezin kardiyomiyositler üzerindeki inhibe edici etkisinden kaynaklanmaktadır.

3.2. Kadmiyum

İnsan vücudu için son derece zararlı olan kadmiyum çevresel kirleticilerden biridir ve ağır toksik metaller arasındadır. DiyetSEL faktörler ve sigara dumanı maruziyeti yoluyla vücuda girerek sisteinden zengin bir protein olan metallothioneine bağlanır. Çoğunlukla böbrek ve karaciğerde birikir; toksisitesi renal tübüler disfonksiyon ve çeşitli solunum sistemi hastalıkları dâhil inme, kalp yetmezliği ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (53-54). Kalpte yükselmiş serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu ile atım hacminde artmaya yol açar(55). Ayrıca endoplazmik retikulum homeostazını bozarak polipeptitlerin katlanıp biyolojik olarak işlevsel hale geldiği fizyolojik sürecin yıkımı olarak tanımlanan ve kardiyovasküler mortalite riskini arttıran endoplazmik retikulum stresine neden olur(56-57). Özellikle vasküler düz kas

hücreleri ve kardiyak hücrelerin membranlarında genellikle kalsiyum kanallarını bloke ederek kalsiyum akışını engeller. Kardiyomiyositlerde metabolik işleyişi bozar, membrana bağlı iyon taşınımından sorumlu enzimlerin inhibisyonuna sebep olarak kardiyak fonksiyonda olumsuz değişimlere yol açar(58). L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder, $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{+2}$ değişim mekanizmasında inhibisyona sebep olur ve plazma membranı Ca^{+2} pompasının çalışmasını engelleyerek kardiyak iletim sistemini bozduğunu gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiştir(59).

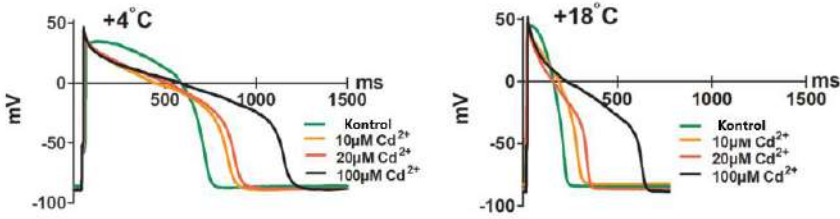
3.2.1. Kadmiyumun Kardiyomiyositlerdeki Kalsiyum Homeostazındaki Rolü

Kadmiyum kardiyomiyositlere membrandaki voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla, kalsiyum ile yarışmalı bir şekilde girer ve bu kanallardan kalsiyum taşınmasını baskılar(53). Aynı zamanda membrandaki sülfidril gruplarına bağlanarak intrasellüler ortama kalsiyum girişini engeller(60). Böylece miyokardiyal kontraktilete ve hücre içi homeostazda önemli olan kalsiyumun hücre zarı boyunca taşınımını ve hücreye girişini engellemiş olur. Bu sebeple kadmiyum voltaj kapılı L-tipi kalsiyum kanal antagonisti olarak kabul edilir. Ayrıca intrasellüler kalsiyum homeostazını bozarak kardiyak kontraktilete disfonksiyona sebep olur(61). Düşük pH'da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumla uyarılmış kalsiyum salınımını inhibe ettiği belirtilmiştir(62). Kardiyomiyositlerin kadmiyuma karşı olan aşırı duyarlılığı membrandaki kalsiyum kanallarının fazlalığı ile ilişkilendirilir(53). Diğer bir yandan kadmiyumun Ca^{+2} pompalarına kalsiyumdan çok daha yüksek bir afinitesi vardır. Özellikle kalsiyum konsantrasyonunun düzenleyicisi kalmodulin ve $\text{Ca} - \text{ATPase}$ kadmiyumun birincil hedeflerinden biridir(63-64). $\text{Ca} - \text{ATPase}$ ve kalmodulin üzerindeki kalsiyum taşıma bölgelerine kadmiyum bağlanarak kalsiyum taşınmasını indirekt bir şekilde inhibe eder. Buna bağlı olarak plazmadaki azalmış kalsiyum seviyesi kadmiyum toksisitesinin bir sonucu olarak kabul görür(63). Kadmiyumun kanallar üzerindeki bu inhibitör etkisi sonucu azalmış kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak, kalp dokusunun ve vasküler düz kasların kontraktilete fonksiyonunda azalma gözlenir(65).

3.2.2. Aksiyon Potansiyeli ve Eksitasyon – Kontraksiyon Eşleşmesinde Kadmiyum

Kadmiyum kardiyak iletim sisteminde ciddi bozulmalara yol açarak kardiyomiyositlerin uyarılabilirliğinde inhibisyona sebep olur. Özellikle sinoatriyal nodun elektriksel aktivitesinin baskılanmasına, AV nod ile his demetleri ve purkinje liflerindeki eksitabilitede azalmaya yol açar(66). His

demetleri ve Purkinje lifleri üzerinde hücre membranına bağlanarak depresan etkiler ortaya çıkarır(67). Kontraktilitede baskılayıcı özellik gösterir, aynı zamanda AV nodu bloke etmesi sebebiyle EKG’de uzamış PR intervalı ile koreledir(66-68). Ek olarak mikromolar düzeydeki kadmiyum konsantrasyonu aksiyon potansiyeli süresini doza bağlı olarak uzatır, K^+ kanallarını inhibe ederek repolarizasyonu geciktirir, relaksasyon süresinin uzamasına neden olur. Ayrıca L- tipi Ca^{+2} kanal inaktivasyonu ile düşük intraselüler kalsiyum düzeyine bağlı olarak kontraktıl güçte azalmaya yol açar, kardiyak aritmileri indükler ve bradikardi ile sonuçlanan kalp hızının depresyonuna sebep olur (1).



Resim 2. Kadmiyumun farklı sıcaklık ve farklı mikromolar düzeylerde Gökkuşuğu Alabalığı kalbinin ventriküler aksiyon potansiyeli üzerindeki etkisi(1).

Yapılan bir çalışmada kalsiyum olmayan ortamda fenilefrine verilen kontraktıl yanıtın kadmiyum klorür ($CdCl_2$) ile inhibe edildiği, kalsiyum içermeyen ortamda sodyum florür (NaF) ile gerçekleşen kasılmanın da $CdCl_2$ ile azaldığı, ortamda kalsiyum ve kalsiyum kanal antagonistlerinden nifedipin veya verapamil varlığında ise fenilefrin ile oluşturulmuş kontraksiyonun yine $CdCl_2$ ile inhibe edildiği kaydedilmiştir(65). Bu da kadmiyumun kontraktilite üzerindeki baskılayıcı etkisinin ilginç bir şekilde yalnızca ekstraselüler kalsiyuma bağlı olmadığı anlamına gelebilir.

Toda ve ark. tavşanların izole aort, ventrikül ve sol atriyumlarında kadmiyumun çift değerlikli katyonların derişimlerine olan etkisini gözlemlemeyi amaçladıkları çalışmada kadmiyumun kalsiyum alımını azalttığını, bu şekilde hücrel kalsiyum derişimini düşürdüğünü, atriyal kontraksiyonda inhibisyona neden olduğunu ancak ortama verilen sisteyin dokudaki Cd^{+2} birikimini ve sebep olduğu etkileri kısmen inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır(60). Sisteyin bu etkisinin ise muhtemelen membrandaki bağlanma bölgesinden kadmiyumu uzaklaştırmasıyla oluştuğu belirtilmiştir.

Kadmiyumun sebep olduğu muhtemel hipertansiyon mekanizmasının incelendiği bir çalışmada ise ratların izole edilmiş aortlarında düşük düzey

kadmiyum maruziyetinin vasküler kontraksiyona, yüksek düzey maruziyetinin ise relaksasyona sebep olduğu sonucuna ulaşılmış ve kadmiyumun bu ikili etkisinin doza bağımlı olarak oluşabileceği belirtilmiştir (69).

Kadmiyumun, bulunduğu hücresel ortamın farklı pH değerliğine sahip olması ya da Cd^{+2} 'nin çeşitli dozlarda ortama verilmesi gibi durumlar dahil olmak üzere farklı koşullarda bile aynı şekilde aktivite göstererek kardiyomiyositlerde toksik etkiye sebep olduğu, kardiyak hücrelerde sinyal iletim sistemini ve hücre içi iyon dengesini bozarak uyarılabilirliği engellediği ve böylece miyokardiyal kontraksiyonu baskıladığı açıktır.

3.3. Selenyum

Selenyum, glutatyon peroksidaz gibi antioksidatif enzimlerin yapısına katılarak hücreleri oksidatif hasara karşı korumada rol oynamanın yanı sıra kardiyovasküler sistem sağlığının korunması için de önemli bir eser elementtir (70-71). Vücuttaki çeşitli etkileri belirli alım düzeyine ve kandaki miktarına bağlıdır (36).

Yaş	Günlük Yeterli Alım (μg)
7–11 ay	15
1–3 yıl	15
4–6 yıl	20
7–10 yıl	35
11–14 yıl	55
15–17 yıl	70
> = 18 yıl	70
Gebelik	70
Laktasyon	85

Tablo 1. Selenyumun yaş, gebelik ve laktasyona bağlı günlük yeterli alım düzeyi (36).

Yaş	Serum selenyum referans değeri	[ng/mL]
0–2 ay	45–90	
3–6 ay	50–120	
7–9 ay	60–120	
10–12 ay	70–130	
>1 yıl	70–150	

Tablo 2. Yaşa göre serum selenyum referans değerleri (36).

Kalp üzerindeki etkisini yapısına katıldığı enzimlerle antioksidatif özelliği sayesinde eksitasyon – kontraksiyon mekanizmasında rolü olan protein

tiyollerinin yapısını koruyarak gösterdiği varsayılmaktadır(72). Selenyum ayrıca kalpte elektriksel aktivitenin düzenlenmesini de sağlar. Eksikliğinde suplemantasyon olarak alınan sodyum selenitin, diyabetik sıçan kardiyomiyositlerinde azalmış K^+ iyon akımını arttırabildiği, bozulmuş K^+ iyon akımı sebebiyle oluşan uzamış aksiyon potansiyeli süresini ise azaltabildiği kaydedilmiştir(2). Dolayısıyla diyabet gibi çeşitli patolojik durumların sebep olduğu kalbin elektriksel ve mekanik aktivitesindeki bozulmanın, selenyum mevcudiyeti ile iyon kanalı proteinlerinin oksidasyonunun tersine çevrilmesi aracılığıyla engellenebileceği ortaya konmuştur.

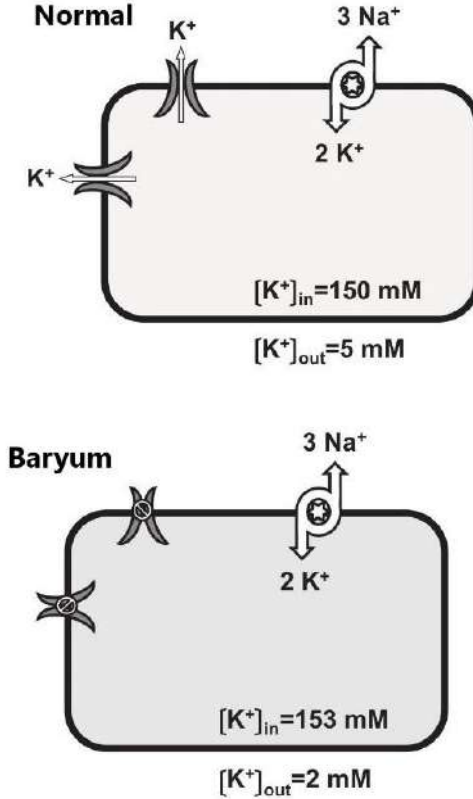
Selenyumun en üst düzeylerinin kardiyak mekanizmalardaki koruyucu ve regülatuar etkilerinin aksine, düşük düzey konsantrasyonları miyokardiyal kontraktilitede azalma gibi çeşitli kardiyak mekanizmaların işleyişinde değişikliğe ve bozulmalara yol açar. Örneğin düşük düzey selenyum içeren diyetle beslenmenin, nitrik oksit sentezinde artmaya bağlı olarak β – adrenoreseptör aktivasyonundaki inhibisyon sonucu kardiyak kontraktıl frekansında azalmaya sebep olduğu görülmüştür (73).

Selenyumun inorganik bir formu olan selenit, 1 μ M gibi düşük konsantrasyonlarda glutatyon peroksit aracılığı ile koruyucu etki gösterse de, yüksek konsantrasyonları toksiktir. Ratların kalbine >10 mM düzeyindeki selenit uygulamasının kalsiyum akışını ve intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunu değiştirdiği, kontraktıl proteinler üzerinde geçici bir pozitif inotropik etkiye sebep olarak bunun ventriküler kardiyak kontraktıl gücünü önce arttırıp ardından azalttığı, dolayısıyla miyokardiyal kontraktilite fonksiyonunu değiştirdiği kaydedilmiştir(Turan et al., 1996).

3.4. Baryum

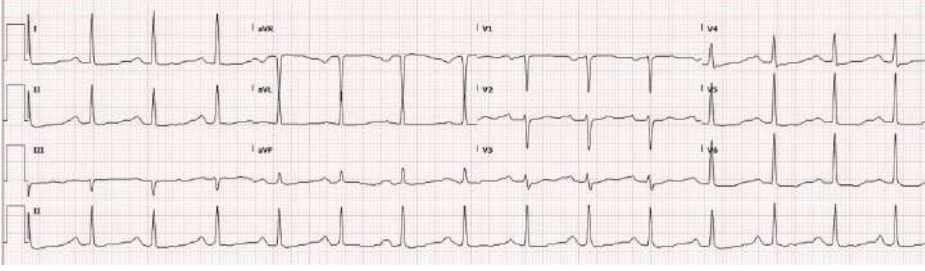
Genellikle inhalasyon, yiyecek – içeceklerle ve deri maruziyeti ile vücuda alınan baryum özellikle kardiyovasküler sistem için toksik olan bir eser elementtir. Baryum nitrat, klorür ve hidroksit gibi baryumun çeşitli türevlerinin toksik etkisi, suda çözünürlüğü oldukça düşük olan ve bu sebeple radyolojik görüntülemelerde kullanılan solüsyonların kontrast maddelerinden birini oluşturan baryum sülfata ($BaSO_4$) göre çok daha yüksek düzeydedir(74).Baryum intraselüler potasyum akışını değiştirir ve $Na^+ - K^+$ ATPaz pompasının aktivitesini bozmadan uyarılabilir hücre membranlarındaki K^+ kanallarını rekabetçi olmayan bir inhibitör olarak bloke edip, hücre içi potasyum artışına yol açar; kandaki değeri 0,0025 mEq/L gibi düşük düzeylerdeyken bile serum potasyum konsantrasyonunu düşürerek şiddetli hipokalemiye (<3,5 mEq/L) sebep olur ve kardiyak aritmi ile karakterizedir(75-79). K^+ kanal blokajı ve bundan dolayı potasyum akışındaki bozulma ile meydana gelen aksiyon

potansiyeli süresindeki uzama, EKG’de papiller kasların uzamış repolarizasyon dalgası olarak tanımlanan U dalgasının görülmesine yol açar(79-80).



Şekil 2. Baryumun potasyum kanalları üzerindeki bloke edici etkisi(79).

Baryumun suda kolayca çözünebilir bir formu olan ve endüstride havai fişek yapımında kullanılan baryum nitratın akut toksikasyonu hipokalemi (2,1 mmol/L) ve EKG anomalilikleri ile ilişkilendirilmiştir(78).Çözünürlüğü düşük olduğundan toksik etki göstermeyeceği düşünülen baryum sülfatın yüksek düzey oral alımına bağlı gelişen akut toksisitede ise birinci derece AV blok, PR intervalinde uzama, ST segment depresyonu ve T dalgası inversiyonu ile korelasyon gösterir (81-82).



Resim 3. Akut baryum toksisitesine bağlı hipokalemi gelişen hasta EKG'si(82).

Baryum toksikasyonunun sebep olduğu, EKG bozuklukları ve kardiyak aritmiler ile karakterize olan hipokaleminin, intravenöz potasyum infüzyonu ile normale döndüğü ve yol açtığı tüm belirtileri ortadan kaldırdığını belirten çalışmalar vardır(78-81). Ancak Bahlmann ve ark. yayınladıkları vaka raporunda aksi bir durum göstermiştir. Raporda potasyum infüzyonunun, baryum intoksikasyonu sonucu gelişen hipokalemi ve diğer klinik belirtilerde herhangi bir düzelmeye sebep olmadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla diyetle fazla alım, inhalasyon veya deri maruziyeti ile kardiyak sistemde birçok olumsuz klinik sonuca yol açan baryum iyonu ve türevlerinin sebep olduğu patolojik etkilerin ortadan kaldırılması konusunda tam bir fikir birliği olmadığı, ancak birçok vakada toksikasyon sonucu dolaylı yoldan ortaya çıkan hipokaleminin iyileştirilebilmesinin primer hedef olduğu söylenebilir.

3.5. Kurşun

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre çocuklarda kanda 5 µg/dl, yetişkinlerde ise 10 µg/dl ve daha düşük düzeyde bulunması gereken bir elementtir. Kurşun metalinin inhalasyonu ve yutma ile maruziyetine bağlı gelişen toksisitesi nörolojik, hematolojik ve renal mekanizmaların olumsuz etkilenmesinin yanı sıra çocuklarda mental retardasyona ve düşük IQ değerine sebep olurken, büyüme ve gelişme ile ilgili süreçleri de olumsuz etkiler (4). Çok az bir kısmı kanda eritrositlere bağlanmakla birlikte çoğunluğu kemiklerde birikir ve kalsiyumu inhibe ederek Ca^{+2} iyonunun görev aldığı mekanizmaları bozar(83). Enzimlerin aktivitesini değiştirir, enzimatik süreçlerin inhibisyonu ile hücrelerin metabolik süreçlerinde ve gen ekspresyonunda bozulmaya yol açar(84).Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimini stimüle ederek oksidatif stres oluşumuna ve hücre membran lipidlerinin oksidasyonuna sebep olur(83-84).Kardiyovasküler sistemde ise çeşitli konsantrasyonlardaki kurşun birikiminin yükselmiş kan basıncı, nitrik oksit (NO) etkinliğinde azalma ve vazokonstriktör bir madde olan endotelin salınımındaki artışa bağlı hipertansiyon

oluşumu, periferik direnç artışı, kardiyak output ve kalp hızında azalma ile korele olduğu, kardiyak anomaliliklere yol açtığı ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (85-88).

Kurşun kardiyomiyositlerde kalsiyum iyon kanallarına bağlanır, bu kanalların aktivitesini azaltıp inaktivitesini arttırır, Ca^{+2} iyon akışını değiştirerek intraselüler Ca^{+2} homeostazisini bozar. Bir kalsiyum kanalı olan L tipi Cav1.2 'yi bloke ederek kalsiyum ile uyarılmış kalsiyum salınımı mekanizmasını inhibe eder ve azalmış kontraktileteye sebep olur(89).Kurşunun sağ ventrikül miyokardında konsantrasyona bağlı etkisinin incelendiği bir çalışmada 30 μM Pb^{+2} kalsiyum kanal blokajı ile negatif inotropik etkiye sebep olmuştur. Aynı çalışmada ekstraselüler kalsiyum miktarında artmaya bağlı oluşan yükselmiş kontraktıl güç ve normal düzey miyozin ATPaz aktivitesi 100 μM Pb^{+2} maruziyeti ile azalmıştır(90).

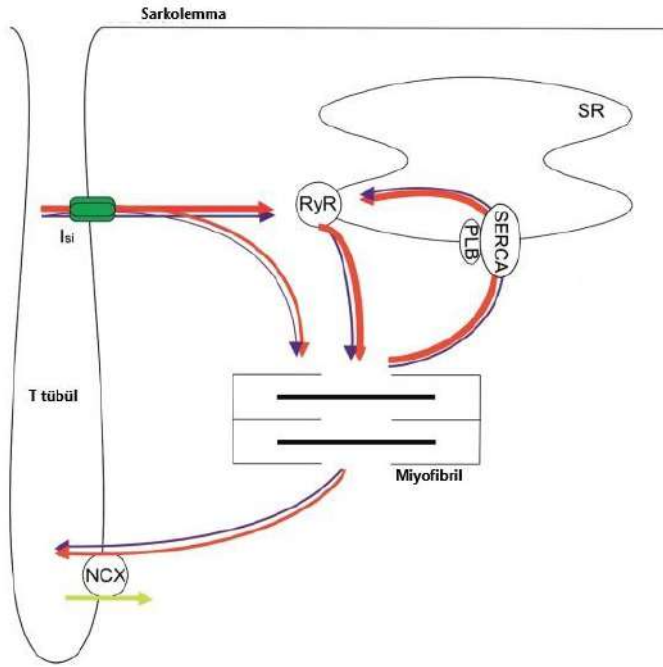
Ancak kurşunun kardiyak hücrelerde $\text{Na}^{+} / \text{K}^{+}$ ATPaz aktivitesini yükselttiğini, hücrenin Ca^{+2} iyon geçirgenliğini ve L tipi kanalları aracılığıyla hücreye kalsiyum girişinin artmasına sebep olduğunu belirten farklı çalışmalar da mevcuttur(91). Fioresi ve ark. SERCA 2a ekspresyonunu azaltarak kontraktilete için gerekli olan kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda depolanmasını engellediğini ve buna bağlı olarak yüksek kalsiyum transportuna rağmen inotropide bir artışa neden olmadığını ortaya koymuştur (92). Bunun aksineOluranti ve ark.ise kurşunun kadmiyum ile olan kombinasyonunun kardiyak oksidatif stresi arttırma yolu ile $\text{Na}^{+} / \text{K}^{+}$ ATPaz ve Ca^{+2} ATPaz aktivitelerini inhibe ederek hücrel iyon dengesi ve miyokardiyal kontraktıl fonksiyon dahil birçok kardiyak mekanizmada bozulmaya sebep olduğunu belirtmiştir (91).

Her ne kadar aksini belirten çalışmalar bulunsa da, düşük düzey kurşun maruziyetinin bile kardiyak hücrelerde Ca^{+2} iyon akışını azaltma temelli bir dishomeostazise sebep olduğu ve bunun da kalsiyumun kardiyomiyositlerde yer aldığı mekanizmalarda olumsuz değişimlere yol açarak çeşitli kalp hastalıklarına neden olduğu açıktır.

3.6. Stronsiyum

Çoğunluğu kemik dokuda, bir kısmı ise (%20-40) kanda plazma proteinlerine bağlı halde bulunan, son yıllarda osteoporoz ve metastatik kemik kanserlerinin tedavisinde kullanılan stronsiyum (Sr^{+2}), kalsiyum iyonu ile benzer kimyasal yapıya sahiptir ve birçok metabolik süreçte tamamen aynı olmasa da Ca^{+2} iyonuna yakın roller üstlenir(93). Örneğin tıpkı kalsiyum gibi hücre içi ikincil habercilerle etkileşime girer(94). Kardiyomiyositlerde intraselüler ortama L-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile girer ve eksitasyon – kontraksiyon eşleşmesindeki

olaylarda kalsiyumun yerini alabilir. Yüksek miktarı miyokardın aksiyon potansiyeli eşik değerini azaltır (50). Yavaş içe akım kanallarının inaktivasyonunda gecikmeye sebep olur, bu da aksiyon potansiyeli süresinde uzamaya ile sonuçlanır(95).Kalsiyumu sitoplazmadan sarkoplazmik retikulumu (SR) pompalayan SERCA, stronsiyumu kalsiyuma göre 25 kat daha düşük bir afinite ile bağlayarak SR'a gönderir. Bu da stronsiyumun sitoplazmadan SR'a geçişinin kalsiyuma oranla çok daha uzun bir zamanda gerçekleşmesine sebep olur. Diğer bir yandan tıpkı kalsiyum gibi ryanodin tip 2 (RyR2) reseptörünü aktive ederek SR'dan sitoplazmaya salınır, ancak bu Ca^{+2} iyonuna oranla 10 kat daha az miktarda gerçekleşir. Aynı zamanda intraselüler ortama kalsiyum girişi ile SR'de depolanmış stronsiyumun yalnızca %20'lik bir kısmı sitoplazmaya salınır, kalsiyumda ise bu oran çok daha yüksektir(96).Bundan dolayı kalsiyumla uyarılmış kalsiyum salınımı gibi L-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile hücreye giren stronsiyumun da stronsiyumla uyarılmış stronsiyum salınımına sebep olabileceğini belirten çalışmalar olduğu ortaya konmuştur(95).



Şekil 3. Kalp kasında kalsiyum ve stronsiyum akışı. Kırmızı ok kalsiyum iyonunun, mavi ok stronsiyum iyon akışını belirtmektedir(95).

Miyokardiyal kontraktilitede ise yine kalsiyum benzeri etki gösterir ancak daha düşük bir afinite ile troponin C'ye bağlanır ve bu da tıpkı aksiyon

potansiyelindeki gibi kontraksiyon süresinin uzamasına neden olur. Stronsiyumun kardiyomiyositlerdeki tüm bu işlevleri, bu iyonun Ca^{+2} ile aynı olmasa bile oldukça benzer etkilere sahip olduğunu, eksitasyon – kontraksiyon mekanizmalarında kalsiyum gibi davrandığını ortaya koymaktadır.

3.7. Cıva

Doğada elemental, organik ve inorganik olmak üzere 3 formu bulunan cıva insan vücudu için en toksik metallerden biridir. İnorganik cıva (Hg^{+2}), sudaki mikroorganizmalar tarafından metillenerek oldukça zararlı olan ve diğer cıva formlarına göre daha hızlı absorbe edilen metilcıvaya (MeHg) dönüşür. Balık ve diğer su ürünlerinin fazla tüketimine bağlı olarak %90'ı eritrositlerde olmak üzere vücutta birikir. MeHg plasenta, kan-beyin bariyeri ve kan-serebrospinal sıvı bariyerini geçerek fetüs ve beyin dokusunda kümelenir, nörolojik ve immünolojik mekanizmalar ile üreme ve özellikle kardiyovasküler sistemde hasarlanmaya yol açar(97-99). Mesleki ortamdan ve diyetel faktörler (balık ve deniz ürünleri) yoluyla kronik cıva maruziyeti olan 34 000'den fazla kişinin dahil edildiği toplam 14 çalışmanın meta analizinde uzun süreli cıva maruziyetinin artmış iskemik kalp hastalığı (İKH) riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur(100). 100 gün boyunca 100 $\mu\text{g/kg/gün}$ metilcıva klorür verilen ratlarda kaydedilen artmış sistolik kan basıncı ve azalmış NO seviyeleri cıva maruziyetinin sebep olabileceği hipertansiyonun olası bir mekanizması olarak açıklanmıştır (101).

3.7.1. Metilcıvanın Kalp Hızı Değişkenliği Üzerindeki Etkisi

Metilcıvanın fetal maruziyeti, otonom sinir sisteminin hasarlanması temelli olan nörotoksik etkisi vasıtasıyla sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölümden oluşan, otonom sinir sisteminin kalpteki dengeleyici mekanizmasını tanımlayan ve sinüs ritimdeki sıklık değişimlere karşılık gelen kalp hızı değişkenliğinin azalmasına sebep olur(102-103). Kardiyak otonomik fonksiyonun belirteci olan kalp hızı değişkenliği ölçümünde HF parasempatik aktivitenin, LF sempatik aktivitenin, LF/HF ise parasempatik aktivitede bir azalma olmaksızın sempatik aktivitenin ölçüsünü ifade etmektedir(104). Cıva maruziyeti sonucu sempatik aktivitenin (LF) artması veya parasempatik aktivitenin azalmasına (HF) bağlı olarak kalp hızı değişkenliği azalır. Özellikle prenatal ve erken çocukluk çağındakilerin bundan daha fazla etkilendiği belirtilmiştir(105). Diğer bir yandan cıvanın MeHg formunun LF/HF oranını arttırmasıyla ve kardiyak otonomik aktivitenin parasempatik disfonksiyonuna bağlı kalp hızı değişkenliğinin inhibisyonuna yol açtığı ve sempatovagal dengesizliğe sebep olarak çeşitli kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği ortaya konmuştur (106-107).

3.7.2. Eksitasyon - Kontraksiyon Eşleşmesinde Cıva Toksisitesi

En toksik inorganik cıva bileşiği olan cıva klorür (HgCl_2) ise farklı bir mekanizma ile kardiyak sistemi etkileyebilmektedir. HgCl_2 kardiyomiyositlerde Na^+ , K^+ ATPaz aktivitesini azaltır, miyozin ATPaz inhibisyonuna yol açar ve Na^+ / Ca^{+2} değiştiricisinin baskılanmasına neden olur(108). Bu duruma örnek olarak, cıvanın kontraktıl proteinlerin fonksiyonunda muhtemel miyozin ATPaz aktivitesindeki azalma kaynaklı depresyona neden olduğu ve böylece sol ventrikül kontraktilitesini inhibe ettiği belirtilmiştir(108-109). İlginç bir şekilde, kalp kasının 5 nM düzeyindeki HgCl_2 'ye 2 haftalık maruziyeti, Na^+ - K^+ ATPaz aktivitesinde azalmaya sebep olması ile hücre içi Na^+ miktarında artış meydana gelir. Bu durum, Na^+ / Ca^{+2} değiştiricisinin aktivitesini azaltır ve bu da intraselüler Ca^{+2} düzeyinde yükselmeye yol açması kaynaklı kontraktıl gücünde artışa sebep olur. Ancak, daha yüksek düzeydeki maruziyetlerde Na^+ - K^+ ATPaz aktivitesindeki azalmaya ek olarak sarkoplazmik retikulum ATPaz aktivitesinin inhibisyonu ile beraber hücre içinde aşırı kalsiyum birikimi sonucu kontraktilitede depresyona neden olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu iki farklı sonucun cıvanın kardiyomiyositlerde doza bağlı bifazik etki gösteriyor olabileceğinden kaynaklandığını ileri sürülmüştür (109). Furieri ve ark. 30 gün boyunca düşük doz HgCl_2 'ye maruz bırakılan ratların kardiyomiyositlerinde diğer çalışma sonuçları ile paralel olarak Na^+ - K^+ ATPaz aktivitesinde azalma kaynaklı intraselüler sodyum miktarında artış, fosforile fosfolambanın aktive ederek kalsiyuma afinitesini arttırdığı SERCA 2'nin ekspresyonunda azalma, bunların tersine miyozin ATPaz aktivitesinde artış olduğunu ortaya koymuşlardır(110). SERCA 2 ekspresyonundaki azalmanın sarkoplazmik retikulum tarafından Ca^{+2} alımını inhibe ederek kontraktilite için asıl gerekli olan Ca^{+2} salınımının yetersiz kalmasına sebep olduğunu, aynı zamanda intraselüler sodyum düzeyindeki artışın meydana getirdiği Na^+ / Ca^{+2} değiştiricisinin aktivitesindeki bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yine, aynı şekilde aşırı hücre içi kalsiyum birikimi kaynaklı SR'den salınan ve kontraktilite için kilit rol oynayan Ca^{+2} iyon miktarındaki düşüşe bağlı negatif inotropik etkiye yol açtığı kaydedilmiştir.

Tam mekanizması bilinmemekle birlikte selenyum ve E vitamini alımının cıvanın tüm bu toksik etkilerine karşı koruduğunu ve yüksek lif içeriği ile beslenen farelerde ise cıvanın vücuttan atımının daha hızlı olduğunu ortaya koyan çalışmalar olduğu belirtilmiştir(111). Bundan dolayı daha çok diyetel faktörler vasıtasıyla maruz kalınan cıvanın sebep olabileceği kardiyovasküler sistemde ve vücudun diğer bölgelerindeki çeşitli patolojilerin önlenmesinde diyet içeriğine dikkat edilmesi önleyici bir yaklaşım olabilir.

3.8. Brom

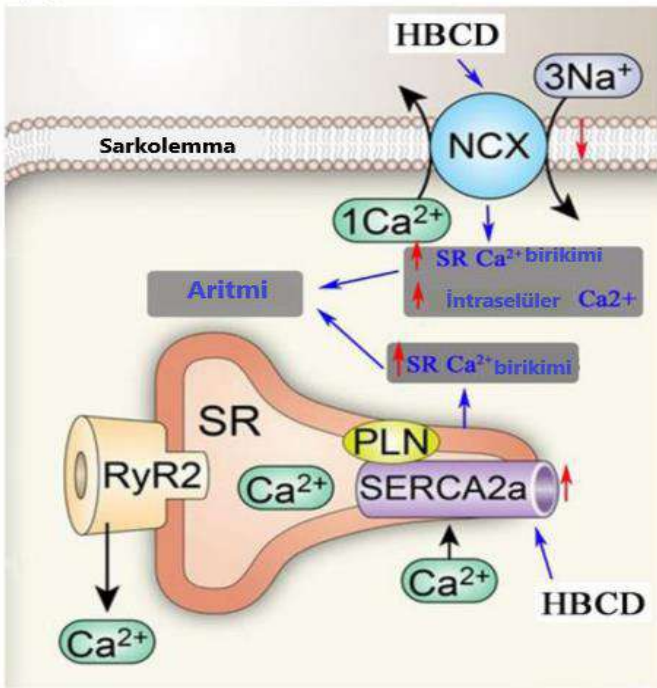
Aktif halojen olarak değerlendirilen brom (Br) özellikle endüstriyel alandaki kullanımı sebebiyle vücudun inhalasyon yoluyla maruz kaldığı oldukça toksik bir eser elementtir. Dokularda su ile reaksiyona girerek farklı formlara dönüşür ve mukozadan reaktif oksijen türleri salınımını indükleyerek doku hasarına yol açar(112). Artmış oksidatif ve metabolik stresin yanı sıra adrenal ve noradrenalin gibi katekolaminlerde yükselme ile davranışsal değişikliklerle kendini gösteren beyin hasarına, şiddetli göz ve boğaz iritasyonlarına ve artmış respiratuvar disfonksiyon gibi pulmoner patolojilere sebep olur(113). Kalpte ise sinüs taşikardi, kardiyak aritmi ve uzun dönemde miyokardiyal hasarlanmaya yol açtığı belirtilmiştir(112).

Konsantrasyon (ppm)	Etki
1	İritasyon
10	Şiddetli İritasyon
40-60	Tehlikeli
1000	Ölümcül

Tablo 3. Akut brom maruziyeti ile doza bağlı olası respiratuvar belirtiler (114).

Endüstride elektronik parçaların izolasyonunda ve yaygın olarak alev geciktirici olarak kullanılan Hekzabromosiklododekan (HBCD), maruz kalan kişiler için yapısındaki brom nedeniyle bromun kalp dokusunda sebep olabileceği toksik etkilere sahiptir. Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada HBCD'nin farklı konsantrasyonlarına (0-200 nm) maruz bırakılan kardiyomiyositlerde doza bağlı olarak SERCA 2a protein ekspresyonunun ve SR'daki Ca^{+2} miktarının arttığı, Na^{+} / Ca^{+2} değiştiricisinin (NCX) inhibe edildiği, sitoplazmadaki Ca^{+2} düzeyinin azaldığı, ryanodin tip 2 ekspresyonunda ise herhangi bir değişim olmadığı ve tüm bunlardan kaynaklı hücrel kalsiyum düzeyinde bir dengesizliğe neden olduğu kaydedilmiştir(115). Ayrıca ekstraselüler matrikste kollajen birikimine bağlı muhtemel miyokardiyal fibrözis oluşumu ile kardiyak hipertrofiye ve kalsiyum dishomeostazı vasıtasıyla aritmiye yol açtığı ortaya konmuştur. Sarkoplazmik retikulumda kalsiyum birikimindeki artışın sitoplazmaya spontan Ca^{+2} salınımlarını indükleyebileceğini ve bu yolla miyokardiyal aritmiye sebep olduğunu belirten başka çalışma sonuçları göz önünde bulundurulursa bu

çalışmadaki HBCD'nin kalsiyum homeostazının bozulmasından kaynaklı ortaya çıkan aritmilere aynı mekanizma ile neden olabileceği söylenebilir (116).



Şekil 4. HBCD'nin intraselüler kalsiyum iyon değişimindeki etkisi(115).

Masjoan Juncos ve ark.ise Br₂ maruziyeti kaynaklı toksisitenin sebep olduğu kalsiyum dishomeostazının kardiyak hipertrofi ve miyokardiyal hasara yol açtığı ancak bunun önceki çalışmada belirtilenin aksine, Br₂'nin SERCA 2'yi aktive eden fosfolambanın fosforillenmesini önleyerek SERCA 2'nin etkinliğini inhibe ettiğini, böylece kalsiyumun sarkoplazmik retikulumu alınmasının önüne geçerek sitoplazmada aşırı Ca²⁺ birikimine yol açtığını, bunun da aşırı sitozolik kalsiyum birikimine neden olduğunu ortaya koymuşlardır(117). Her iki çalışmada elde edilen benzer sonuçlara rağmen, ortaya çıkış mekanizmalarının birbirine tamamen zıt olması çalışmalarda bromun farklı formlarının kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Yine de mevcut sonuçlara bakıldığında bromun kardiyomiyositlerdeki kalsiyum homeostazında ciddi bozulmaya yol açarak miyokardiyal dokuya zarar verdiği ve bu yolla çeşitli kardiyak patolojilere sebep olduğu açıktır.

3.9. Vanadyum

Kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklarda muhtemel terapötik bir ajan olabileceği düşünülen bir eser element olan vanadyum vücuda hem diyetle günlük ortalama 10-30 µg düzeyinde hem de inhalasyon yoluyla alınır. Kanda albümin ile transferrine bağlı olarak taşınır ve kemikte, karaciğerde ve böbrekte daha yoğun olmak üzere kalp, kas ve dalak gibi çeşitli dokularda bulunur(118). Vanadyumun bir formu olan vanadatın insülin benzeri etkilerinden dolayı serum glukoz düzeyini düşürerek antidiyabetik olması sebebiyle diyabetik kardiyomiyopatiye karşı da koruyucu etki gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar olduğu belirtilmiştir(119). Noda ve ark. vanadyumun diyabetik kalpte miyokardiyal fonksiyon kaybını tersine çevirebildiğini ortaya koymuştur. Fakat yapılan farklı çalışmalarda ise, kardiyomiyositlerde $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz üzerindeki inhibitör etkisi aracılığıyla intraselüler Ca^{+2} iyon miktarını yükselterek pozitif inotropik etkiye sebep olduğunu, bunun özellikle sodyum ortovanadat (Na_3VO_4) formu ile gerçekleştiğini veya koroner vazokonstriksiyon ile sol ventrikül kontraktilesini azalttığını gösteren çalışmalar da olduğundan bahsedilmiştir(120).

Vanadyum kardiyomiyositlerde özellikle sarkolemmal $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompasını inhibe ederek intraselüler Ca^{+2} birikimine sebep olması sonucu pozitif inotropik etkiye yol açar. Ancak yapılan çalışmalar vanadyumun doza bağlı farklı etkilere de neden olduğunu göstermiştir. Shah ve ark. izole perfüze rat kaplerinde 5-10 µM düzeyindeki vanadat konsantrasyonunun $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompası inhibisyonu yoluyla hücre içi artmış Ca^{+2} kaynaklı pozitif inotropik etkiye sebep olurken, 20 µM gibi daha yüksek konsantrasyonun ise aşırı Ca^{+2} yüklenmesinden dolayı kontraktıl gücü azalttığını ve negatif inotropik etkiye yol açtığını belirtmişlerdir(121). Diğer bir yandan vanadyumun farklı formları SERCA 2, Ca^{+2} ATPaz ve miyozin ATPaz üzerinde de birbirinden farklı derecelerde olmak üzere inhibitör olarak etki gösterir(119-122). Örneğin dekavanadat monovanadattan çok daha güçlü bir Ca^{+2} ATPaz inhibitörüdür(123). Bu da dekavanadatin kardiyak hücrel mekanizmalarda çok daha baskın ve agresif değişikliklere sebep olabileceği anlamına gelmektedir.

Vanadyumun doza bağlı kardiyak inotropik etkilerinin yanı sıra insülin gibi davranıp özellikle diyabet ve diyabetin sebep olabileceği kalp yetmezliği dahil bazı kardiyovasküler ve çeşitli metabolik hastalıklarda terapötik bir yaklaşım olarak değerlendirilebilmesi için çok daha detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Vücut yaşamsal işlevlerinin sürdürülmesi ve homeostazisin korunması için hayati öneme sahip olan eser elementlerin kardiyak yollar üzerine hücrel ve moleküler düzeydeki etkilerinin bilinmesi giderek önem kazanan karmaşık bir

süreçtir. Çünkü eser element eksiklik veya fazlalığı, kardiyak ritim bozuklukları ve kalp yetmezliği gibi ölümcül sağlık sorunlarına neden olma potansiyeline sahiptir. Bu bölümde ana hatlarıyla tartışılarak verilerin literatüre derli toplu sunulduğu eser elementlerin, kardiyak yolaklar üzerine etkilerinin tümüyle açıklığa kavuşması için daha fazla sayıda ve detaylı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Haverinen, J., Badr, A., Vornanen, M. (2021). Cardiac toxicity of cadmium involves complex interactions among multiple ion currents in rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) ventricular myocytes. *Environ Toxicol Chem*, 40(10), 2874–2885.
2. Ayaz, M., Özdemir, S., Uğur, M., Vassort, G., Turan, B. (2004). Effects of selenium on altered mechanical and electrical cardiac activities of diabetic rat. *Arch Biochem Biophys*, 426(1), 83–90.
3. Wada, O. (2004). What are Trace Elements? Their deficiency and excess states. *J Jpn Med Assoc*, 47(8), 351-358.
4. World Health Organization (1996). *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. Geneva, Italy.
5. Mehri, A. (2020). Trace elements in human nutrition (II) - An update. *Int J Prev Med*, 11, 2.
6. Freeland-Graves, J. H., Sanjeevi, N., Lee, J. J. (2015). Global perspectives on trace element requirements. *J Trace Elem Med Biol*, 31, 135-141.
7. Rossi, L., Lippe, G., Marchese, E., de Martino, A., Mavelli, I., et al. (1998). Decrease of cytochrome c oxidase protein in heart mitochondria of copper-deficient rats. *Biometals*, 11(3), 207–212.
8. Choi, S., Liu, X., Pan, Z. (2018). Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 39(7), 1120–1132.
9. Strachan, S. (2010). Trace elements. *Curr Anaesth Crit Care*, 21(1), 44–48.
10. Jelani, Q-U-A, Katz, S. D. (2010). Treatment of anemia in heart failure: Potential risks and benefits of intravenous iron therapy in cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 18(5), 240–250.
11. Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*, 93(4), 1721–1741.
12. <https://nap.nationalacademies.org> 2001
13. Lakhal-Littleton, S. (2019). Iron deficiency as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmaceuticals (Basel)*, 12(3), 125.
14. Alnuwaysir, R. I. S., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., Beverborg, N. G. (2022). Iron deficiency in heart failure: Mechanisms and pathophysiology. *J Clin Med*, 11(1), 125.
15. Wessels, I., Maywald, M., Rink, L. (2017). Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*, 9(12), 1286.
16. Prasad, A. S. (2014). Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front Nutr*, 1, 14.

17. Plum, L. M., Rink, L., Haase, H. (2010). The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health*, 7(4), 1342–1365.
18. Burjonrappa, S. C., Miller, M. (2012). Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *J Pediatr Surg*, 47(4), 760–771.
19. Bosco, M. D., Mohanasundaram, D. M., Drogemuller, C. J., Lang, C. J., Zalewski, P. D., et al. (2010). Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *Rev Diabet Stud*, 7(4), 263–274.
20. <https://nap.nationalacademies.org> 2000
21. Al-Fartusie, F. S., Mohssan, S. N. (2017). Essential trace elements and their vital roles in human body. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 5(3), 127–136.
22. Tinggi, U. (2008) Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*, 13(2), 102–108.
23. Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L., Dufrasne, I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311.
24. Benstoem, C., Goetzenich, A., Kraemer, S., Borosch, S., Manzanares, W., et al. (2015). Selenium and its supplementation in cardiovascular disease—what do we know? *Nutrients*, 7(5), 3094–3118.
25. Skalny, A., Grabeklis, A., Demidov, V., Detkov, V., Skalnaya, M., Berezkina, E. (2012). Connection between morbidity and mineral status of population in the Central Federal District of Russia Part 2. Essential and conditionally essential chemical elements (in Russian). *Trace Elements in Medicine*, 13(2), 1–7.
26. Hughes, W. M., Rodriguez, W. E., Rosenberger, D., Chen, J., Sen, U., et al. (2008). Role of copper and homocysteine in pressure overload heart failure. *Cardiovasc Toxicol*, 8(3), 137–144.
27. Zheng, L., Han, P., Liu, J., Li, R., Yin, W., et al. (2015). Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. *Pharmacol Ther*, 148, 66–84.
28. Schroeder, H. A., Nason, A. P., Tipton, I. H. (1970). Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis. *J Chronic Dis*, 23(2), 123–142.
29. Nordhøy, W., Anthosen, H. W., Bruvold, M., Jynge, P., Krane, J., et al. (2003). Manganese ions as intracellular contrast agents: Proton relaxation and calcium interactions in rat myocardium. *NMR Biomed*, 16(2), 82–95.
30. Dhar, S. K., Tangpong, J., Chaiswing, L., Oberley, T. D., St Clair, D. K. (2011). Molecular and cellular pathobiology manganese superoxide dismutase Is a p53-regulated gene that switches cancers between early and advanced stages. *Cancer Res*, 71(21), 6684–6695.

- 31.Chen, X. B., Wei, Y. H., Chen, X. K., Zhong, J., Zou, Y. B., et al. (2019). Manganese levels and hepatocellular carcinoma a systematic review and meta-analysis based on Asian cohort. *Medicine (Baltimore)*, 98(32), e16748.
- 32.Rakıcıoğlu, A. G. N. (1991). Kadmiyumun sağlık ve beslenmedeki önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 20(107), 107–115.
- 33.Benstoem, C., Goetzenich, A., Kraemer, S., Borosch, S., Manzanares W., et al. (2015). Selenium and its supplementation in cardiovascular disease—what do we know? *Nutrients*, 7(5), 3094–3118.
- 34.Shimada, B.K., Alfulaij, N., Seale, L. A. (2021). The impact of selenium deficiency on cardiovascular function. *Int J Mol Sci*, 22(19), 10713.
- 35.Chen, J. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr*, 21(3), 320-326.
- 36.Gač, P., Czerwińska, K., Macek, P., Jaremków, A., Mazur, G., et al. (2021). The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environl Toxicol Pharmacol*, 82, 103553.
- 37.Ge, K., Xue, A., Bai, J., Wang, S. (1983). Virchows archiv a keshan disease-an endemic cardiomyopathy in China. *Virchows Arch A. Pathol Anat Histopathol*, 401(1), 1–15.
- 38.Uriu-Adams, J. Y., Keen, C. L. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med*, 26(4-5), 268–298.
- 39.Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Aschner, M. (2013). Manganese toxicity in the central nervous system: The glutamine/glutamate- γ -aminobutyric acid cycle. *J Intern Med*, 273(5), 466–477.
- 40.Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, I., Fleckenstein A. Selective inhibition of the transmembrane Ca conductivity of mammalian myocardial fibres by Ni, Co and Mn ions. *Pflügers Arch* 1973; 338(2): 115–123.
- 41.Hogan, P. M., Spitzer, K. W. Manganese and electrogenic phenomena in canine purkinje fibers. *Circ Res* 1975; 36(3): 377–391.
- 42.Ochi, R. (1975). Manganese action potentials in mammalian cardiac muscle. *Experientia*, 31(9), 1048–1049.
- 43.Hogan, P. M., Spitzer, K. W. (1975). Manganese and electrogenic phenomena in canine purkinje fibers. *Circ Res*, 36(3), 377–391.
- 44.Conrad, L. L., Baxter, D. J. Effects of manganese on q-t interval and distribution of calcium in rat heart. *Am J Physiol* 1963; 205: 1209-1212.
- 45.Ochi, R. (1976). Manganese-dependent propagated action potentials and their depression by electrical stimulation in guinea-pig myocardium perfused by sodium-free media. *J Physiol*, 263(2), 139–156.

- 46.Brurok, H., Schjøtt, J., G Karlsson, J. O., Jynge, P. (1997). Manganese and the heart: acute cardiodepression and myocardial accumulation of manganese. *Acta Physiol Scand*, 159(1), 33–40.
- 47.Jiang, Y., Zheng, W. (2005). Manganese-induced cardiotoxicity cardiovascular toxicities upon manganese exposure. *Cardiovasc Toxicol*, 5(4), 345–354.
- 48.Tanaka, H., Ishii, T., Fujisaki, R., Miyamoto, Y., Tanaka, Y., et al. (2002). Effect of manganese on guinea pig ventricle: Initial depression and late augmentation of contractile force. *Biol Pharm Bull*, 25(3), 323–326.
- 49.Wendland, M. F. (2004). Applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) to imaging of the heart. *NMR Biomed*, 17(8), 581–594.
- 50.Kohlhardt, M., Herdey, A., Kübler, M. (1973). Interchangeability of Ca ions and Sr ions as charge carriers of the slow inward current in mammalian myocardial fibres. *Pflugers Arch*, 344(2), 149–158.
- 51.Zipes, D. P., Mendez, C. (1973). Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts. *Circ Res*, 32(4), 447–454.
- 52.Chiba, S., Satoh, K., Hashimoto, K. (1973) .Effect of manganese on the AV node of dog in situ. *Tohoku J Exp Med*, 111(4), 405–406.
- 53.Limaye, D. A., Shaikh, Z. A. (1999). Cytotoxicity of cadmium and characteristics of its transport in cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 154(1), 59–66.
- 54.Peters, J. L., Perlstein, T. S., Perry, M. J., McNeely, E., Weuve, J. (2010). Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res*, 110(2), 199–206.
- 55.Öztürk, İ. M., Büyükkılıç, B., Balı, E., Çimen, B., Güneş, S., et al. (2009). Determination of acute and chronic effects of cadmium on the cardiovascular system of rats. *Toxicol Mech Methods*, 19(4), 308–317.
- 56.Hiramatsu, N., Kasai, A., Du, S., Takeda, M., Hayakawa, K., Okamura, M., Yao, J., & Kitamura, M. (2007). Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: Evidence from transgenic sensor mice. *FEBS Letters*, 581(10), 2055–2059.
- 57.Yang, L., Hu, N., Jiang, S., Zou, Y., Yang, J., Xiong, L., & Ren, J. (2014). Heavy metal scavenger metallothionein attenuates ER stress-induced myocardial contractile anomalies: Role of autophagy. *Toxicol Lett*, 225(3), 333–341.
- 58.Hayashi, S., & Toda, N. (1977). Inhibition by Cd²⁺, verapamil and papaverine of Ca²⁺-induced contractions in isolated cerebral and

- peripheral arteries of the dog. *British Journal of Pharmacology*, 60(1), 35–43.
59. Verboost, P. M., Flik, G., Pang, P. K., Lock, R. A. C., & Wendelaar Bonga, S. E. (1989). Cadmium inhibition of the erythrocyte Ca^{2+} pump. *Journal of Biological Chemistry*, 264(10), 5613–5615.
 60. Toda, N., Usui, H., Kimura, M., & Itokawa, Y. (1974). Interactions of Cd^{++} and cysteine on Ca^{++} content and contractility of isolated aortas and cardiac muscles. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 25, 141–149.
 61. Turdi, S., Sun, W., Tan, Y., Yang, X., Cai, L., & Ren, J. (2013). Inhibition of DNA methylation attenuates low-dose cadmium-induced cardiac contractile and intracellular Ca^{2+} anomalies. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40(10), 706–712.
 62. Endo, M. (1977). Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiological Reviews*, 57(1), 71–108.
 63. Verboost, P. M., Flik, G., Lock, R. A. C., & Wendelaar Bonga, S. E. (1988). Cadmium inhibits plasma membrane calcium transport. *The Journal of Membrane Biology*, 102, 97–104.
 64. Verboost, P. M., Flik, G., Pang, P. K., Lock, R. A. C., & Wendelaar Bonga, S. E. (1989). Cadmium inhibition of the erythrocyte Ca^{2+} pump. *Journal of Biological Chemistry*, 264(10), 5613–5615.
 65. Wakabayashi, I., Sakamoto, K., & Hatake, K. (1995). Inhibitory effects of cadmium ion on extracellular Ca^{2+} -independent contraction of rat aorta. *European Journal of Pharmacology*, 293(2), 133–140.
 66. Kopp, S. J., & Hawley, P. L. (1978). Cadmium feeding: apparent depression of atrioventricular-his-purkinje conduction system. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 42(2), 110–116.
 67. Kopp, S. J. (1976). Influence of cadmium on cardiac conduction in mammalian heart. University of Illinois at the Medical Center, Health Science Center, Thesis of Doctor of Philosophy, Chicago.
 68. Hattori, K., Shimoura, K., & Toda, N. (1983). Modification by cadmium ions of ^{45}Ca uptake by isolated rabbit aortae. *Japanese Journal of Pharmacology*, 33, 655–658.
 69. Niwa, A., & Suzuki, A. (1982). Effects of cadmium on the tension of isolated rat aorta (a possible mechanism for cadmium-induced hypertension). *The Journal of Toxicological Sciences*, 7, 51–60.
 70. Tinggi, U. (2008). Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 13(2), 102–108.
 71. Shalihath, A., Hasanah, A. N., Mutakin, Lesmana, R., Budiman, A., & Gozali, D. (2021). The role of selenium in cell survival and its correlation

- with protective effects against cardiovascular disease: A literature review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 134.
72. Turan, B., Asan, L. N., Hotomaroglu, mer, Vannier, C., & Vassort, G. (1996). Oxidative effects of selenite on rat ventricular contractility and ca movements. *Cardiovascular Research*, 32, 351–361.
 73. Gómez, R. M., Pacienza, N., Schattner, M., Habarta, A., Levander, O. A., & Sterin-Borda, L. (2007). Decreased β -adrenoceptor chronotropic response in selenium-deficient mice negative crosstalk between iNOS activity and cAMP accumulation. *Biological Trace Element Research*, 117(1–3), 127–138.
 74. Oskarsson, A. (2021). Barium. *Handbook on the Toxicology of Metals: Fifth Edition*, 2, 91–100.
 75. Sperelakis, N., Schneider, M. F., & Harris, E. J. (1967). Decreased K + conductance produced by Ba ++ in frog sartorius fibers. *The Journal of General Physiology*, 50(6), 1565–1583.
 76. Gallant, E. M. (1983). Barium-treated mammalian skeletal muscle: similarities to hypokalaemic periodic paralysis. *The Journal of Physiology*, 335, 577–590.
 77. Adams, D. J., Harper, A. A., & Hogg, R. C. (2002). Neural control of the heart: developmental changes in ionic conductances in mammalian intrinsic cardiac neurons. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 98(1–2), 75–78.
 78. Payen, C., Dellinger, A., Pulce, C., Cirimele, V., Carbonnel, V., Kintz, P., & Descotes, J. (2011). Intoxication by large amounts of barium nitrate overcome by early massive K supplementation and oral administration of magnesium sulphate. *Human and Experimental Toxicology*, 30(1), 34–37.
 79. Bhoelan, B. S., Stevering, C. H., van der Boog, A. T. J., & van der Heyden, M. A. G. (2014). Barium toxicity and the role of the potassium inward rectifier current. *Clinical Toxicology*, 52(6), 584–593.
 80. Kleinfeld, M., Stein, E., & Meyers, S. (1954). Effects of barium chloride on resting and action potentials of ventricular fibers of the frog. *Circulation Research*, 2(6), 488–493.
 81. Joshi, N., Sharma, C. S., Sai, & Sharma, J. P. (2012). Acute barium intoxication following ingestion of soap water solution. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 16(4), 238–240.
 82. McNeill, I. R., & Isoardi, K. Z. (2019). Barium poisoning: an uncommon cause of severe hypokalemia. *Toxicology Communications*, 3(1), 88–90.

83. Charkiewicz, A. E., & Backstrand, J. R. (2020). Lead toxicity and pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 1–16.
84. Kumar, V., Dwivedi, S. K., & Oh, S. (2022). A critical review on lead removal from industrial wastewater: Recent advances and future outlook. *Journal of Water Process Engineering*, 45.
85. Lustberg, M., & Silbergeld, E. (2002). Blood lead levels and mortality. *Archives of Internal Medicine*, 162(21), 2443–2449.
86. Navas-Acien, A., Guallar, E., Silbergeld, E. K., & Rothenberg, S. J. (2007). Lead exposure and cardiovascular disease - A systematic review. *Environmental Health Perspectives*, 115(3), 472–482.
87. Gump, B. B., MacKenzie, J. A., Bendinskas, K., Morgan, R., Dumas, A. K., Palmer, C. D., & Parsons, P. J. (2011). Low-level Pb and cardiovascular responses to acute stress in children: The role of cardiac autonomic regulation. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(2), 212–219.
88. Lanphear, B. P., Rauch, S., Auinger, P., Allen, R. W., & Hornung, R. W. (2018). Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *The Lancet Public Health*, 3(4), e177–e184.
89. Ferreira de Mattos, G., Costa, C., Savio, F., Alonso, M., & Nicolson, G. L. (2017). Lead poisoning: acute exposure of the heart to lead ions promotes changes in cardiac function and Cav1.2 ion channels. *Biophysical Reviews*, 9(5), 807–825.
90. Vassallo, D. v, Lebach, E. C., Moreira, C. M., Wiggers, G. A., & Stefanon, I. (2008). Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(9), 789–795.
91. Oluranti, O. I., Adeyemo, V. A., Achile, E. O., Fatokun, B. P., & Ojo, A. O. (2022). Rutin improves cardiac and erythrocyte membrane-bound ATPase activities in male rats exposed to cadmium chloride and lead acetate. *Biological Trace Element Research*, 200(3), 1181–1189.
92. Fioresi, M., Simões, M. R., Furieri, L. B., Broseghini-Filho, G. B., Vescovi, M. V. A., Stefanon, I., & Vassallo, D. V. (2014). Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. *Plos One*, 9(5), 1–9.
93. Höllriegl V, München H. Z. (2011). Strontium in the environment and possible human health effects (1st ed). In *Encyclopedia of Environmental Health* (pp. 268–275).

94. Mukherjee, S. S., Kumar, D., Bera, D., Pande, A., Patra, S., Roy, R. R., & Chakraborty, R. (2022). Strontium in atrioventricular conduction disorder: Is it a new target? *Journal of Indian College of Cardiology*, 12(1), 25–27.
95. Hendrych, M., Olejnickova, V., & Novakova, M. (2016). Calcium versus strontium handling by the heart muscle. *General Physiology and Biophysics*, 35(1), 13–23.
96. Spencer, C. I., & Berlin, J. R. (1997). Calcium-induced release of strontium ions from the sarcoplasmic reticulum of rat cardiac ventricular myocytes. *Journal of Physiology*, 565–578.
97. Omanwar, S., & Fahim, M. (2015). Mercury exposure and endothelial dysfunction: An interplay between nitric oxide and oxidative stress. *International Journal of Toxicology*, 34(4), 300–307.
98. Bjørklund, G., Chirumbolo, S., Dadar, M., Pivina, L., Lindh, U., Butnariu, M., & Aaseth, J. (2019). Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 125(4), 317–327.
99. Adelakun, S. A., Ukwenya, V. O., Akingbade, G. T., Omotoso, O. D., & Aniah, J. A. (2020). Interventions of aqueous extract of *Solanum melongena* fruits (garden eggs) on mercury chloride induced testicular toxicity in adult male Wistar rats. *Biomedical Journal*, 43(2), 174–182.
100. Hu, X. F., Lowe, M., & Chan, H. M. (2021). Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environmental Research*, 193.
101. Grotto, D., de Castro, M. M., Barcelos, G. R. M., Garcia, S. C., & Barbosa, F. (2009). Low level and sub-chronic exposure to methylmercury induces hypertension in rats: Nitric oxide depletion and oxidative damage as possible mechanisms. *Archives of Toxicology*, 83(7), 653–662.
102. Aubert, A. E., & Ramaekers, D. (1999). Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basis of methodology, physiology and current clinical applications. *Acta Cardiologica*, 54(3), 107–120.
103. Karita, K., Iwata, T., Maeda, E., Sakamoto, M., & Murata, K. (2018). Assessment of cardiac autonomic function in relation to methylmercury neurotoxicity. *Toxics*, 6(3).
104. Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), 88–101.
105. Murata, K., Sakamoto, M., Nakai, K., Dakeishi, M., Iwata, T., Liu, X. J., & Satoh, H. (2006). Subclinical effects of prenatal methylmercury

- exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 79(5), 379–386.
106. Lim, S., Chung, H. U., & Paek, D. (2010). Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *NeuroToxicology*, 31(1), 10–16.
 107. Yaginuma-Sakurai, K., Murata, K., Shimada, M., Nakai, K., Kurokawa, N., Kameo, S., & Satoh, H. (2010). Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(2), 240–245.
 108. Vassallo, D. v, Moreira, C. M., Oliveira, E. M., Bertollo, D. M., & Veloso, T. C. (1999). Effects of mercury on the isolated heart muscle are prevented by DTT and cysteine 1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 156(2), 113–118.
 109. de Assis, G. P. S., Silva, C. E. C., Stefanon, I., & Vassallo, D. V. (2003). Effects of small concentrations of mercury on the contractile activity of the rat ventricular myocardium. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 134(3), 375–383.
 110. Furieri, L. B., Fioresi, M., Junior, R. F. R., Bartolomé, M. V., Fernandes, A. A., Cachofeiro, V., Lahera, V., Salaices, M., Stefanon, I., & Vassallo, D. V. (2011). Exposure to low mercury concentration in vivo impairs myocardial contractile function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255(2), 193–199.
 111. Castoldi, A. F., Johansson, C., Onishchenko, N., Coccini, T., Roda, E., Vahter, M., Ceccatelli, S., & Manzo, L. (2008). Human developmental neurotoxicity of methylmercury: Impact of variables and risk modifiers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51(2), 201–214.
 112. Makarovsky, I., Markel, G., Hoffman, A., Schein, O., Brosh-Nissimov, T. M., Finkelstien, A., Tashma, Z., Dushnitsky, T., & Eisenkraft, A. (2007). Bromine-the red cloud approaching. *The Israel Medical Association Journal*, 9(9), 677–679.
 113. Shakil, S., Masjoan Juncos, J. X., Mariappan, N., Zafar, I., Amudhan, A., Amudhan, A., Aishah, D., Siddiqui, S., Manzoor, S., Santana, C. M., Rumbelha, W. K., Salim, S., Ahmad, A., & Ahmad, S. (2021). Behavioral and neuronal effects of inhaled bromine gas: Oxidative brain stem damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12).
 114. <https://inchem.org/documents/pims/chemical/pim080.htm>.
 115. Wu, M., Wu, D., Wang, C., Guo, Z., Li, B., & Zuo, Z. (2016). Hexabromocyclododecane exposure induces cardiac hypertrophy and

- arrhythmia by inhibiting miR-1 expression via up-regulation of the homeobox gene Nkx2.5. *Journal of Hazardous Materials*, 302, 304–313.
116. Shannon, T. R., & Bers, D. M. (2004). Integrated Ca²⁺ management in cardiac myocytes. *Annals New York Academy of Sciences*, 1015(1), 28–38.
117. Masjoan Juncos, J. X., Shakil, S., Bradley, W. E., Wei, C. C., Zafar, I., Powell, P., Mariappan, N., Louch, W. E., Ford, D. A., Ahmad, A., Dell'Italia, L. J., & Ahmad, S. (2021). Chronic cardiac structural damage, diastolic and systolic dysfunction following acute myocardial injury due to bromine exposure in rats. *Archives of Toxicology*, 95(1), 179–193.
118. Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2019). Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 68–98.
119. Pessoa, J. C., Etcheverry, S., & Gambino, D. (2015). Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 301–302, 24–48.
120. Noda, C., Masuda, T., Sato, K., Ikeda, K., Shimohama, T., Matsuyama, N., & Izumi, T. (2003). Vanadate improves cardiac function and myocardial energy metabolism in diabetic rat hearts. *Japanese Heart Journal*, 44(5), 745–757.
121. Shah, K. R., Matsubara, T., Foerster, D. R., Xu, Y.-J., & Dhalla, N. S. (1995). Mechanisms of inotropic responses of the isolated rat hearts to vanadate. *International Journal of Cardiology*, 52, 101–113.
122. Pick, U. (1982). The interaction of vanadate ions with the Ca-ATPase from sarcoplasmic reticulum. *The Journal of Biological Chemistry*, 257(11), 61–72.
123. Fraqueza, G., Ohlin, C. A., Casey, W. H., & Aureliano, M. (2012). Sarcoplasmic reticulum calcium ATPase interactions with decaniobate, decavanadate, vanadate, tungstate and molybdate. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 107(1), 82–89.

7. Bölüm

Sakrokoksigeal Pilonidal Sinüs Hastalığının Cerrahi Tedavisinde Flep Yöntemleri

Doğan ÖZTÜRK¹

¹ Uzm Dr. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
ORCID:0000-00031754-9246

TANIMLAR VE EPİDEMİYOLOJİ

1880 yılında Hodges(1) ilk kez Latince kıl anlamında ‘Pilus’ ve yuva anlamında ‘nidus’ olarak kullanılan kelimeleri birleştirerek ‘pilo-nidal’ kelimesini kullanmıştır.

Pilonidal sinüs hastalığı erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülür. Hastalık 45 yaşından sonra nadir görülmekle birlikte 17-25 yaşları arasında pik yapar(2,3)

Gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Türk askerleri arasında yapılan bir araştırmada sıklığı %8.8 olarak bulunmuştur(3). Askerlerin tamamen erkek ve hastalığın tepe yaptığı yaş grubunda olmaları sebebiyle askerlerde normal popülasyondan daha sık görülmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı %1, kadınlarda %0.1 kadardır. Akdeniz kökenlilerde daha sık, Afrika ve Asya kökenlilerde daha nadir görülür. İskandinav kaynaklı bir çalışmada insidans 100.000’de 25 olarak bildirilmiştir(4).

ETİYOLOJİ

Hastalığın etyolojisi ile ilgili konjenital ve edinsel olmak üzere iki farklı görüş ortaya atılmıştır. Karydakıs yıllar süren pilonidal sinüs olgu tecrübelerinden sonra, günümüzde de kabul gören edinsel teorisinin ön planda olduğunu ifade etmiştir(5).Kıl batmasında 3 faktörü tanımlamıştır.

1. Serbest kıllar
2. Kıl penetrasyonuna neden olan sürtünme kuvveti
3. Natal kleftin içinde cildin yaralanabilir özelliği

Sürtünme kuvvetleri kılları natal kleftin derinlerine girmesine zorlamakta, bir kılın batması ile öteki kıllar bunu kolayca takip etmekte ve pilonidal hastalığın yabancı doku reaksiyonu ve enfeksiyonu tetiklenmektedir. Önemli faktörlerden biri olan kılların, kenarlarındaki yan çıkıntılar çam ağacına benzeyen tek yöne hareket edebilen bir özelliktedir. Ucu deriye penetre olduğunda artık çıkamaz ve vida gibi dönerek cilt altına ilerler(6). Ciltaltına ilerleyen kıla karşı yabancı cisim reaksiyonu oluşur ve enflamasyonlu bir şişlik meydana gelir. Takiben şişlik enfekte olunca apse meydana gelir. Apsel cilde açılır ve kronik pilonidal sinüs meydana gelir.Pilonidal apse veya sinüsün içinde genelde kıl olmasına karşın, kıl folliküllerinin olmaması kılların dışarıdan geldiği görüşünü desteklemektedir.

Pilonidal sinüsü bazı kolaylaştırıcı faktörler vardır;

- 1.Vücutun ileri derecede kıllı olması
2. Natalcleftin dar ve derin olması
3. Natalklefte çatlak, yara ve skar bulunması

4. Uzun süre oturularak çalışılması

5. Kötü hijyen

Obezitenin pilonidal sinüs oluşumunda etkisi ispatlanamamıştır(7).

TEŞHİS VE KLİNİK BULGULAR

Hastalığın tanısı, anüsün yaklaşık 5 cm yukarısında sakrokoksigeal alanda akıntılı veya akıntısız bir veya birkaç sinüs ağzının varlığıyla konulabilir. Sinüsün içinde kıl, granülasyon dokusu çoğunlukla bulunur. Hastalık genelde üç ayrı şekilde kendini gösterir.

Akut pilonidal apse; sinüs ağzının değişik nedenlerle (keratin tıkaç,kötü hijyen v.b) tıkanmasıyla sinüs içindeki kılların bakteriyel enfeksiyonu tetikleyip, cilt altında apse oluşturmasıyla meydana gelir. Pilonidal sinüs hastalarının %50'si apse ile başvururlar. Apse fronkülün subkutan yağlı dokuya ilerlemesiyle oluşur. Boşaltılmasına rağmen %40 oranında tekrarlayabilir. Drene edildikten sonra cildin geniş ağızlı açılıp içindeki kılların ve apsenin iyice temizlenmesi ve günlük pansumanlara devam edilmesi nüksü azaltabilir. Sakrokoksigeal bölgede şişlik, kızarıklık ve hassasiyet mevcuttur. Ateş ve lökositoz saptanabilir. Kültürde S.aureus ve streptokoklar sıklıkla saptanır. Bazen anaeroplara, gram negatif enterokoklarve bakteroides grubu mikroorganizmalar üreyebilir(8).

Kronik pilonidal hastalık;apse kendiliğinden drene olursa veya cerrahi olarak boşaltılan apsenin tam olarak iyileşmemesi sonucu hastalık kronikleşir. Hastalar genelde ağrısız bir akıntı tarif ederler. Akıntı devamlı veya aralıklı olabileceği gibi az miktarda da olabilir. Genelde hafif bir kirlenmeden bahsedilir. Muayenede sakrokoksigeal bölgede hafif hassasiyet ve şişkinlik vardır. Bir veya birden fazla sinüs ağzı ve sinüs ağzında kıllar görülebilir. Bu dönemde epitel sinüs traktına ilerlemektedir.

Kronik tekrarlayan veya komplike pilonidal hastalık; bu dönemdeki hastalık akut ataklarla alevlenerek apseleşir. Apseler drene edilince iyileşme olur. Daha sonra apse tekrarlayabilir. Bu hastalarda birbirinden uzak ve düzensiz sinüs ağzıları oluşabilir.

Ayrırcı tanıda anal fistül, fronkül, aktinomiköz, tüberküloz, sifilitik granülomlar, osteomyelit ve hidradenitis süpürativa düşünülmelidir.

Yıllarca süren iltihabi akıntılar sonrasında düşük oranda epidermoid kanser gelişebilir.Son yüzyılda pilonidal sinüs problemi sonrasında gelişen 44 adet epidermoid kanser olgusu bildirilmiştir.

TEDAVİ

Aseptomatik pilonidal hastalığın tedavisi:

Çok küçük aseptomatik hastalık tedavi gerektirmez. Enfeksiyon ve enflamasyon varsa antibiyotik verilir. Sıcak pansuman ve epilasyon önerilir.

Akut pilonidal apse tedavisi:

Akut pilonidal apsenin tedavisi, acilen apsenin boşaltılmasıdır. Drenaj kesisi orta hattın dışından lateralden yapılmalıdır. Apse içeriği boşaltılıp içindeki kıllar iyice temizlenmelidir. Çevre dokulardaki enflamasyon için geniş spektrumlu antibiyotik başlanır. Günlük pansumanlara devam edilir. Her pansumanda apse boşluğu iyi temizlenmeli ve içindeki kıllartamamen çıkarılmalıdır. Cilt kenarındaki granülasyon dokusu kürete edilerek yaranın erken kapanması önlenmeli ve iyileşmenin tabandan yukarı doğru olması sağlanmalıdır. Tedavinin etkinliği pansumanların düzenli yapılmasına bağlı olmakla beraber %50 ye yakınında apse tekrarlar yada kronik sinüs gelişir(9).

Kronik pilonidal sinüs hastalığının tedavisi

Cerrahi dışı metodlar;

En sık kullanılan yöntem sinüs içine fenol verilmesidir. İlk defa 1964 yılında Maurice ve Greenwood tarafından uygulanmıştır. Sinüs orifisi genişletilerek içeriği temizlenir, kıllar çıkartılır. Daha sonra etrafındaki cilt korunarak içine kristalize veya sıvı fenol(2-3 cc) verilir. Fenolün amacı sinüs boşluğunun iç duvarını sklerozan etkisiyle irrite ederek granülasyon dokusuyla dolmasını sağlamaktır. İşlem 2 hafta aralıklarla birkaç kez tekrarlanabilir.4-6 haftada iyileşme olması beklenir. Schneider ve ark.(10)fenol tedavisiyle 45 hastada, Doğru ve ark.(11) ise 41 hastada başarılı sonuçlar almışlardır.

Fenolden başka gümüş nitrat, fibrin glue, kriyoterapi, kavitenin koterizasyonu ve % 80-90 lık alkol de kullanılmıştır. Fakat bunlarda yaranın kapanması ve işe dönme geciktiği için tedavinin başarısızlığı ve nüksü % 5' e çıkabilir(12).

Cerrahi Tedavi

Günümüzde pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisi, hastalıklı bölgenin tamamen eksize edilmesi ve oluşan defektin değişik tekniklerle kapatılmasından ibarettir. Pilonidal sinüs için ideal cerrahi basit, kısa süreli yada hiç hospitalizasyon gerektirmeyen ve düşük nüks oranına sahip olmalıdır.

Minimal ağrı ve yara bakımı, normal aktiviteye erken dönüş ve tedavi maliyeti de ucuz olmalıdır. Önce en basit yöntemden başlayıp zor vakalar için diğer yöntemler denenmelidir.

Eksizyon ve primer kapama;

Pilonidal sinüs kisti tamamen çıkartılır , cilt altında ölü boşluk bırakmadan yara primer olarak kapatılır.. Fakat bu yöntemde daha gergin olan sütür hatları nedeni ile yara ayrışması, ciltaltı ölü boşluk gelişimi ve enfeksiyon görülebilir. Uygulandığı ilk yıllarda yüksek nüks oranları bildirilen yöntem ile ilgili son zamanlarda farklı raporlar bildirilmiştir. Tocchi ve ark. 2008 yılında bildirdikleri 103 hastalık prospektif bir çalışmada nüks oranını %3 olarak raporlamışlardır(13). Yine Menteş ve arkadaşlarının yaptığı 493 vakalık oblik eksizyon ve primer kapama çalışmasında %5.6 nüks saptanmıştır(14). Skar dokusu orta hatta kaldığından, yürüme ve oturma sırasında yara gerildiğinden, ölü boşluk kaldığından ve enfeksiyon geliştiği gibi nedenlerle primer kapama çok tercih edilmemektedir.

Bascom ameliyatı;

Bascom, pilonidal sinüs hastalığının kıl folliküllerinden kaynaklandığını ileri sürmüştür.Orta hattın lateralinden ve sinüsün üzerinden tavanı açılır. Sinüs içeriği boşaltılır. Kıllar ve granülasyon dokusu temizlenir. Orta hattaki sinüs ağızları bir delik bırakacak şekilde tünelize edilerek çıkartılır.Kist boşluğuna spanç yerleştirilir. 3-5 günde gazlı bez değiştirilir. Senapati 2000 yılında 1 yıllık takipteki 218 hastayı rapor etmiştir(15). Tekrar cerrahi gereken nüks oranı %10 olarak bildirmişlerdir. Hepsine tekrar aynı prosedürü uygulayarak iyi sonuçlar elde etmiştir. Ancak yaygın kullanım alanı bulmamıştır.

Karydakis ameliyatı;

Karydakis ameliyat yönteminde nükste en önemli faktör olarak düşünülen natal clefti ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Bu teknik orta hattı düzleştirir ve yeni sütür hattını laterale taşımaktadır. Bir çok hastada başarı ile uygulanmıştır. Bu ameliyat ile ilgili % 0 nüks bildiren çalışmalar vardır.(16,17)

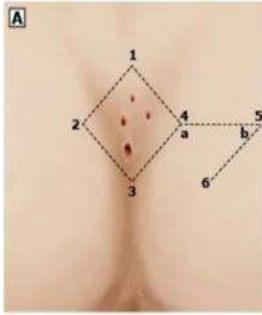
Diğer yöntemlerde kistotomi ve yaranın açık bırakılmasıdır. (marsupiyalizasyon)

FLEP YÖNTEMLERİ

Flep yöntemlerinin önemli avantajları vardır. Sinüs dokusu geniş bir şekilde çıkarılabilir, oluşan boşluk sağlam dokularla gerilim olmadan kapatılabilmektedir. Sütür hattı da orta hattan uzaklaştırılmaktadır. Uygulanacak flep yöntemine, sinüs şekline ve komplike olmasına ve geride kalacak boşluğun şekli planlanarak karar verilmelidir.

Limberg(Rhomboid) ve Dufourmentel flep;

Flepler arasında en sık kullanılan Limbergflep (Şekil 1) ve onun kısmen modifikasyonu olan Dufourmentel flebidir (Şekil 2).Rhomboid flep sinüs dokusunun presakral fasyaya kadar eşkenar dörtgen şeklinde çıkarılması ile başlar. Flep cilt, yağ dokusundan oluşur. Kas fasyasına kadar inilir.Flep transpozisyonu yapılır. Flebin avantajı orta hattı iyi beslenen pedikül ile düzleştirmesi ve gerilimsiz dikilebilmesidir. Nekroz nadirdir. Ensık görülen komplikasyonlar seroma ve yara ayrışmasıdır.



Şekil 1



Şekil 2

Çubukcu ve arkadaşları tarafından yayınlanan 129 vakalılık bir seride 2 yıllık takip sonrası nüks oranı % 5 ‘tir(18). Milito ve arkadaşları 6’ sı daha önce cerrahi uygulanmış 67 hastayı tedavi etmiştir. Nüks görülmemiştir.(19) Flep cilt, ciltaltı veya cilt-fasya flebi ile hazırlanır. Ölü boşluk bırakılmaması için flep tabanı presakral fasyaya tespit edilmelidir. Flebin altına negatif basınçlı bir dren yerleştirilir. Dren 5-7 günde çıkartılır. Rhomboid fleplerin nüks oranı % 0-5 arasında değişir.

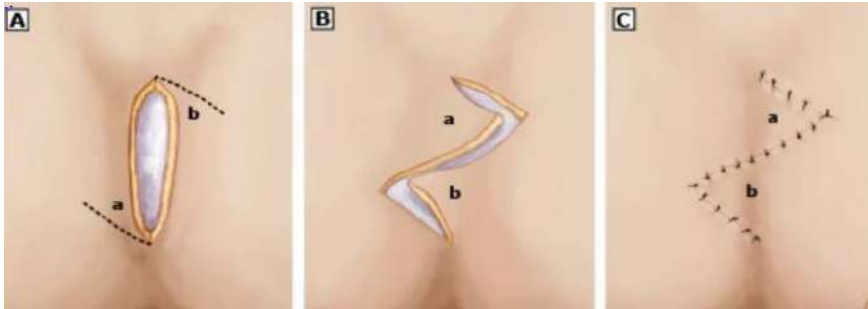
Modifiye Limberg flepte ise eşkenar dörtgenin alt köşesi natal cleftte bırakılmaz. Biraz daha laterale kaydırılır.(Resim 1)



Resim 1

Z-Plasti Flebi:

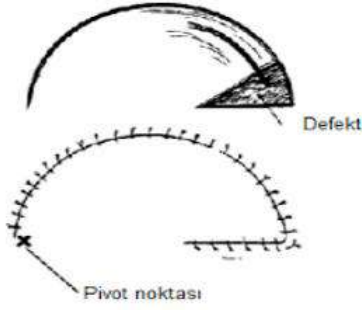
Sinüs dokusu bir eliptik insizyonla çıkarılır.(Şekil 3) Nükslerde skar dokusu iyice çıkarılmalıdır. Z kolları kesi hattına 45 derecelik açıyla hazırlanır. Kist çıkarılmasından sonra cilt ciltaltı deri flebi hazırlanır. Fleplere aşırı diseksiyon yapılmamalıdır. Gerginlik olmadan birbirine yaklaştırılmalıdır. Flep altına negatif basıçlı dren yerleştirilerek fleb tabanı fasyaya , ölü boşluk olmaması ve kaymaması için tespit edilir. Drenler 4-5 günde çekilir. Nüks oranı %0-1.6 arasında değişir(20).



Şekil 3

Rotasyon flebi (Gluteal myokutanöz Flep);

Rotasyon flebi lateral yerleşimli büyük defektlere yol açacak pilonidal sinüslerde kullanılır.(Şekil 4) Hastalıklı alan dairesel olarak işaretlendikten sonra defekti kapatabilecek büyüklükte dairesel gluteal flep hattı belirlenir. Hastalıklı doku eksize edildikten sonra gluteal flep kaldırılır. Defektif alana kaydırılır. Negatif basınçlı bir dren tabana yerleştirildikten sonra yara dudakları kapatılır. Eğer sinüs her iki lateral tarafa ve geniş bir sahaya yayılmışsa iki taraflı rotasyon flebi uygulanabilir.(Resim 2)



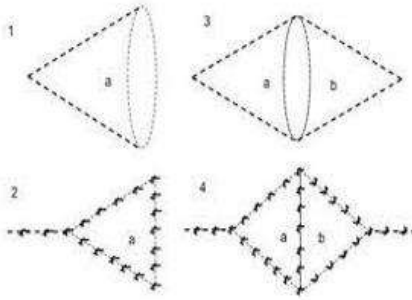
Şekil 4



Resim 2

V-Y ilerletme flebi;

V-Y ilerletme flebi tek yada çift taraflı olabilir.(Şekil 5) Tek taraflı flep 10 cm' e kadar defekti örter. İki taraflı flepler 10 cm' den büyük defektleri örter. Flep cilt, ciltaltı ve fasyadan oluşur. Avantajı natal clefti bozması ve gerginliğe neden olmadan kapatmaya izin vermesidir. Schoeller(21) tek taraflı V-Y flebi 24 nüks vakada uygulamış, iki hastada yara ayrışması olmuş. 5 yıllık takipte nüks saptanmamış. Dylek(22) bilateral V-Y flebi 9 tanesi nüks 24 hastada uygulamış. İki hastada seroma ve bir hastada yara enfeksiyonu gelişmiş. 18 aylık takipte nüks tespit edilmemiştir.



Şekil 5

Lateral ilerletme flebi (Tek veya iki taraflı)

Lateral ilerletme flebi pilonidal sinüste tek veya iki taraflı olarak uygulanabilir (Resim 3) Sinüs kist dokusu, dikdörtgen kesiyle presakralfasyaya kadar eksize edilir. Daha sonra yan taraftan hazırlanan ilerletme flebi kas fasyasını içine alacak şekilde kaldırılır. Köpek kulağı(dogear) denen estetik olmayan görünüme engel olmak için Burow's üçgenleri yapılır. Daha sonra flepdefektif

alana ilerletilir. Flep uzunluğu genişliğinin 2 katından fazla olmamalıdır. Flep altına negatif basınçlı dren yerleştirilir ve ölü boşluk kalmaması için tabanı defektin tabanına tespit edilir. Lateral ilerletme flebi üst natalcleft yerleşimli pilonidal sinüslerde daha uygun bir yöntem olup, flebin canlılığı açısından uygulanabilir bir yöntemdir. Çok sık uygulanan bir yöntem olmamasına rağmen Saydam ve arkadaşlarının yaptığı 100 vakalık bir çalışmada Modifiyelimbergflep ile yapılan karşılaştırmada nüks ve diğer komplikasyonlar yönünden anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir(23). Modifiye Limberg grubunda 2 yara yeri enfeksiyonu, lateral ilerletme grubunda enfeksiyon görülmemiş, limberg grubunda 3 hastada yara ayrılması görülürken ,lateral ilerletme grubunda 2 hastada görölmüş. 1 yıl sonunda Modifiyelimberg grubunda 1 hastada nüks saptanırken lateral ilerletme flebi grubunda nüks saptanmamıştır.



Resim 3

SONUÇ

Hastalığın halen tedavisinde tüm hekimlerin ortak noktada buluştukları bir yöntem maalesef ortaya konamamıştır. Nüksün tamamen ortadan kaldırılamaması ve hekimler arasında görüş farklılığının olması, cerrahi tedavide değişik metodların uygulanmasına yol açmıştır. Fakat genel olarak skar dokusunun orta hatta olmamasına ve yarada ölü boşluk bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Kristalize fenol uygulaması son yıllarda giderek artan oranda kullanılmaktadır. Küçük sinus pilonidalis olgularında sık kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde öncelikle daha az invazif yöntemlerden başlanıp daha kompleks yöntemlere doğru gidilmelidir. Flep uygulamaları nüks ve geniş bir alana yayılmış pilonidal sinüs vakalarında tercih edilmelidir. Flep yöntemleri de değişik nüks oranlarına sahip olmakla birlikte Modifiye limberg yöntemi daha sık uygulanmakta ve daha az nüks oranlarına sahiptir. Diğer flep metotları da cerrahın tecrübesine göre tercih edilebilir. Postoperatif dönemde de hastaların kıllarını düzenli traş etmeleri, epilasyon yaptırımları ve kişisel hijyenlerine önem göstermeleri nüksleri azaltabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Hodges RM. Pilo-nidalsinus. Boston Med.Surg J 1880;103:485-6
- 2.Çubukçu A, Çubukçu D. Pilonidal sinüs hastalığı Çağdaş Cerrahi Dergisi 2002; 16:234-8
3. Akıncı OF, Bozer M, Uzunköy A et.alİncidenceandaetiologicalfactor in pilonidalsinusamongTurkishsoldiers. Eur J Surg 1999; 165:339-42
4. Sondenaa K, Andersen E, Nesvik I, et al.Patientscharacteristicsandsymptomsin chronicpilonidaldisease. IntJ ColorectDis. 1995;10:39-42
- 5.Karydakıs GE. Easyandsuccessfultreatmentof pilonidalsinusafterexplanationof causativeprocess. Aust N Z J Surg1992;62: 385-9
- 6.Page H. Theentry of hairintopilonidalsinusBr J Surg1969;56:32.
7. Çubukçu A, ÇarkmanS, Gönüllü NN et al.Lack of evidencethatobesity is a cause of pilonidal sinüs diseaseEur J Surg 2001;167:297-8
8. Wexner S, Binderow S. Sinüs pilonidaldisease, presacralcystandtumors, andpelvicandperianalpain.In:Zuidema GD, Condon RE Eds. Shackelford'sSurgery of theAlimentaryTract. 4th Ed.432-449, W.B SaundersCompany, Philadelphia , 1996
- 9.Jensen SL, HarlingH. Prognosisaftersimpleincisionanddrainagefor a first-episodeacute pilonidalabscess. BrJ Surg 1998; 75: 60-1
- 10.SchneiderIHF, Thaler K, Kockerling TF. Treatmentof pilonidalsinusesbyphenolinjections. Int J ColorectalDis 1994; 9:200-202
11. Doğru O, Camci C, Aygen E, et al.Pilonidalsinustreatedwithcrystallizedphenol; An eight-yearexperience. DisColonRectum2004; 47: 1934- 1938.
12. Blumberg NA. Pilonidalsinustreatedwithphenol: an old problem revisited. SurgRound 2001; 24:307-16.
13. Tocchi A, Mazzoni G, Bononi M, Fornasari V, Miccini M, Drumo A, Colace L. Outcome of chronicpilonidaldiseasetreatmentafterambulatoryplainmidlineexcisionand primarysuture. Am J Surg. 2008; 196: 28-33
14. Menteş Ö, Bgıcı M, Bilgin T, Coşkun İ, Özgül O, Ozdemir M . Management of pilonidalsinusdiseasewithobliqueexcisionandprimaryclosure: results of 493 patients.
15. Senapati A, Cripps NPJ, Thompson MR, . Bascom'soperation in the day-surgicalmanagement of symptomaticpilonidalsinus . Br J Surg 2000; 87: 1067-70

16. Anderson JH, Yip CO, Nagabhushan JS, Cennelly SJ. Day-case Karydakis flap for pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51: 134-8
17. Bessa SS, Results of the lateral advancing flap operation (modified Karydakis procedure) for the management of pilonidal sinus disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1935-40
18. Çubukcu A, et al. The role of obesity on the recurrence of pilonidal sinus disease in patients, who were retreated by excision and Limberg flap transposition. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 173-5
19. Milito G, Cortese F, Casciani CU, Rhomboid flap procedure for pilonidal sinus: results from 67 cases. *Int J Colorectal Dis*. 1998; 13: 113-5
20. Toubanakis G. Treatment of pilonidal sinus disease with Z-plasty procedure. *Am Surg* 1986; 52: 611-2
21. Schoeller T, Wechselberger G, et al. Definite surgical treatment of complicated recurrent pilonidal disease with a modified fasciocutaneous V-Y advancement flap. *Surg* 1997; 121: 258-63
22. Dylek ON, Bekerecioğlu M. Role of simple V-Y advancement flap in the treatment of complicated pilonidal sinus. *Eur J Surg* 1998; 164: 961-4
23. Saydam M, Ozturk B, Sinan H, Balta AZ, Demir P, Ozer MT, Demirbas S. Comparison of modified Limberg flap transposition and lateral advancement flap transposition with Burow's triangle in the treatment of pilonidal sinus disease.

8. Bölüm

Peri-İmplant Yumuşak Doku Komponentlerinin Marjinal Kemik Kaybına Etkisi

Büşra TERZİOĞLU¹
Berceste GÜLER²

1 Arş.Gör., Kütahya sağlık bilimleri üniversitesi periodontoloji anabilim dalı, busra.ozaltun@ksbu.edu.tr, ORCID iD 0000-0002-8534-6718

2 Doç.Dr., Kütahya sağlık bilimleri üniversitesi periodontoloji anabilim dalı, berceste.guler@ksbu.edu.tr, ORCID iD 0000-0003-2440-6884

"Biyotip" aynı spesifik genotipe sahip organlar grubu olarak ifade edilmektedir. "Fenotip" ise, belirli bir genotipi paylaşan bir dizi organizmanın, genotip ve çevrenin etkileşimiyle üretilen gözlemlenebilir özellikleri olarak tanımlanmaktadır (1). 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayı raporunda periodontal olarak biyotip terimi yerine fenotip terimi kullanılması gerektiği bildirilmiştir (2). Ayrıca bu çalıştayda peri-implant fenotipin komponentleri, peri-implant keratinize mukoza genişliği (KMG), mukozal kalınlık (MK) ve suprakrestal doku yüksekliğinden (SDY) oluşan yumuşak doku bileşeni ve peri-implant kemik kalınlığını içeren kemik bileşeni olarak açıklanmıştır (2).

Keratinize Mukoza Genişliği

Peri-implant KMG, mukozal marjinden mukogingival birleşime kadar apiko-koronal yönde uzanan keratinize yumuşak dokunun yüksekliğidir (3). Optimal uzun vadeli peri-implant sağlık, fonksiyon ve estetik için gerekli KMG miktarı için önerilen sınıflama şu şekildedir: **yetersiz** KMG (<2 mm) ve **yeterli** KMG (≥ 2 mm).

Doğal dişlerin etrafındaki keratinize dişetinin varlığının önemi Lang ve Loe tarafından literatürde bildirilmiştir (4). Dental implant tedavisinin yaygınlaşmasıyla da peri-implant keratinize mukozanın (KM) gerekliliği ve/veya yeterliliği üzerine bir konsensus oluşmamıştır ve konu tartışmalıdır.

İmplant çevresi anatomi ve yumuşak doku desteği doğal diş çevresindekinden farklıdır. Doğal dişlerdeki periodontal ligament ve sement yapısı implant çevresinde olmadığı için bağ dokusunun implant yüzeyine doğrudan ataçmanı mümkün değildir (5). İmplant yerleştirme ve iyileşme başlığı cerrahisini takiben yumuşak doku iyileşmesi, keratinize veya keratinize olmayan mukozadan oluşan bir transmukozal bölgenin kurulmasıyla sonuçlanır (6). KM, hem serbest hem de yapışık mukozayı içerir ve peri-implant mukozal kenardan mukogingival birleşime kadar uzanır. Yapışık mukozanın titanyum implantın yüzeyine hemidesmozomlar aracılığıyla yapıştığı ve bu ataçmanın mekanik kalitesinin düşük olduğu öne sürülmüştür (7). Zayıf mukoza implant ataçmanı implant destekli sabit protezlerin marjin hattının submukozal olduğu restorasyonlarda implantların enfeksiyona yatkınlığını artırması açısından önemlidir. KM, kolajen açısından zengin bağ dokusundan oluşur ve üzerinde keratinize epitel bulunmaktadır. Bağ dokusunda serbest elastik lif bulunmaz ve lamina propria, periosta sıkıca ve doğrudan bağlıdır (8). Keratinize olmayan mukoza non-keratinize epitel ile kaplıdır ve kollajenden fakir, elastik liften zengin bağ dokudan oluşur. İçerdiği yüksek lif yapısı bağ dokunun periosta bağlantısını ve mukozanın kas gerilimlerine adapte olmasını sağlar (8). Dental implantların

çevresinde keratinize doku bandının mekanik stabilizasyona ve peri-implant sağlığa yüksek düzeyde katkı sağladığı bu nedenle yeterli genişlikte bulunması gerektiği öne sürülmüştür (9-12).

2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Koşullarının Sınıflandırılması Çalıştay'ında KM'nin yokluğunun veya yetersizliğinin peri-implant destek dokuların uzun vadeli sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin kanıtların belirsiz olduğu, oral hijyen önlemlerini olumsuz etkileyebileceğini düşünülse de, bu durumun peri-implantitis için bir risk faktörü olduğuna dair sınırlı kanıt varlığı bildirilmiştir (10).

Literatürde KMG gerekliliği üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (11-19). Souza ve ark. seksen hastada toplam 270 implant bölgesini dahil ettikleri çalışmalarında KMG ile oral hijyen sırasında fırçalama rahatsızlığı düzeyini ve peri-implant klinik değişkenlerini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda 2 mm'den dar KM'ye sahip implant bölgelerinin, 2 mm'den fazla olanlara kıyasla fırçalama rahatsızlığına, plak birikimine, yüksek kanama indeksi (Kİ) skoruna ve implant çevresi yumuşak doku iltihabına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (11).

KMG'nin peri-implant sağlığın klinik parametreleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlayan, 8 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemenin sonuçları da KMG'nin önemini vurgulamıştır. KMG'nin <2 mm'den düşük olduğu durumda plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve Kİ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (12). 2013 yılında sunulan bir derlemede, implantların çevresinde yetersiz KMG varlığının, daha fazla plak birikimi, doku inflamasyonu, mukozal çekilme ve ayrıca ataşman kaybı ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (13).

2009 yılında overdenture restorasyonları destekleyen implantların etrafındaki KMG'nin peri-implant destek doku sağlığına etkisini inceleyen bir çalışmada 66 dental implant değerlendirilmiş ve Gİ skoru, Pİ skoru ve Kİ değerlerinin, dar keratinize mukozaya (<2 mm) sahip implantlarda daha geniş (≥2 mm) KMG'ye sahip implantlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu bildirilmiştir. Ayrıca geniş KMG, daha az mukozal çekilme ve peri-implant ataşman kaybı ile ilişkilendirilmiştir (9). 2019 yılında yayınlanan, KMG ile peri-implant mukozitis arasındaki ilişkileri değerlendirmeyi amaçlayan kesitsel çalışmada, 52 hastada 231 dental implant değerlendirilmiştir. Yetersiz KMG ile peri-implant mukozitis ve hastalık şiddeti anlamlı şekilde ilişkili bulunan bu çalışma sonucunda yazarlar yeterli miktarda KMG'nin peri-implant mukozitis riskini ve şiddetini azaltmaya katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (14). En az 6 aylık takip süreli 36 hastada toplam 110 implantın değerlendirildiği bir analizde, KMG'nin <2 mm olduğu

bölgelerde önemli ölçüde daha fazla plak, marjinal kanama, mukozal inflamasyon ve ayrıca ciddi mukozal çekilme bildirilmiştir (15).

Posterior mandibulaya yerleştirilen dental implantların etrafındaki klinik koşulları, KM varlığı veya yokluğu ile ilgili olarak araştırmayı amaçlayan 98 hastanın dahil olduğu bir araştırmada, 10 yıllık takip sonucunda KM yokluğunun, daha yüksek plak birikimi ve mukoza çekilmesi ve ek cerrahi ve/veya antibiyotik tedavisi gerektiren daha fazla sayıda bölge ile ilişkilendirildiği bulgulanmıştır. Sonuçta yetersiz peri-implant KMG'ye sahip implantların, yeterli ağız hijyeni uygulayan ve yeterli destekleyici periodontal tedavi alan hastalarda bile plak birikimine ve mukozal çekilmeye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (16).

Anterior bölgeye yerleştirilen dental implantlarda estetik başarı için KMG'nin etkisi değerlendirilmiş ve 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, peri-implant keratinize mukozası olmayan hastalar, KMG'si yeterli hastalara kıyasla, implantlarının etrafındaki yumuşak dokunun estetiğinden daha az memnun olduğu bulgulanmıştır (17). Wang ve ark.nın sunduğu bir derlemede, yeterli KMG varlığının daha doğal bir yumuşak doku mimarisi gösterdiği ve mukoza rengini koruduğu bu sayede karşıt ark doğal diş ile uyumlu bir görünüm sağladığı bildirilmiştir (18).

Mukozal Kalınlık

Peri-implant MK, keratinize olan veya olmayan peri-implant yumuşak dokunun horizontal boyutu olarak tanımlanmıştır. Genellikle, mukozal sınırın 1-2 mm apikalinden ve mid-fasialden ölçülür (18). Avila-Ortiz ve ark. 2 mm'den az mukoza kalınlığını *ince*, 2 mm'den yüksek mukoza kalınlığını *kalın* olarak tanımlamayı önermişlerdir (3).

MK ile ilgili literatürde daha çok implant estetiği ile ilişkisini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir in vitro çalışmada 3 farklı mukoza kalınlığının (1.5 mm, 2.0 mm ve 3 mm) titanyum ve zirkonyanın kaplama seramiği olan ve olmayan test maddelerinde renk değişikliğine etkisi incelenmiştir (19). Tüm restoratif materyallerde yumuşak doku kalınlığındaki artışlarla azalan renk değişiklikleri tespit edildiği ve 3.0 mm'lik bir MK ile, herhangi bir test maddesi üzerinde renkteki hiçbir değişikliğin insan gözü tarafından ayırt edilemediği bildirilmiştir (19). Lops ve ark. da titanyum, zirkonyum ve altın abutmentin MK ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, ince MK'de titanyum abutment, zirkonyum ve altın abutmenta göre daha düşük estetik başarı gösterdiğini sunmuşlar ve yumuşak dokunun restoratif materyallerden dolayı renk değiştirmesini önlemek için MK'nin 2 mm'den fazla olması gerektiğini belirtmişlerdir (20).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada peri-implant mukoza rengini korumada anodik oksidasyon ile renklendirilmiş titanyumun etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Titanyum abutment, pembe titanyum abutment ve altın abutment, anodize edilmiş ve anodize edilmemiş titanyum ve zirkonya abutment ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda anodize edilmiş altın ve anodize edilmiş pembe titanyum abutmentin, anodize edilmemiş titanyum abutmente göre daha iyi estetik sağladığı ve ayrıca zirkonya abutmentin estetik bölge için en uygun materyal olduğu belirtilmiştir (21).

Periodontal fenotip çalışmalarında, kalın fenotipin esnek olduğu ve bu nedenle patolojik cep oluşumuna eğilim yaratacağı; ince fenotipin kırılğan ve dişeti çekilmesine yatkın olduğu belirtilmiştir (22). Peri-implant fenotipin benzer özellik gösterebileceği düşünülmüştür (23). Peri-implant mukozanın fenotipinin belirlenmesinde gingival fenotipin tespiti ile benzer yöntemler kullanılmaktadır. Peri-implant mukoza fenotipinin gözlemsel değerlendirilmesinde periodontal sondun sulkus içine yerleştirilmesi ve sondun görüntüsünün izlenmesi tekniği kullanılmaktadır. Bu teknikte sondun hatları mukoza üzerinden izlenebiliyorsa ince fenotip, maskeleniyorsa kalın fenotip olarak sınıflandırılır (23, 24). Aynı teknikte 3 farklı renge sahip özel periodontal sondlar da kullanılabilir. Beyaz, yeşil ve mavi uçlara sahip periodontal sond sulkusa yerleştirilir; beyaz uç görünüyorsa ince, sadece yeşil uç görünüyorsa orta ve sadece mavi uç görünüyorsa kalın fenotip olarak sınıflandırılır (25). Peri-implant MK'nin nicel değerlendirmesi için kumpas, dijital prob, periodontal sond, endodontik eğe, radyografiler ve ultrasonik cihazlar kullanılabilir (24). Geleneksel kumpas ile MK implant boynu hizasında mukoza marjından ölçülebilmektedir (20). Lokal anestezinin ardından üzerinde milimetrik işaret bölgeleri olan bir periodontal sond mukozaya dik bir şekilde kemik direnci hissedilene kadar ilerletilmektedir (26). Bu şekilde ölçmek için stoperli endodontik eğeler veya stoperli akupunktur iğneleri de kullanılmaktadır; mukozaya dikey olarak batırılan eğenin/iğnenin stoperi mukozaya temas ettirilir ardından mukoza içinde kalan kısım ölçülmektedir (21). Ölçümlerin daha hassas olmasını sağlamak için dijital kumpaslar kullanılmaktadır (25). İmplant operasyonu esnasından MK'yi ölçmek için bukkal flebin kalınlığı bir hassas kumpas ile ölçülebilmektedir (27). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi üzerinden de dikey ve yatay MK ölçülebilmektedir (28).

MK ile peri-implant marjinal kemik kaybının (MKK) ilişkisi de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Thoma ve ark.nın yayınladıkları derlemede kalın (hem orijinal olarak var olan hem de bir allograft ile augmentasyondan sonra) peri-implant mukozanın mevcudiyetinin, peri-implant marjinal kemiğin korunmasında etkili olduğu belirtilmiştir (29). 2021 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve ağ meta-analizi, peri-implant yumuşak doku hacmini artırmak için yapılan modifikasyonların MKK'ye etkisini araştırmıştır. MK'yi arttırmak adına yapılan modifikasyonların MKK'yi önlemedeki faydası doğrulanmıştır (30).

Peri-implant ince mukoza fenotipinin ve yetersiz KMG'nin peri-implant sağlık üzerindeki etkisini araştıran çalışma sonucunda hem ince MK'ye sahip implantların hem de yetersiz KMG'ye sahip implantların peri-implant mukozitis, peri-implantitis prevalansı ve ağız hijyeni sırasında ağrı/rahatsızlık şikayeti istatistiksel olarak daha yüksek bulgulanmıştır (31).

Kaminaka ve ark. tarafından implant hastalarında protetik restorasyonu takiben 1 yıllık süre boyunca bukkal alveolar kemik ve mukozanın yatay ve dikey boyutlarındaki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma sunulmuştur ve MK'nin başlangıç alveol kemik kalınlığı ve 1 yıllık takip sonundaki dikey mukoza boyutunu korumak ve estetiği sağlamak için önemli olduğu bildirilmiştir. (28).

MK terimi, literatürde krestal kemik üzerindeki yumuşak dokuların dikey boyutunu tanımlamak için de kullanılmıştır (32). Daha sonra araştırmacılar bu fenomeni ayrı tanımlayıp "krestal kemik üzerindeki dikey yumuşak doku kalınlığı" veya "vertikal mukoza kalınlığı" terimleri kullanmışlardır. 2018 yılında sunulan son konsensus raporuna göre ise "SDY" terimi kullanılmaktadır (18).

Suprakrestal Doku Yüksekliği

Suprakrestal doku yüksekliği (SDY), bir implant çevresinde krestal kemikten mukoza kenarına kadar olan dikey yumuşak doku boyutudur. Proksimal bölgelerde dahil olmak üzere çevresel olarak değerlendirilmektedir (3). SDY ölçümünde mid-krestal insizyonun ardından bukkal flep kaldırılır ve eleve edilmemiş palatal-lingual flebin marjinenin alveoler kret tepesine doğru 1.0 mm işaretli periodontal sond ile vertikal ölçüm yapılır (33). Ortiz ve ark. suprakrestal doku yüksekliğini 3 mm üzerinden değerlendirmiş ve 3 mm'den az doku yüksekliğini **kısa** SDY, 3 mm ve daha yüksek değerleri **uzun** SDY olarak sınıflandırmayı önermiştir (3).

SDY terimi "suprakrestal doku ataçmanı" terimi ile karıştırılmamalıdır. Suprakrestal doku ataçmanı, suprakrestal yapışık dokuların (birleşim epiteli ve suprakrestal bağ doku) apiko-koronal boyutlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Biyolojik genişlik ismiyle daha yaygın kullanılan bu fenomenin suprakrestal doku ataçmanı olarak ifade edilmesi önerilmiştir (33). SDY, sulkuler epiteli, birleşim epitelini ve abutment yüzeyine bağlı olmayan suprakrestal bağ dokusunu kapsamaktadır ve genellikle suprakrestal doku ataçmanından daha uzundur (34).

1996'da Berglundh ve Lindhe'nin yayınladığı bir çalışmada peri-implant mukozanın belirli bir minimum genişliğe sahip olması gerektiği ve stabil bir yumuşak doku bağlantısının oluşmasına izin vermek için kemik rezorpsiyonunun gerçekleşebileceği bildirilmiştir (35). Bu klasik çalışmaya dayanarak, son yıllarda araştırmacılar SDY ile peri-implant MKK ilişkisini ortaya koymak için

çalışmalar yayınladılar. Linkevicius ve ark.nın 2009'da yayınladıkları bir yıllık takipli çalışma sonucunda 2 mm veya daha az SDY olan vakalarda, 1.38 mm MKK gözlenirken 2 mm'den yüksek SDY vakalarında implant çevresinde 0,25 mm'lik MKK görüldüğü bildirilmiştir (36). Benzer sonuçlu bir çalışmada, kısa SDY (2 veya daha az) grubundaki implantlarda ortalama mesialde 1,22 mm ve distalde 1,14 mm MKK oluşurken uzun SDY grubundaki implantlarda mesialde 0,22 mm ve distalde 0,20 mm meydana geldiği bildirilmiştir (37). Bir başka çalışmada kemik seviyesinde yerleştirilen dental implantlarda, uzun SDY'ye sahip implantlarda, kısa SDY'ye sahip implantlara kıyasla önemli ölçüde daha az MKK tespit edildiği ancak doku seviyesi implantlar kullanıldığında ve implant-abutment bağlantısı krestal kemik seviyesinin 2,5 mm üzerinde olduğunda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (38).

Peri-implant MKK'yi önlemek için implant ve abutment birleşiminde farklı dizaynlara gidilmiştir. Bu amaçla geliştirilen platform switching konsepti, implant-abutment bağlantısını kemik tepesinden uzaklaştırarak mikro boşluk oluşumunu küçültür ve sızıntıyı azaltmaktadır ve böylece peri-implant inflamasyonu ve nihayetinde kemik rezorbsiyonunu engellemeyi hedeflemiştir. Platform switching implantların etrafındaki ince mukozal dokuların krestal kemik stabilitesi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, SDY'nin 2 mm veya daha az olması durumunda, platform switching implantların MKK'yi önlemediği belirtilmiştir (39). Bu çalışmada histolojik analiz yapılmadığını bu sebeple platform switching implantlarda SDY'nin MKK'ye etkisini klinik ve histolojik değerlendirmesini amaçladıklarını belirten Canullo ve ark.nın üç yıl takipli çalışma sonuçlarına göre 1. yıl ve 3. yıl takip radyografilerinde kısa (2 mm'den az) ve uzun (2 mm ve daha fazla) SDY grupları arasında MKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (40). Linkevicius ve ark.nın 2018 yılında sundukları bir çalışmada SDY ince (2 mm ve daha az), orta (2.5 mm) ve kalın (3 mm ve daha fazla) olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. SDY'nin üçgen şekilli kemik seviyesindeki implantlar etrafındaki krestal kemik stabilitesine etkisini inceleyen bu çalışma sonucunda kalın SDY grubunda, orta veya ince SDY grubuna kıyasla önemli ölçüde daha az MKK meydana geldiği, orta ve ince SDY grupları arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (41).

Lazerle implant boynunun mikro yapısı marjinal kemik seviyelerini korumak için tasarlanmış bir modifikasyondur. 8–2 µm aralığında lazerle kesilen mikro yivli implant yüzey derinlikleri ve genişlikleri, bağ dokusunun implant boynuna doğrudan temas etmesine izin vererek krestal kemik rezorbsiyonunu azalttığı düşünülmektedir (42). Lazer mikro dokulu implantların ve platform switching implantların 2 mm veya daha az SDY'de marjinal kemik stabilitesine etkileri karşılaştırıldığında her ikisinin de MKK'ye engel olamadığı bildirilmiştir (43). Bu

Çalışmalardan farklı olarak 2020 yılında yayınlanan bir makalede farklı SDY seviyelerinde, kısa ve uzun abutment kullanımının peri-implant MKK üzerindeki etkisi araştırılmış ve kısa (1 mm) abutmentli implantlarda, uzun abutment kullanılan implantlara kıyasla daha fazla MKK gösterdiği ancak SDY'nin önemli bir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir (44).

2020 yılında yayınlanan, en az bir yıl takibe sahip 7 prospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz raporunda, uzun (≥ 2 mm) ve kısa (< 2 mm) SDY bulunan alanlara yerleştirilen implantlarda uzun SDY olan implantların çevresinde kısa SDY'ye sahip implantların çevresine göre önemli ölçüde daha az MKK olduğu bildirilmiştir (45).

Periodontitis ys olan hastalarda çok uzun SDY'nin peri-implant hastalık üzerine etkisini gözlemlemeyi amaçlayan bir çalışma yayınlanmıştır. Altmış altı implantın dahil edildiği bu çalışmada SDY normal ($\leq 4,5$ mm) ve uzun ($> 4,5$ mm) olarak iki gruba ayrılmıştır. Dokuz aylık bir takip sonucunda uzun SDY grubunda, sondlanabilir cep derinliği, distalde ve mesialde ortalama MKK daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, uzun SDY grubunda peri-implantitis prevalansının normal SDY grubundan anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (46).

Yumuşak Doku Augmentasyonlarının Marjinal Kemik Kaybı zerine Etkisi

İnce peri-implant yumuşak doku fenotipinin MKK üzerindeki olumsuz etkisi araştırmacıları fenotip modifikasyonları üzerine çalışmaya yöneltti. KMG ve MK'yi artırmak için uygulanan augmentasyon operasyonlarının MKK'ye etkisini inceleyen bir sistematik derleme raporunda, MK kazanımı için otojen greftlerin kullanımı ile önemli ölçüde daha az MKK olduğu ve keratinize doku kazanımı için, otojen greftlerle birlikte apikale pozisyone flep kullanımının, yine MKK'yi azalttığı ve ayrıca Kİ'de iyileşme sağladığı belirtilmiştir (29).

Cairo ve ark. yayınladıkları sistematik derleme ve meta analizde KMG ve SDY'yi artırmak için kullanılan bağ doku greftinin ve ksenojenik kollajen matriksin marjinal kemik stabilitesine etkisini karşılaştırmıştır. On dört randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bu derlemede, protetik tedaviden önce peri-implant yumuşak doku kalınlığını iyileştirmede bağ doku greftinin kollajen matriksten daha etkili olduğu ve marjinal kemik stabilitesini sağlamada faydalı olduğu belirtilmiştir (47).

İnce mukozal dokuların allojenik membran ile kalınlaştırılmasından sonra implantların marjinal kemik stabilitesini nasıl koruduğunu değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma yayınlanmıştır (37). Bu çalışmada kısa SDY olan, uzun SDY olan ve kısa SDY allojenik membranla kalınlaştırılmış olan implantların bir

yıllık radyografik takibinde MKK değerlendirilmiştir. Allojenik membran ile büyütülen SDY grubunda, kısa SDY grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha az MKK tespit edildiği ve implant yerleştirme sırasında ince yumuşak dokuların allojenik membran ile büyütülmesi, MKK'yi azaltmanın bir yolu olabileceği bildirilmiştir (38).

Farklı yumuşak doku greft materyallerinin peri-implant fenotip modifikasyonundaki etkilerini değerlendiren ağ meta analizde bağ dokusu grefti, kollajen matriks ve aselüler dermal matriks ile kombinasyon halindeki bilaminar tekniklerin önemli MK artışı sağladığı, apikale pozisyone fleple serbest dişeti grefti kombinasyonunun, KMG'yi artırmak için en etkili teknik olduğu bulgulanmıştır. Apikale pozisyone flep yoluyla KMG büyütmesi, kullanılan greft materyalinden bağımsız olarak, sondlama derinliğinde ve Pİ'de önemli bir azalma ile ilişkilendirilirken, bağ dokusu grefti veya kollajen matriks ile bilaminar tekniklerin, marjinal kemik seviyesi stabilitesi üzerinde faydalı etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (48).

Sonuç

Literatürde peri-implant fenotipin yumuşak doku komponentlerinin yetersizliğinin yüksek Pİ, Gİ ve Kİ değerleri ile ilişkili olduğu ve fırçalamada rahatsızlık hissini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ince bir fenotipin abutmentın metalik renginin yansıması veya mukozal çekilme sebebiyle estetik başarısızlığa neden olduğu da belirtilmiştir. İnce fenotipin peri-implantitis için bir risk faktörü olması konusunda literatürde sınırlı kanıt bulunmaktadır, ancak özellikle SDY komponentinin yetersiz olmasının MKK'yi artırdığı pek çok çalışmada bildirilmiştir. İmplantların marjinal kemik stabilitesini koruyarak uzun dönem fonksiyon ve estetik başarısını sağlamak için, yumuşak doku fenotipinin doğru tespiti ve gerekirse augmentasyon prosedürleri ile yetersiz komponentin artırılması faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Fisch GS. Whither the genotype-phenotype relationship? An historical and methodological appraisal. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Sep;175(3):343-353. doi: 10.1002/ajmg.c.31571. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28834162.
2. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733. PMID: 29926943.
3. Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang HL. The peri-implant phenotype. *J Periodontol*. 2020 Mar;91(3):283-288. doi: 10.1002/JPER.19-0566. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32027021.
4. Lang NP, Löe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol*. 1972 Oct;43(10):623-7. doi: 10.1902/jop.1972.43.10.623. PMID: 4507712.
5. Lindhe J, Berglundh T. The interface between the mucosa and the implant. *Periodontol* 2000. 1998;17:47–54.
6. Wennström JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability?. *Clin. Oral Implants Res*. 23 (Suppl. 6), 2012, 136–146 doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02540.x
7. Jansen JA, de Wijn JR, Wolters-Lutgerhorst JM, van Mullem PJ. Ultrastructural study of epithelial cell attachment to implant materials. *J Dent Res*. 1985;64:891–896.
8. Ten Cate, A.R. (1994). *Oral histology. Development. Structure and function*. St. Louis: Mosby. Chapter 3.
9. Adibrad M, Shahabuei M, Sahabi M. Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures. *J Oral Implantol*. 2009;35(5):232-7. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00035.1. PMID: 19882819.
10. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S267-S290. doi: 10.1002/JPER.16-0350. PMID: 29926957.

11. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araujo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27:650– 655.
12. Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang CW, Karimbux N. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013 Nov-Dec;28(6):1536-45. doi: 10.11607/jomi.3244. PMID: 24278922.
13. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol.* 2013 Dec;84(12):1755-67. doi: 10.1902/jop.2013.120688. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23451989.
14. Grischke J, Karch A, Wenzlaff A, Foitzik MM, Stiesch M, Eberhard J. Keratinized mucosa width is associated with severity of peri-implant mucositis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2019 May;30(5):457-465. doi: 10.1111/clr.13432. Epub 2019 Apr 25. PMID: 30972785.
15. Esfahanizadeh N, Daneshparvar N, Motallebi S, Akhondi N, Askarpour F, Davaie S. Do we need keratinized mucosa for a healthy peri-implant soft tissue? *Gen Dent.* 2016 Jul-Aug;64(4):51-5. PMID: 27367634.
16. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Apr;27(4):491-6. doi: 10.1111/clr.12563. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25706508.
17. Bonino F, Steffensen B, Natto Z, Hur Y, Holtzman LP, Weber HP. Prospective study of the impact of peri-implant soft tissue properties on patient-reported and clinically assessed outcomes. *J Periodontol.* 2018 Sep;89(9):1025-1032. doi: 10.1002/JPER.18-0031. Epub 2018 Aug 14. PMID: 29802630.
18. Wang II, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL. The peri-implant phenotype and implant esthetic complications. Contemporary overview. *J Esthet Restor Dent.* 2021 Jan;33(1):212-223. doi: 10.1111/jerd.12709. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459483.
19. Jung RE, Sailer I, Hämmerle CH, Attin T, Schmidlin P. In vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007 Jun;27(3):251-7. PMID: 17694948.
20. Lops D, Stellini E, Sbricoli L, Cea N, Romeo E, Bressan E. Influence of abutment material on peri-implant soft tissues in anterior areas with thin gingival biotype: a multicentric prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Oct;28(10):1263-1268. doi: 10.1111/clr.12952. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27699895.)

21. Wang T, Wang L, Lu Q, Fan Z. Influence of anodized titanium abutments on the esthetics of the peri-implant soft tissue: A clinical study. *J Prosthet Dent.* 2021 Mar;125(3):445-452. doi: 10.1016/j.prosdent.2019.12.023. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32204926.
22. Müller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):621-6. doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027009621.x. PMID: 10983595.
23. Kan JY, Rungcharassaeng K, Umezu K, Kois JC. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *J Periodontol.* 2003 Apr;74(4):557-62. doi: 10.1902/jop.2003.74.4.557. PMID: 12747463.
24. Belák Š, Žižka R, Starosta M, Zapletalová J, Šedý J, Štefanatný M. The influence of gingival phenotype on the morphology of the maxillary central papilla. *BMC Oral Health.* 2021 Jan 23;21(1):43. doi: 10.1186/s12903-021-01400-x. PMID: 33485351; PMCID: PMC7825197.
25. Kloukos D, Koukos G, Doulis I, Sculean A, Stavropoulos A, Katsaros C. Gingival thickness assessment at the mandibular incisors with four methods: A cross-sectional study. *J Periodontol.* 2018 Nov;89(11):1300-1309. doi: 10.1002/JPER.18-0125. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30043972.
26. Malpartida-Carrillo V, Tinedo-Lopez PL, Guerrero ME, Amaya-Pajares SP, Özcan M, Rösing CK. Periodontal phenotype: A review of historical and current classifications evaluating different methods and characteristics. *J Esthet Restor Dent.* 2021 Apr;33(3):432-445. doi: 10.1111/jerd.12661. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32955762.
27. Garaicoa-Pazmino C, Mendonça G, Ou A, Chan HL, Mailoa J, Suárez-López Del Amo F, Wang HL. Impact of mucosal phenotype on marginal bone levels around tissue level implants: A prospective controlled trial. *J Periodontol.* 2021 Jun;92(6):771-783. doi: 10.1002/JPER.20-0458. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33107977.
28. Kaminaka A, Nakano T, Ono S, Kato T, Yatani H. Cone-Beam Computed Tomography Evaluation of Horizontal and Vertical Dimensional Changes in Buccal Peri-Implant Alveolar Bone and Soft Tissue: A 1-Year Prospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015 Oct;17 Suppl 2:e576-85. doi: 10.1111/cid.12286. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25535809.
29. Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE, Sanz-Sánchez I. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin*

- Oral Implants Res. 2018 Mar;29 Suppl 15:32-49. doi: 10.1111/clr.13114. PMID: 29498129.)
30. Tavelli L, Barootchi S, Avila-Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol*. 2021 Jan;92(1):21-44. doi: 10.1002/JPER.19-0716. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32710810.)
 31. Gharpure AS, Latimer JM, Aljofi FE, Kahng JH, Daubert DM. Role of thin gingival phenotype and inadequate keratinized mucosa width (<2 mm) as risk indicators for peri-implantitis and peri-implant mucositis. *J Periodontol*. 2021 Dec;92(12):1687-1696. doi: 10.1002/JPER.20-0792. Epub 2021 May 2. PMID: 33856690.
 32. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. Reaction of crestal bone around implants depending on mucosal tissue thickness. A 1-year prospective clinical study. *Stomatologija*. 2009;11:83-91.)
 33. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733. PMID: 29926943.
 34. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S249-S256. doi: 10.1002/JPER.16-0424. PMID: 29926949.
 35. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol*. 1996 Oct;23(10):971-3. doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb00520.x. PMID: 8915028.) .
 36. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009 Jul-Aug;24(4):712-9. PMID: 19885413.
 37. Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Feb;26(2):123-9. doi: 10.1111/clr.12301. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24313250.
 38. van Eekeren P, van Elsland P, Tahmaseb A, Wismeijer D. The influence of initial mucosal thickness on crestal bone change in similar

- macrogeometrical implants: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Feb;28(2):214-218. doi: 10.1111/clr.12784. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26799528.
39. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. Influence of thin mucosal tissues on crestal bone stability around implants with platform switching: a 1-year pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;68(9):2272-7. doi: 10.1016/j.joms.2009.08.018. PMID: 20605308.
 40. Canullo L, Camacho-Alonso F, Tallarico M, Meloni SM, Xhanari E, Penarrocha-Oltra D. Mucosa Thickness and Peri-implant Crestal Bone Stability: A Clinical and Histologic Prospective Cohort Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017 May/June;32(5):675–681. doi: 10.11607/jomi.5349. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28296981.
 41. Linkevicius T, Linkevicius R, Alkimavicius J, Linkeviciene L, Andrijauskas P, Puisys A. Influence of titanium base, lithium disilicate restoration and vertical soft tissue thickness on bone stability around triangular-shaped implants: A prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Jul;29(7):716-724. doi: 10.1111/clr.13263. Epub 2018 May 31. PMID: 29855100.
 42. Nevins M, Nevins ML, Camelo M, Boyesen JL, Kim DM. Human histologic evidence of a connective tissue attachment to a dental implant. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008 Apr;28(2):111-21. PMID: 18546807.
 43. Linkevicius T, Puisys A, Svediene O, Linkevicius R, Linkeviciene L. Radiological comparison of laser-microtextured and platform-switched implants in thin mucosal biotype. *Clin Oral Implants Res.* 2015 May;26(5):599-605. doi: 10.1111/clr.12544. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25558894.
 44. Spinato S, Stacchi C, Lombardi T, Bernardello F, Messina M, Dovigo S, Zaffe D. Influence of abutment height and vertical mucosal thickness on early marginal bone loss around implants: A randomised clinical trial with an 18-month post-loading clinical and radiographic evaluation. *Int J Oral Implantol (Berl).* 2020;13(3):279-290. PMID: 32879932.
 45. Di Gianfilippo R, Valente NA, Toti P, Wang HL, Barone A. Influence of implant mucosal thickness on early bone loss: a systematic review with meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci.* 2020 Aug;50(4):209-225. doi: 10.5051/jpis.1904440222. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32643328; PMCID: PMC7443387.
 46. Zhang Z, Meng HX, Han J, Zhang L, Shi D. [Effect of vertical soft tissue thickness on clinical manifestation of peri-implant tissue in patients with

- periodontitis]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Apr 18;52(2):332-338. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.02.022. PMID: 32306019; PMCID: PMC7433446.
47. Cairo F, Barbato L, Selvaggi F, Baielli MG, Piattelli A, Chambrone L. Surgical procedures for soft tissue augmentation at implant sites. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Implant Dent Relat Res. 2019 Dec;21(6):1262-1270. doi: 10.1111/cid.12861. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729830.
48. Tavelli L, Barootchi S, Avila-Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. J Periodontol. 2021 Jan;92(1):21-44. doi: 10.1002/JPER.19-0716. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32710810.

9. Bölüm

Kalp Yetmezliği Patofizyolojisine Güncel Bir Yaklaşım: Kalp-Bağırsak Eksen

Canberk BALIKÇI¹

¹ Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şanlıurfa, Türkiye

*Sorumlu Yazar: canberkbalikci@gmail.com

1. Giriş

Bağırsağın, kalp yetmezliği (KY) patofizyolojisindeki potansiyel rolü son zamanlarda artan derecede dikkat çekmeye başlamıştır. KY'li olgularda azalan kalp debisi, artan doku konjesyonu ve periferik vazokonstriksiyon geliştiği bilinmektedir (Kamo vd., 2017). Bu bozukluklar, bağırsak epitel fonksiyonunu bozarak, kötü beslenme ve kaşeksiyle birlikte şiddetli KY'yi komplike hale getirebilmekte ve ayrıca bakterilerin ürettiği endotoksinlerin bağırsak epitel bariyeri boyunca translokasyonuna da neden olarak sistemik inflamatuvar cevabı indükleyebilmektedir (Nagatomo ve Tang, 2015; Rogler ve Rosano, 2014; Sundaram ve Fang, 2016; Verbrugge vd., 2013). Bağırsakta vücuttaki hücrelerden daha fazla mikrobiyal hücre bulunmakta ve bunların birleşik genomları, vücuttaki genlerin sayısının en az yüz katı kadar olan milyonlarca gen içerdiği bilinmektedir (Kamo vd., 2017a).

Disbiyozis olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve işlevindeki dengesizliklerin, gastrointestinal hastalıklardan metabolik, yangısal ve nörolojik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede bozukluklar ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar, yapılan araştırmalar ile birlikte artış göstermektedir. Örneğin bir araştırmada, bağırsak mikrobiyozisinin KY ile ilişkili olduğunu saptamak için KY olgularından alınan dışkı örneklerinin 16S ribozomal RNA geni sekanslaması kullanılmış, bunun sonucunda da bağırsak mikrobiyotasının KY'de yer alan patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Kamo vd., 2017b).

Kardiyovasküler hastalık (KVH), gelişmekte olan ülkelerde artan insidans ile birlikte önde gelen bir ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (Go vd., 2014). Genetik ve çevresel faktörler tarafından oluşturulan kombinasyon, KVH gelişim riskine katkıda bulunmaktadır (Nabel, 2003). KVH'lerin önemli bir çoğunluğu, genellikle ateroskleroz gibi altta yatan koroner arter hastalıklarının bir sonucu olan iskemik kalp hastalığına atfedilebilmektedir. Ateroskleroz için risk faktörleri arasında lipidemi, hipertansiyon, obezite ve diyabet bulunmaktadır (Davignon ve Ganz, 2004; Mulvihill ve Huff, 2012).

Geçtiğimiz yıllarda, özellikle gastrointestinal sistem içerisinde simbiyotik olarak yaşayan mikroorganizmaların ekolojik çeşitliliği hakkında artan bir bilgi birikimi olmaya başlamıştır. Bağırsakta 100 trilyondan fazla mikrobiyal hücre bulunmakta ve bu, vücuttaki konakçı hücrelerden çok daha fazla olduğu bilinmektedir (Lozupone vd., 2012). Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal simbiyotik konakçı birlikte gelişmekte ve konakçının çeşitli fizyolojik ve metabolik süreçlerine önemli bir şekilde katkıda bulunmaktadır. Bağırsaktaki mikrobiyal topluluğun bileşimi, yalnızca gıdasal ürünlerden değil, aynı zamanda konağın genetik varyantlarından ve ayrıca konağın fizyolojisini ve homeostazını

bozan herhangi bir değişiklikten de büyük ölçüde etkilenebilmektedir. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarla bağırsak mikrobiyotası ile insan ve hayvan hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler artmasına rağmen (Cenit vd., 2014; Lee ve Hase, 2014), bağırsak mikrobiyotasının sağlıktaki katılımcı rolleri, immun sistem fonksiyonu ve hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilgili bulgular son yıllarda keşfedilmeye başlanmıştır. Değişmiş bağırsak sağlığının ve mikrobiyal disbiyozun bazı hastalıkların patogeneğinde rolü ile ilişkili kanıtlanmış bildiri mevcudiyeti vardır (Carding vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının değişmesi, yiyeceklerin sindirilmesine ve metabolitlerin emilmesine büyük ölçüde katkıda bulunabilmekte ve bu da aterosklerozdan kardiyorenal disfonksiyona kadar bir dizi KVH'nin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Tang ve Hazen, 2014).

Gastrointestinal ekosistem, aksi iddia edilemeyecek şekilde vücuttaki en büyük endokrin ve parakrin organ olduğu, sistemik dolaşımda taşınabilen ve konakçıdaki diğer organ sistemlerine dağıtılabilen çeşitli biyolojik olarak aktif bileşikler üretmekte ve böylelikle çeşitli temel biyokimyasal süreçleri etkilediği bildirilmektedir (Tang ve Hazen, 2014).

Bağırsak mikrobiyomu, tüm vücut metabolik homeostazını ve organ fizyolojisini kontrol etmede önemli bir rol oynamaktadır (Ussher vd., 2013). Koroner kalp hastalığı (KKH) dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (KVH), batı dünyasında nüfusun yaklaşık üçte birini etkileyen başlıca ölüm nedenleri olduğu bilinmektedir. Son on yılda yapılan çalışmalar, ateroskleroz, KVH ve KY'nin patogeneğinde bağırsak mikrobiyomunun potansiyel bir rol oynadığını öne sürdüğünü göstermektedir. Rodentlerde yapılan çalışmalarda bağırsak mikroplarının kalp hastalığı riskini etkileyebileceğini öne sürse de, bu bağlantı insanlarda tam olarak gösterilmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, mikrobiyomun ve bakteriyel translokasyonun (BT) potansiyel rolü için KVH patogeneğine katkıda bulunabilecek ve sağaltımsal yaklaşımlar için hedef görevi görebilecek çeşitli mekanizmaları gözden geçirilerek konunun önemi vurgulanmıştır (Forkosh ve Ilan, 2019).

2. Kalp Yetmezliğinde Bağırsak Epitelial Disfonksiyonu

Kalp yetmezliği bulunan olgularda bağırsağın morfolojik yapısı ve fizyolojik işlevi temel anlamda değişmektedir. Özellikle, KY'li hastalarda, KY'nin şiddeti ile doğru orantılı olarak, bağırsakta kan akışının azaldığı belirlenmiştir. Kaşektik hastalar üzerinde yapılan ultrasonografik ölçümler neticesinde mezenterik arterlerde kan akışının önemli derecede azaldığı da bildirilmektedir (Sandek vd., 2014). KY hastalarında bağırsak ödemi gösteren (Sandek vd., 2007), ileumun son kısmı ve kolon duvarının kalınlaşması ile birlikte, alınan ince bağırsak

biyopsisinde artmış kollajen birikimi olduğu bildirilmektedir (Arutyunov vd., 2008).

Bağırsak villuslarında arterioller ile venüller, ters akımlı bir mikro dolaşım sistemi oluşturmaktadır. Böylelikle, arteriyolar oksijen villus ucuna ulaşmadan önce venüllerde şant yaparak villus ucunda en düşük oksijen konsantrasyonunun oluşmasına sebebiyet vermektedir. KY hastalarında, artmış konjesyon, azalmış perfüzyon ve vazokonstriksiyon sebebiyle bağırsakta şekillenen mikro dolaşım bozuklukları olduğu bilinmektedir. Bu hemodinamik değişiklikler, özellikle villus ucunda şiddetli hipoksiye neden olduğu bilinmekte (Verbrugge vd., 2013) ve bununla beraber, KY'de bağırsak iskemisinin bir sonucu olarak bağırsak epitel hücreleri işlevsel olarak hasar görebileceği de bildirilmektedir (Kamo vd., 2017a).

Epitel disfonksiyon şeker, protein ve yağ emilimini bozmakta ve bu da beslenme durumu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olacağından dolayı kaşeksiye katkıda bulunarak ileri kalp yetersizliğine sahip olguları daha da komplike hale getirebilmektedir (Arutyunov vd., 2008; Sandek vd., 2007). Bununla beraber, bağırsak epitel hücrelerinin bozulmuş bariyer işlevi, bağırsakta bulunan bakterilerin ürünleriyle birlikte dolaşım sistemine translokasyonuna da neden olduğu bilinmektedir.

Gram negatif bakteriler tarafından üretilen endotoksin ve lipopolisakkaritler, sistemik dolaşıma girdikten sonra, KY'yi daha da kötüleştiren yangısal reaksiyonları tetikleyebileceği çalışmalarca gösterilmektedir (Nagatomo ve Tang, 2015; Sundaram ve Fang, 2016; Rogler ve Rosano, 2014; Verbrugge vd., 2013). Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi dolaşımdaki yangısal sitokin düzeyleri akut dekompanse KY hastalarında sürekli olarak yükseldiği ve klinik iyileşmeden sonra dahi stabil olaran kaldığı bildirilmektedir (Levine vd., 1990; Milani vd., 1996). Yangısal sitokinlerin dolaşım seviyelerindeki artış, KY hastalarında ölüm riski ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (Deswal vd., 2001; Rauchhaus vd., 2000). Buna rağmen, randomize plasebolu ve çift kontrollü araştırmalarda TNF- α antagonistleri, KY'li hastalarda ölüm veya hospitalize riski üzerinde hiçbir etkisi bulunmadığı bildirilmektedir (Chung vd., 2003; Mann vd., 2004). Diğer bir taraftan ise, KY'li hastalarda plazma endotoksin seviyesi akut dekompanzasyon aşamasında yükselirken, tedavi sonrası normale döndüğü de bildirilmektedir (Niebauer vd., 1999; Peschel vd., 2003). Endotoksin seviyeleri, akut dekompanzasyon aşamasında hepatik venöz kanda, sol ventriküle oranla, önemli ölçüde daha yüksek seyrettiği, bu durumun da endotoksinin bağırsaktan sistemik dolaşıma girebileceğini gösterdiği bildirilmektedir (Peschel vd., 2003).

3. Kalp Yetmezliğinde Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan ve bağırsak mikrobiyotası milyonlarca yıldır birlikte evrimleşerek yakın ve etkileşimli bir şekilde gelişmiş ve bağırsak mikrobiyotası, konakçı homeostazının korunmasında kritik bir rol oynayacak rol üstlenmiştir. İnsan bağırsağında vücuttaki insan hücrelerinin sayısından daha fazla olacak miktarda, 1014'ten fazla mikrobiyal hücre olduğu bilinmektedir. Yakın zamana kadar, mikrobiyal dünyaya bakışımız büyük ölçüde kültür temelli bir yaklaşıma bağlıyken, kültürden bağımsız yaklaşımlardaki son yenilikler, insan bağırsağı mikrobiyotasına ilişkin kapsamlı bir bakış açısı sağlamıştır (Kamo vd., 2017a). 1.267 dışkı örneği yeni nesil metagenomik sekanslaması yapılarak, insan genlerinin sayısından en az 100 kat daha fazla olan yaklaşık 10 milyon mikrobiyal gen, bağırsak mikrobiyom kataloğu oluşturmak için kullanılmış, bu gen ürünlerinin büyük bir miktarı ve genişçe bir skalası, konakçı fizyolojik süreçlerini tamamladığı bildirilmektedir (Liv vd., 2014). Bu fizyolojik süreçlere örnek olarak, bağırsak mikrobiyotası, konakçı bağışıklık sisteminin maturasyonunu kolaylaştırdığı, konağa enerji kaynağı sağlamak için gıdasal bileşenleri metabolize edip, konakçı hücre fonksiyonunu etkileyen çeşitli bileşiği biyosentezinde görev aldığı da bildirilmektedir (Belkaid ve Hand, 2014; Fischbach MA ve Segre, 2016). Teknoloji sayesinde yapılan metagenomik analizleri ile birlikte, disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmiş bir bileşiminin, gastrointestinal hastalıklardan yangısal, metabolik, hepatik, nörolojik ve KVH'lere kadar geniş bir ölçütteki konakçı bozukluklarıyla ilişkili olduğunu da ortaya çıkardığı bildirilmektedir (Lynch SV ve Pedersen, 2016). İnsan donörlerinden germ-free hayvanlara dışkı mikrobiyota transplantasyonu ile ilgili deneysel çalışmalarda, disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının, alıcıda hastalık fenotiplerini yeniden üretebileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir (Marchesi vd., 2016).

Sayıli çalışma KY'de bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmiş problemleri değerlendirmiştir. Örneğin, denatüre gradyan jel elektroforezi yöntemi kullanılan bir çalışmada, kolonik mikrobiyozun sıçanlarda bağırsak iskemi-reperfüzyonundan sonra erken dönemde değişim gösterdiği bildirilmiştir (Wang vd., 2012). Bağırsak mikrobiyota dağılım yükünün, 16S ribozomal RNA gen sekanslaması ile belirlendiği bir çalışmada ise aort daralması ile şekillendirilen KY'li kobaylarda da değiştiği gözlemlenmiştir (Phillips vd., 2016). KY'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada, floresan in situ melezleme ile değerlendirildiğinde sigmoid kolon mukusunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde yapışan bakteri tespit edildiği bildirilmektedir (Sandek vd., 2007). Bu çalışmanın sonucunda benzer nitelikte tespitler barındıran bir başka çalışmada ise, mikrobiyal kültür yöntemleriyle değerlendirildiğinde

Campylobacter, *Shigella* ve *Salmonella* dahil olmak üzere KY hastalarının dışkıında daha fazla miktarlarda patojenik bakteri mevcudiyeti bildirilmektedir (Pasini vd., 2016). Bu çalışmalara ek olarak, yakın zamanda, KY olgularından alınan dışkı örneklerinin 16S ribozomal RNA gen sekanslamasıyla KY'nin bağırsak mikrobiyal disbiyozu ile ilişkili olup, ayrıca KY hastalarının bağırsak mikrobiyota profilleri, özellikle de yaşa göre, olgular arasında ciddi derecede farklılık gösterdiği de bildirilmektedir (Kamo vd., 2017b).

4. Kalp Yetmezliğinde Bağırsaktan Köken Alan Mikrobik Türevli Metabolitler

Mikroorganizmasız (Germ-free) ve geleneksel olarak yetiştirilmiş fareler kıyaslandığında kan metaboliti profilleri ciddi derecede farklılık göstermekte olduğu ve bağırsak mikrobiyotasının konakçıdaki kan metabolit profiline göre önemli derecede değişkenlik gösterdiği çalışmalar tarafından desteklenmektedir (Wikoff vd., 2009). Bağırsaktan köken alan mikrobik kökenli metabolitlerin hastalık sürecine yaptığı katkı da yapılan çalışmalarla desteklendiği bilinmektedir (Schroeder ve Bäckhed, 2016). Örneğin, üremik toksinler olarak bilinen p-kresil sülfat ve indoksil sülfat, sırasıyla gıdasal tirozin ve triptofanın bağırsak mikrobiyotasının fermentasyon metabolitlerinden türetildiği, indoksil sülfat'ın böbrek ve kalp üzerine profibrotik ve prohipertrofik etkileri olduğu ve indoksil sülfat uygulamasının, kemirgenler üzerinde böbrek hasarı ve kalp hipertrofisine neden olduğu bildirilmektedir (Lekawanvijit, 2015; Yang vd., 2016).

Yapılan son çalışmalarda, trimetilamin N-oksidin (TMAO), KVH riskinin belirlenmesinde umut vaat edici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (Tang vd., 2013; Wang vd., 2011). Bağırsak mikrobiyotası, gıda ile alınan fosfatidilkolin, karnitin ve kolinden trimetilamin (TMA) üretebilen TMA liyaz enzimlerine sahip olduğu ve TMA daha sonra portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınıp, burada TMAO oluşturmak için hepatik flavin monooksijenazlar tarafından oksitlendiği bilinmektedir (Tang ve Hazen, 2014). Büyük bir grup çalışması sonucuna göre, yüksek plazma TMAO seviyeleri, elektif koroner anjiyografi geçiren hastalarda miyokardiyal infarktüs, inme ve ölüm riskinin arttığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tang vd., 2013). Bununla beraber, yapılan son çalışmalarda, KY'li olguların sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek plazma TMAO seviyelerine sahip olduğu ve yüksek plazma TMAO seviyelerinin KY hastalarında daha yüksek mortalite riskinin öngörüsü olduğu bildirilmektedir (Tang vd., 2014, 2015; Trøseid vd., 2015). Ayrıca, artmış TMAO seviyeleri, sol ventriküler diyastolik disfonksiyonun daha ileri safhalarıyla ilişkili olduğu, ancak sistolik disfonksiyonla ilişkili olmadığı bildirilmektedir (Tang vd., 2015). Akut dekompanse KY ile hospitalize edilen olgularda, yüksek plazma

TMAO seviyelerinin azalan böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu ve KY'ye bağlı ölüm veya hospitalizasyona alınıp riskinin de beraberinde arttığı düşünülmektedir (Suzuki vd., 2016). Ayrıca, farelerde yapılan bir çalışmada diyetle alınan kolin veya TMAO'nun artan alımı, enine aort daralmasını ve bunun sonucunda da kardiyak iyileşmeyi kötüleştirdiği bildirilmektedir (Organ vd., 2016). Bütün bu bilgiler ele alındığında, bağırsak mikroplarından türetilen metabolitlerin KY'nin gelişimine olası katkılarını göstermekte olduğu sonucuna varılmaktadır (Kamo vd., 2017a).

5. Kalp Yetmezliği için Sağaltımsal Perspektifler

Kalp yetmezliği ve KVH'ler hem genetik hem de çevresel faktörlerin dahil olduğu karmaşık patolojileri içerdiği bilinmektedir. KVH olaylarının patofizyolojisi hakkında bize önemli bilgiler sağlamak için, bu komplikasyonları tahmin etmek ve önlemek için yeni terapötik stratejileri değerlendiren araçlar olarak KVH'nin hayvan çalışmalarının geliştirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Şu ana kadar hem büyük (domuz ve köpek) hem de küçük (fare ve rat) hayvanlarda uygulananlar da dahil olmak üzere, KVH için kullanılan çok sayıda hayvan çalışmaları yapılmıştır. Genetik modifikasyonlar olsun veya olmasın, fare, rat ve tavşan çalışmaları, insan patolojisini daha iyi temsil eden, ancak maliyet ve zorluklardan dolayı daha az çalışılabilen olan domuz ve köpek modellerine kıyasla KVH'leri incelemek için daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ateroskleroz için fare üzerinde yapılan çalışmaların aterosklerotik lezyonların gelişimini ve progresyonunu araştırmak için faydalı olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen tavşan çalışmaları da ateroskleroz için yaygın olarak kullanılmaktadır (Hofker vd., 1998). İnsan patolojilerine daha benzerlik teşkil ettiğinden dolayı birkaç domuz çalışmaları da yapılmıştır (Gerrity vd., 2001; Granada vd., 2009; Hamada vd., 2010; Molacek vd., 2009). Kalp yetmezliğinde, koroner arterin seri mikro-embolizasyonu ve miyokard enfarktüsünün köpek üzerinde çalışmaları da yapılmıştır (Lavine, 2006). Domuz çalışmalarında olduğu gibi köpek çalışmalarında da maliyet, etik komplikasyonlar ve yönetim zorlukları nedeniyle oldukça kısıtlı çalışma mevcuttur.

"Mikrobiyom hipotezi" KVH'lere ve diğer metabolik hastalıklarla değerlendirildiğinden, en yaygın ve uygulanabilir hayvan çalışmaları fare üzerinde olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotası çalışmalarında, fare üzerinde yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının rolü, işleyişini ve hastalıklarla ilişkisini araştırmak için gittikçe daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyomunun rolünü ve bunun konakçı ile ilişkisini araştırmak için için geleneksel KVH fare çalışmalarından elde edilen verilerin uygulanması,

aşağıdaki nedenlerden dolayı kendi kısıtlamalarına sahip olduğu bildirilmektedir (Tun vd., 2016);

- a) Laboratuvar farelerinin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği genetik, fizyolojik ve çevresel faktörlerle ilişkili olup bu faktörler aynı zamanda KVH patolojilerini de tetiklemektedir.
- b) Bağırsak mikrobiyotası ve konakçı arasındaki ilişki konakçıya özgü olup, fare çalışmalarından alınan veriler insanlar için geçerli olmayabilmektedir.
- c) İnsan popülasyonunda var olan genetik çeşitlilik, genetik homojeniteye sahip kendi içinde hibritlenmiş fare türleri tarafından yakalanamamaktadır.
- d) Fareler ve insanlar arasındaki genetik arka plan, doğum şekli (sezaryen veya vajinal), beslenme şekli (meme veya biberon), diyet, yaş, tıbbi geçmiş ve sosyal aktiviteler gibi farklılıkların hepsi bağırsak mikrobiyotasını şekillendirmeye katkıda bulunmaktadır.

KVH'ler için yapılan hayvan çalışmaları, KVH olaylarının gelişen patolojilerinin, bağırsak mikrobiyomunun rolünün araştırılmasında henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu durum gelecekteki araştırmalarda dikkate alınmalı ve bağırsak mikrobiyotası ile KVH arasındaki ilişkileri araştırmak için en uygun hayvan çalışma modelleri önerilmeli ve teşvik edilmelidir. Tavşan (Shiomi vd., 2008), gine domuzu (Fernandez ve Volek, 2006), güvercin (Anderson vd., 2013) ve bildircin (Chapman vd., 1976) ateroskleroza incelemek için çalışma denek türü olarak kullanılmışlar, fakat bağırsak mikrobiyotasıyla tam olarak ilişkili olmadığı bildirilmektedir (Tun vd., 2016).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı donörlerden dışkı mikrobiyota transplantasyonunun şiddetli *Clostridium difficile* enfeksiyonunda oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (van Nood vd., 2013). Bu bildiri, geniş bir hastalık skalasına yönelik yeni bir bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen sağaltımsal strateji alanı açtığı belirtilmektedir (Kamo vd., 2017a). Bununla birlikte, dışkı mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı görünen donörlerden subklinik hastalıkları transfer etme potansiyelini barındırmaktadır. Bu nedenle mikrobiyal tek tür ve/veya karışımları ile birlikte spesifik mikrobiyotadan türetilmiş molekülleri hedefleyen ajanların uygulanmasına dayalı yöntemler üzerine yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Örneğin, kolinin yapısal bir analogu olan 3,3-dimetil-1-butanol, mikrobiyal TMA liyaz aktivitesini inhibe etmekte ve böylelikle plazma TMAO seviyelerini düşürmektedir. Bunun sonucunda ise yüksek kolin diyeti ile beslenen apolipoproteinden yoksun farelerde aterosklerotik lezyon gelişimi önlenmekte olduğu bildirilmektedir (Wang vd., 2015).

KY'nin bağırsak mikrobiyotasını hedefleyerek sağaltımsal yönetimine ilişkin araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Germ-free farelerde, geleneksel olarak yetiştirilmiş farelere kıyasla anjiyotensin II'nin neden olduğu kan basıncı artışının ve kardiyak fibrozun azaldığı gözlemlenmiştir (Karbach vd., 2016). Ratlara oral probiyotik veya vankomisin uygulaması, iskemi-reperfüzyon hasarında miyokardiyal enfarktüs şiddetini azalttığı ve miyokart enfarktüsünü takiben kardiyak nöksleri de azalttığı bildirilmektedir (Lam vd., 2012, Gan vd., 2014). Bununla birlikte, yüksek miktarda diyet lifi alımı bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirdiği ve mineralokortikoid fazlalığının farelerde kardiyak hipertrofinin yanı sıra hipertansiyonun iyileşmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir. Diyet lifinden bağırsak mikrobiyota fermantasyonu ile üretilen kısa zincirli yağ asitlerinden biri olan asetatın peros takviyesi benzer koruyucu etkilere sahip olduğu da bildirilmektedir (Marques vd., 2017). Ayrıca, dolaşımdaki indoksil sülfat seviyelerini azaltan kömür adsorbanları ile peros sağaltım, subtotal nefrektomize ratlarda böbrek hasarının belirteçlerini geriletmenin yanında kardiyak fibrozu da azalttığı bildirilmektedir (Lekawanvijit vd., 2012). Bu çalışmaların dışında KY olgularında bağırsak mikrobiyota aracılıklı sağaltım ile klinik iyileşmeyi açıklayan birkaç rapor da bulunmaktadır. *Saccharomyces boulardii* ile 7 kronik KY olgusu için 3 aylık probiyotik sağaltımının pilot çalışması sonucunda, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda %39.0'dan % 45.6'ya önemli bir gelişme ile birlikte sol atriyal çapta 4.49 cm'den 4.20 cm'ye önemli bir düşüş görüldüğü bildirilmektedir (Costanza vd., 2015). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen sağaltımsal stratejilerin KY olguları için klinik olarak uygun olup olmayacağını belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Son yıllarda kedi ve köpekler üzerine yapılan çalışmalarda da önemli gelişmeler yakalanmıştır. Atopik dermatitisli köpekler üzerine yapılan araştırmalarda, hem anti pruritik hem de lezyonların iyileşmesini sağlayıcı etkinliğin mikrobiyata transplantasyonu ile sağlandığı bildirilmektedir (Ural, 2022; Ural vd., 2021). Yine mikrobiyata transplantasyonu ile sadece köpeklerde değil atopik dermatitisli kedilerde de benzer olumlu etkinlikler tespit edildiği bildirilmektedir (Ural vd., 2022).

6. Sonuç

Bildiriler dahilinde ortaya çıkan kanıtlar, KY, bağırsak epitel disfonksiyonu ve bağırsak mikrobiyota disbiyozu arasında yeni bir bağlantıyı destekler niteliktedir. Bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu ve değişen bağırsak mikrobiyota bileşimi, KY hastalarında mikrop kaynaklı metabolitlerin anormal üretimi ve emilmesine neden olabileceği de desteklenir niteliktedir. Bağırsak mikroplarından türetilen metabolitlerdeki bu dengesizlik ve bağırsak epitel

disfonksiyonu, KY olgularında kalp fonksiyon bozukluğuna, yangısal değişikliklere, yetersiz beslenmeye ve diğer morbiditelere de katkıda bulunabilmektedir. Kalp-bağırsak ekseninin daha iyi anlaşılması, KY için yenilikçi tanı ve sağaltım modellerinin geliştirilmesini destekleyeceği düşünülmektedir. Özellikle de dışkı örneklerinin toplanmasıyla elde edilen bağırsak mikrobiyota profilleri noninvaziv olarak belirlenebileceği gibi potansiyel ve umut verici bir biyobelirteç görevi görebileceği düşünülmektedir. Dahası ise, bulunduğumuz bu hassas tıp çağında, KY olgularında bağırsak mikrobiyomunun kişiselleştirilmiş karakterizasyonu, kişiselleştirilmiş risk sınıflandırması ve sağaltım kararları için yararlı da olabileceği düşünülmektedir (Zmora vd., 2016).

Bağırsak mikrobiyomu ve mikrobiyata transplantasyonu, KVH'nin gelişimi ile ilişkili olup, kardiyak bozuklukların patogenezi ve komplikasyonlarını değiştirmenin bir yolu olarak görülen bağırsak mikrobiyotasına müdahaleler artan bir ilgi alanı haline gelmenin yanında, yapılan çalışmalarla da (Ural, 2022; Ural vd., 2021, 2022) etkin sağaltım örnekleri sunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek, risk faktörlerini azaltmak ve bu bozukluklarla ilişkili önem arz eden ve komplikasyonları en aza indirmek için alternatif bir yöntem haline gelebileceği düşünülmektedir.

Milyonlarca yıl boyunca konak ve mikroorganizmanın birlikte evrimleşmesi sonucunda metabolik işlevlerin ve metabolik homeostazın korunmasına katkıda bulunduğu karşılıklı bir ilişkiye yol açtığı bilinmektedir. Kalp ve bağırsak arasındaki etkileşim, KY ve KVH'nin komplike mekanizmalarına yeni bakış açıları sağlamak için yeni bir kavram olarak ortaya çıkmıştır. Bağırsak mikrobiyotası, çevresel maruziyet, diyet alımı ve bağırsak kanalındaki mikrobiyal topluluk için bir filtre görevi görmektedir. Bağırsak mikrobiyal ekosisteminin çok sayıda metabolik ve fizyolojik süreci etkileyen büyük ve plastik bir endokrin organı oluşturduğunu idrak etmek çağımızın gerekliliklerinden biri haline gelmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının belirlenmesine yönelik yakın zamandaki çabalar, KVH olayları ile ilişkilerine dair çok sayıda kanıt sağlasa da, içindeki mikropları basitçe kataloglamak yeterli olamamakla birlikte daha ileri çalışmalar, mikrobiyotanın işlevsel yönlerinin ve KVH patofizyolojisine katkıda bulunan metabolitlerinin keşfine odaklanmalıdır. Şu anda mevcut hayvan çalışmalarının tümü, bağırsak mikrobiyotasının KVH ve ilişkili hastalıklar üzerindeki rolünü keşfetmek için yeterli olmadığından dolayı, yeni in vivo çalışmaların gerçekleştirilmesi ve / veya mevcut güvenilir çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir. Sağaltımsal müdahale için yeni bir hedef olarak bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye ve karmaşık kardiyometabolik hastalıkların sağaltımı ve önlenmesini amaçlamaya yönelik ilgi

de giderek artmaktadır. Fakat şu anda, bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen uygulama yöntemlerinin rolü, sağlam ve iyi belgelenmiş klinik kanıtların yetersizliğı nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Bu alanda yapılan yenilikler KY ve KVVH'nin mikrobiyom modülasyonu için yeni sağıaltımsal yöntemlerin geliştirilmesinde muazzam bir potansiyele sahip olduğı düşünölmektedir.

7. Kaynaklar

1. Anderson JL, Ashwell CM, Smith SC, Shine R, Smith EC, Taylor RL, Jr. Atherosclerosis-susceptible and atherosclerosis-resistant pigeon aortic cells express different genes in vivo. *Poultry Science*. 2013;92(10):2668-2680.
2. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125:240-5.
3. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-41.
4. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015;26:26191.
5. Cenit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842(10):1981-1992.
6. Chapman KP, Stafford WW, Day CE. Produced by selective breeding of Japanese quail animal model for experimental atherosclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1976;67(00):347-356.
7. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.
8. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:348-50.
9. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23Suppl 1):III27-III32.
10. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-9.
11. Fernandez ML, Volek JS. Guinea pigs: a suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation. *Nutrition & Metabolism*. 2006;3:17.

12. Fischbach MA, Segre JA. Signaling in host-associated microbial communities. *Cell*. 2016;164:1288-300.
13. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open heart*. 2019; 6(1), e000993.
14. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7:491-9.
15. Gerrity RG, Natarajan R, Nadler JL, Kimsey T. Diabetes-induced accelerated atherosclerosis in swine. *Diabetes*. 2001;50(7):1654-1665.
16. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
17. Granada JF, Kaluza GL, Wilensky RL, Biedermann BC, Schwartz RS, Falk E. Porcine models of coronary atherosclerosis and vulnerable plaque for imaging and interventional research. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;5(1):140-148.
18. Hamada N, Miyata M, Eto H, Shirasawa T, Akasaki Y, Nagaki A, et al. Tacrolimus-eluting stent inhibits neointimal hyperplasia via calcineurin/NFAT signaling in porcine coronary artery model. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):97-103.
19. Hofker MH, van Vlijmen BJ, Havekes LM. Transgenic mouse models to study the role of APOE in hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):1-11.
20. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017b;12:e0174099.
21. Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, Komuro I. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. *Korean Circulation Journal*. 2017; 47(5), 663-9.
22. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003698.
23. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26:1727-35.

24. Lavine SJ. Effect of changes in contractility on the index of myocardial performance in the dysfunctional left ventricle. *Cardiovascular Ultrasound*. 2006;4:45.
25. Lee WJ, Hase K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nature Chemical Biology*. 2014;10(6):416-424.
26. Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, Wang BH, Langham RG, Nishijima F, et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate. *PLoS One*. 2012;7:e41281.
27. Lekawanvijit S. Role of gut-derived protein-bound uremic toxins in cardiorenal syndrome and potential treatment modalities. *Circ J*. 2015;79:2088-97.
28. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-41.
29. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32:834-41.
30. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.
31. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369-79.
32. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594-602.
33. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65:330-9.
34. Marques FZ, Nelson EM, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135:964-77.
35. Milani RV, Mehra MR, Endres S, Eigler A, Cooper ES, Lavie Jr CJ, et al. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor- α in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest*. 1996;110:992-5.

- 36.Molacek J, Treska V, Kobr J, Certik B, Skalicky T, Kuntscher V, et al. Optimization of the model of abdominal aortic aneurysm--experiment in an animal model. *J Vasc Res.* 2009;46(1):1-5.
- 37.Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and the prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2012;12(2):84-91.
- 38.Nabel EG. Cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(1): 60-72.
- 39.Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *J Card Fail.* 2015;21:973-80.
- 40.Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:1838-42.
- 41.Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002314.
- 42.Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:220-7.
- 43.Peschel T, Schönauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:609-14.
- 44.Phillips Campbell RB, Duffoure MM, Schoborg RV, Xu Y, Liu X, KenKnight BH, et al. Aberrant fecal flora observed in guinea pigs with pressure overload is mitigated in animals receiving vagus nerve stimulation therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311:G754-62.
- 45.Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:3060-7.
- 46.Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J.* 2014;35:426-30.
- 47.Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1561-9.
- 48.Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1092-102.
- 49.Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med.* 2016;22:1079-89.

50. Shiomi M, Yamada S, Matsukawa A, Itabe H, Ito T. Invasion of atheromatous plaques into tunica media causes coronary outward remodeling in WHHLMI rabbits. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):287-293.
51. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and liver issues in heart failure. *Circulation*. 2016;133:1696-703.
52. Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJ, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*. 2016;102:841-8.
53. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(10):4204-4211.
54. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124:4204-11.
55. Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B., Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1908-14.
56. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575-84.
57. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21:91-6.
58. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015;277:717-26.
59. Tun HM, Leung FC, Cheng KM. Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease that Links to Host Genotype and Diet. In *The Gut Microbiome- Implications for Human Disease*. Intech Open. 2016;pp.67-84.
60. Ural K, Erdogan H, Erdogan S. A New Era Under Soil Based Probiotics for Anti-Pruritic Combat Among Cats with Feline Atopic Skin Syndrome. *IJVAR*. 2022;5(2):89-93.
61. Ural K, Erdoğan S, Balıkcı C, Erdoğan H, İçaçan G. Inovatif Gastroentero- Dermatoloji Kapsamında Muhtelif Yöntem Geliştirme I: *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* ile Probiyotik Eneması Atopik Dermatitli Köpeklerde Anti-Pruritik Etkinlik Sağlar Mı?. *Van Vet J*. 2021;32(2):74-81.

62. Ural K. Fecal microbiota transplantation capsule therapy via oral route for combatting atopic dermatitis in dogs. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2022;69(2):211-29.
63. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2013;231:456-61.
64. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-15.
65. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:485-95.
66. Wang F, Li Q, Wang C, Tang C, Li J. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia reperfusion injury. *PLoS One.* 2012;7:e42027.
67. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57-63.
68. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell.* 2015;163:1585-95.
69. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:3698-703.
70. Yang K, Wang C, Nie L, Zhao X, Gu J, Guan X, et al. Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2434-46.
71. Zmora N, Zeevi D, Korem T, Segal E, Elinav E. Taking it personally: personalized utilization of the human microbiome in health and disease. *Cell Host Microbe* 2016;19:12-20.

10. Bölüm

Çocuk Diş Hekimliğinde Genetiğin Rolü

Ceylan Çağıl Ertuğrul¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye.

GİRİŞ

Genetik, canlı organizmalardaki gen kalıtımını ve genetik varyasyonu inceleyen bilim dalıdır (1,2). Gen terimi ise, kromozomlarda bulunan temel bir kalıtım birimi olarak adlandırılır; fonksiyonel bir polipeptit veya RNA dizisinin sentezi için gerekli olan bütün bir DNA dizisidir (3).

Bir bireyde belirli işlevlerden sorumlu binlerce gen vardır. Bu genler, 'kromozomlar' olarak bilinen yapıların içerisinde yer alır. İnsanlar, 100.000 gen içeren 46 kromozoma sahiptir. Kromozomların yapısındaki veya biçimindeki herhangi bir varyasyon, çok çeşitli bozukluklarla sonuçlanır ve bu nedenle kromozomlar kalıtım ve evrimin işlevsel birimleri olarak kabul edilir (2).

2000 yılında İnsan Genom Projesi'nin başarıyla tamamlanması, insan genetik çalışmaları için yeni araçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu araçlar, pediatrik ağız sağlığı ilgi alanında olan orofasiyal yarıklar ve diş çürükleri dahil olmak üzere karmaşık etiyolojiye sahip birçok insan özelliğinin araştırılmasında kullanılmıştır (4).

Ağız ve diş sağlığını tehdit eden en yaygın 3 problem; diş çürükleri, periodontal problemler ve malokluzyondur. Temelde herbiri için multifaktöriyel bir etiyoloji vardır, ancak çoğu zaman genetik etkenler olaya dahil olur (2,3,5).

Etyolojisinde genetiğin de yer aldığı ağız ve dişler bölgesinin patolojilerini şöyle sıralayabiliriz; 1) konjenital deformiteler 2) fasiyal asimetri 3) makrognati ve mikrognati 4) makrodonti ve mikrodonti 5) oligodonti ve anadonti 6) diş şeklindeki varyasyonlar (ör. Kama lateral) 7) karabelli tüberküle 8) dudak ve/veya damak yarıkları 9) frenilum diastemaları 10) derin kapanış 11) dişlerde çapraşıklık ve rotasyon 12) mandibular retrüzyon 13) mandibular prognatizm.

Bu bölümde çocuklarda diş ve çeneler bölgesinin en bilinen hastalıkları ve yapısal bozukluklarının genetik kökeni ve etiyolojisinden bahsedilecektir.

DİŞ GENLERİ

MSX1 ve MSX2 genleri sırasıyla dişlerin gelişimsel pozisyonundan ve diş tomurcuklarının devam eden gelişiminden sorumludur (6). PAX 9 geni ise diş morfogenezini için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür (7).

Genlerin düzenleyici yollardaki bir değişikliklerle ilişkili herhangi bir mutasyonu dudak damak yarıkları, diş agenezisi, hipodonti, hipokalsifikasyon, mikrodonti ve makrodonti gibi dental anomalilere neden olur (8).

Bir veya birden fazla dişin konjenital eksikliği çocuklarda en sık rastlanılan ve ebeveynleri endişelendiren dental anomalidir. Üçüncü büyük azılar hariç tutularak hipodontide 1-6 arası sayıda diş eksikliği, oligodontide 6'dan fazla diş eksikliği mevcuttur. Anadonti ise oldukça nadir görülen hiç diş oluşmaması durumudur. Bu anomalilerden sorumlu genler; hipodonti için MSX1, oligodonti

için PAX9, kolorektal kanser ile ilişkili oligodonti için AXIN2 ve sendromik olmayan oligodonti için EDA1'dir (9-12). Bu genler kraniofasial gelişimde ve odontogenezde önemli rol oynar.

Kanserle olan bağlantısı nedeniyle, ailesel diş agenezisi olan hastalara AXIN2 katılımını ekarte eden genetik testler önerilir. Erken diş gelişiminde rol oynayan bazı genler, ektodermal displazi (13,14) veya Rieger Sendromu (15) gibi daha büyük bir sendromun parçası olarak ailesel diş agenezisine neden olabilir.

Mine yapısının büyük kısmını oluşturan kalsiyum fosfat hidroksiapatit kristalleri amelogenin, enamelin, ameloblastin, tuftelin ve dentin sialofosfoproteinden oluşan bir grup organik matriks molekülleri tarafından kontrol edilir. Amelogenin (AMELX) geni mine kristalleri için bir iskele oluşturur ve büyümelerini kontrol eder (16). Ameloblastin (AMBN) geni 4;30 kromozomunda yer alır ve mine oluşumunda kilit bir adezyon molekülüdür ve salgılayıcı ameloblastların farklılaşmış fenotiplerinin bağlanması ve korunmasında önemli bir rol oynar (17). Dentin sialofosfoprotein geni dişin dentin ekstraselüler matriks yapısının iki önemli proteinini kodlar. Preproprotein odontoblastlar tarafından salgılanır ve dentin sialoprotein ve dentin fosfoprotein yapılarına ayrılır. Dentin fosfoprotein dentinin biyomineralizasyon sürecine katıldığı düşünülmektedir (18). Tuftelin mineralizasyonun başlangıç dönemlerinde rol oynar ve aşırı ekspresyonu mine prizmalarında ve kristal yapısında bozulmalara neden olur (19).

Matriks metalloproteinazların ve kallikreinin diş minesi yapımındaki fonksiyonu organik matriksin mineral yapısı ile yer değiştirmesini kolaylaştırmak, daha sert, daha az pöröz ve alıkoyulan mine proteinleri sayesinde daha lekesiz bir mine tabakası oluşturmaktır (20).

Bu genlerdeki mutasyonlar anormal proteinlerin üretimine, gelişmekte olan dişlerde bu proteinlerin miktarının azalmasına, bozulmuş mineralizasyon nedeniyle minenin bakteri adezyonuna ve asidik pH'a direncinin azalmasına dolayısıyla diş çürüklerine yatkınlığın artmasına neden olabilir (21).

DIŞ ÇÜRÜĞÜ OLUŞUMUNDA GENETİĞİN ETKİSİ

Vipeholm diş çürüğü araştırmasında incelenen bireylerde yüksek karyojenik diyetle rağmen diş çürüğüne karşı bireysel bir direnç olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (3B). Bu sonuca göre, diş çürüğüne duyarlılık veya direnç bir veya daha fazla genotipik, fenotipik ve çevresel etken sonucu oluşabilmektedir (21).

İkiz ve aile çalışmaları diş çürüğü etyolojisinde kalıtımın az da olsa önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur (22). Mansbridge 224 çift aynı cinsiyetli ikiz kardeş üzerinde yaptığı çalışmada monozygotik ikizlerde diş çürüğü deneyiminin dizigotik ikizlere nazaran daha yüksek oranda benzerlik gösterdiğini ve kalıtsal

ilişkisi olmayan çocuklar arasında daha az benzerlik olduğunu tespit etmiştir. Ancak genetik faktörlerin diş çürüğü oluşumunda etkisi olsa da çevresel faktörlerin daha büyük etkisi olduğunu da belirtmiştir (23). Goodman ve ark. (24) ise ikizler üzerinde yaptığı araştırmada streptokokları da içeren ağız mikroorganizmaları, tükürük akış hızı, pH'ı ve amilaz aktivitesinde anlamlı kalıtsallık tespit etmişlerdir.

İkiz çalışmalarında diş çürüklerinde tespit edilen yüksek uyum ve kalıtsallık diş çürüğü oluşumu ve şiddetinin genetik etmenlerden etkilendiğini göstermektedir ancak, çevresel faktörlerin etkilerinin de yok sayılamayacağı ve florür ve fissür örtücü uygulamalarının önemini korumaya devam ettiği belirtilmektedir (4).

Bu araştırmaların sonuçları genetik bir bileşenin diş çürüğü gelişimini cinsiyet, tükürük, immünolojik ve yüzey kalıtımı gibi çeşitli özellikleri etkileyerek de kontrol edebileceğini işaret etmektedir (4).

Goldberg, monozigotik ikizlerin aynı dişlerde çürük lezyonlarına sahip olduğunu ve kalıtımın diş çürüğü oluşumunu yalnızca dişin şekli, pit ve fissür özellikleri ve arktaki konumunu belirleyecek miktarda etkileyebileceğini bildirmiştir (25).

Boraas diş çürüğü oluşumunda genetik etkenlerin belirleyici rol oynayacağı faktörleri; 1) tükürük özellikleri ve oral flora, 2) diş sürme zamanı ve sıralaması, 3) diş morfolojisi, 4) ark şekli, 5) dental aralıklar ve 6) diyet tercihleri olarak sıralamıştır (26).

Klein and Palmer (27) ve Klein's (28) çocukların diş çürüğü yatkınlığının iki ebeveynin de benzer yatkınlıkta olduğu durumda ebeveynlerine benzediğini, ebeveynlerin diş çürüğü yatkınlığının birbirinden farklı olduğu durumlarda ise daha çok annenin diş çürüğü aktivitesine benzer aktivite gösterdiklerini ve bu durumun kız çocuklarında daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Li ve Caulfield (29) annelerin infantlara mutans streptokok transferinde kaynak olduğunu ve bu transferin kızlara nazaran erkek infantlara daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Defektif mineralizasyonun yanısıra genotipik varyasyonlar da mineyi diş çürüklerine yatkın hale getirebilmektedir. Shimuzu ve ark. (30) mine üretimi genlerindeki varyasyonların, mine yüzeyi ve ağız boşluğu arasındaki dinamik etkileşimleri etkileyebileceğini belirtmiştir. AMELX rs946252'nin T alelinin ve AMBN rs4694075'in C alelinin sıklığının yüksek diş çürüğüne sahip bir grupta daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Tuftelin etkileşimli protein11 yapısını incelemiş ve bu yapının mine yüzeyinin çok düşük konsantrasyonlarda florür alımı yapabilmesi ile ilişkili olduğunu ve böylece subklinik seviyelerde demineralizasyona yatkınlığın azaldığını gözlemlemişlerdir.

Kang ve ark. (31) tarafından yapılan bir araştırmada çocukluk döneminde florürlü bir bölgede yaşayan Koreli bir grupta rs5933871 ve rs5934997 AMELX'te görülen tekli nükleotid polimorfizmi de benzer şekilde diş çürüğü yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Tuftelin ve amelogenin ile artmış diş çürüğü yatkınlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu Patir ve ark. (32), Slayton ve ark. (33) ve Deeley ve ark. (34) tarafından rapor edilmiştir. Tannure ve ark. (35) MMP13 (rs2252070) genindeki polimorfizmin, anlamlı azalmış diş çürüğü riski ile ilişkisini gözlemlemiştir.

Süt ve daimi dişlerin mine yüzeyleri, pit ve fissürleri ve düz yüzeylerini etkileyen diferansiyal genetik faktörler de bireylerin diş çürüğü gelişimi risklerini etkilemektedir. Shaffer ve ark. (36) süt dişi pit ve fissürlerindeki veya düz yüzeylerindeki çürüklerin genetik olarak aktarılabilişliğinin daimi dişlerden daha fazla olduğunu belirtmiştir. Ayrıca Wang ve ark. (37) da benzer genetik faktörler nedeniyle süt dişi çürüklerinin kalıtsallığının (%54-70) daimi dişlere göre (%35-55) daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bordoni ve ark. (38) süt dişlerindeki diş çürükleri ile TAS2R adlı genin ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Genlerin farklı diş yüzeylerindeki karyogenezisi diferansiyal olarak etkileyebileceği Zeng ve ark. (39) tarafından desteklenmiştir. Araştırmacılar pit ve fissür çürükleri için BCOR geni ve düz yüzey çürükleri için BCORL1 geni gibi çeşitli potansiyel diş çürüğü genleri de tanımlamıştır.

Tükürüğün pH, yoğunluk ve miktar gibi fiziksel özelliklerinin diş çürüğü oluşum sürecindeki etkileri bilinse de, genlerin bu konudaki rolü esasen keşfedilmemiş olmaya devam etmektedir.

Çürük deneyimindeki farklılıklar iki lokusta kodlanan tükürükteki polimorfik asidik prolinden zengin proteinler PRH1 ve PRH2 nedeniyle de olabilir (40). Bir başka çalışmada ise prolinden zengin proteinler Pa⁺ ve Pr22 olan 306 çocukta çürük, kayıp ve dolgulu diş yüzeyi (DMFS) sayısının diğer fenotiplere (Pa- ya da Pr11 ve Pr12) sahip çocuklara göre anlamlı olarak azalmış olduğu tespit edilmiştir (41). Ayrıca Ayad ve ark. (42) PRB1 tarafından kodlanan ps1 ve PRB2 tarafından kodlanan con1 gibi prolinden zengin proteinlerin fenotiplerinin ekspresyonunun çürüksüz bireylerde anlamlı olarak daha fazla olduğunu rapor etmiştir.

DUDAK DAMAK YARIKLARINDA GENETİĞİN ETKİSİ

Aile çalışmalarından elde edilen genetik kanıtlara göre dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte veya değil) olan hastaların kardeşlerinde dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte veya değil) görülme sıklığı artmaktadır. Fakat izole damak yarığı için aynı durum geçerli değildir, izole damak yarığı olan bireylerin kardeşlerinde izole damak yarığı görülme sıklığı artmakta ancak dudak yarığı

görülme sıklığı artmamaktadır (43-46). Monozigotik ikizlerde yarık dudak veya damak uyum oranının, dizigotik çiftlere göre daha yüksek olması beklenir. Dudak ve/veya damak yarıklarından etkilenmemiş ebeveynlerden doğan kardeşler için risk, etkilenen bir çocuktan sonra yaklaşık %4 iken, etkilenen iki çocuktan sonra %9'a yükselmektedir (47-50).

Yarıkların hereditör temeline ait soru işaretlerinin çözülmesinde yaşanan başarısızlıkların 3 önemli sebebi ortaya konmuştur: 1) bazı yarıklar genetik kökenli değildir ve genetik analizlere dahil edilmemelidir, 2) genetik olarak dudak damak yarıklı çocuk sahibi olma ihtimali yüksek olan ancak kendisinde dudak damak yarığı olmayan bireylerin farkedilmesindeki başarısızlık, 3) dudak damak yarığı çoğu zaman görece basit bir kökene sahip olarak görülse de klinik olarak yarık görüntüsü veren biraraya toplanmış farklı etyolojilere sahip hastalıklar kompleksi olabilir (4).

DENTAL ANOMALİLERİN GENETİK TEMELİ

Ulusal Dental ve Kraniofasial Araştırma Genetiği Enstitüsüne göre (2008) ABD'de insanlarda görülen 5500 genetik bozukluğun 700'den fazlası kraniofasial bozukluklardır (51).

Dişlerde dental anomalilere neden olan bir genetik bozukluk için, defektif genin diş gelişimi için kritik ancak diğer doku ve organlar için kritik olmayan veya az kritik olan bir gen olması gerekir (52).

DENTAL SAYI ANOMALİLERİ

Diş Eksiklikleri

Hipodonti olgularının etyolojisinde enfeksiyon, dentoalveolar yapının apikal bölgesine gelen travma, kimyasallar, ilaçlar, radyasyon tedavisi ya da çenelerin uyarılmasındaki sorunlar gibi çevresel etmenler yer alsa da olguların çoğunda genetik köken belirgindir (52).

Diş fazlalıkları

Fazla dişlerin genetik temeli literatürde çok defa açıklanmıştır. 1932'de Stafne 200'den fazla hiperdonti olgusu üzerinde yaptığı çalışmada %90 oranında kalıtsal etyoloji tespit etmiştir. Brook (1984) süpernümerer dişleri olan bireylerin yakın akrabalarında da süpernümerer diş görülme olasılığının genel popülasyona göre daha fazla olduğunu bildirmiştir. Diş fazlalığı otozomal dominant kalıttır ve süt dişleri için cinsiyet ayrımı olmasa da daimi dişlerde erkeklerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Fazla dişler izole olarak tek başına görülebildiği gibi dudak damak yarığı, kleidokraniyal displazi ve Gardner's Sendromu gibi bir sendromla birlikte de gözlemlenebilir (53).

DENTAL YAPI ANOMALİLERİ

Diş gelişiminde dentin ve mine yapımı aşamalarında meydana gelen bir bozukluk sonucunda oluşurlar.

Amelogenesis İmperfekta

Beş farklı genin (Amelogenin, Enamelin, Matrix metalloproteinase-20, Kallikreinle ilişkili peptidaz 4 ve dizi benzerliği 83 olan aileler) mutasyonu sonucu meydana gelen renk bozukluğu olan dişler ve ön açık kapanış ile karakterize, X'e bağlı otozomal dominant ve resesif kalıtılabilen bir hastalıktır. Süt ve daimi dişleri etkileyebilir (54).

Dentinogenesis İmperfekta

Otozomal dominant kalıtılır. Üç tipi vardır. Tip 1 osteogenesis imperfekta ile birlikte gözlenen sendromik formudur ve kollajen, tip 1, alfa 1, COL1A1 ve COL1A2 olarak kodlanan genlerle ilişkilidir. Diğer iki tip dentin sialofosfoprotein geni mutasyonu sonucu oluşur (53).

AMELX, ENAM, MMP20 ve KLK4 gen mutasyonlarının neden olduğu Amelogenesis imperfekta olgularında odontoblastlar terminal olarak normal farklılaşır ve normal dentin yapısı üretirler. Benzer şekilde COL1A1 (17q21.31–q22), COL1A2 (7q22.1) ve DSPP genlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan osteogenesis imperfekta, dentinogenesis imperfekta ve dentin displazisi olgularında ameloblastlar terminal olarak farklılaşır ve normal mine yapısı oluştururlar (52).

Taurodontizm

DLX3 geni defektleri triko-dentoosseoz sendromuna neden olmaktadır. Mine defektlerinin yanı sıra, bu durumdan etkilenen büyük azı dişlerinde taurodontizm diye bilinen çok köklü dişlerde gözlenen bir şekil bozukluğu mevcuttur. Bu dişlerde bifurkasyon veya trifurkasyon alanı kök ucuna yaklaşmıştır ve bu durum artmış pulpa odası boyutuna neden olur (52). Taurodontizm süt dişlerini de daimi dişleri de etkileyebilir. Kök gelişimini yöneten epiteliyal-mezenşimal etkileşimler yeterince anlaşılamamıştır, bu nedenle DLX3 mutasyonunun nasıl taurodontizme neden olduğu konusunda çok az şey bilinmektedir (52).

DIŞ ETİ HASTALIKLARINDA GENETİĞİN ROLÜ

Periodontal hastalıklar genellikle olası sistemik faktörlerle ilişkili lokal enflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanır. Michalowicz ve ark. (1991), ikizler üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda ikizlerde tespit ettikleri periodontal

hastalıkların %38-82'sinin genetik faktörlerle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (53).

Farklı sendromlarda yürütülen çalışmalarda periodontal hastalıklara yatkınlığın %50 oranında genetik faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir. Ehlers-Danlos Sendromu, Akatalazy, Hipofosfatazy, Chediak-Higashi Sendromu, kronik nötropeni, Papillon-Lefevre Sendromu ve Trizomi 21 gibi genetik bozuklukların tamamı frajil periodontal dokular ve erken başlangıçlı periodontitis durumu ile ilişkilidir (26).

GENETİK VE MALOKLUZYON

Malokluzyonun genetik kökeninde teorik olarak iki genel zemin hazırlayan faktör bulunur. Birincisi diş boyutları ile çene boyutları arasındaki genetik yolla aktarılmış bir uyumsuzluk olmasıdır ve çapraşıklık veya diastema ile sonuçlanır. Diğer ise mandibula ve maksillanın pozisyon, boyut veya şeklinde kalıtsal yolla aktarılmış bir uyumsuzluk olmasıdır. Bu iki durumda da iskeletsel veya dişsel bir malokluzyonun oluşması için gereken genetik etkiler nadiren tek bir gen nedeniyle oluşur. Daha çok poligenik kökenli ve çevresel etmenlerin de olaya dahil olması söz konusudur (53).

DIŞ SÜRMESİNİN GENETİĞİ

Diş sürmesinin kalıtsallığı ile ilgili çalışmalar, beslenme, hastalıklar ve diğer doğum sonrası faktörleri etkileyen pek çok genin diş sürmesinde küçük birer rol oynadığını işaret etmektedir (55,56).

GENETİK BOZUKLUKLARDAN KORUNMA

Genetik bozukluklardan korunmada öjenik ve ötenik faaliyetler, genetik danışmanlık, akraba evliliklerinin önlenmesi, X-ray ışınları, iyonize radyasyon ve kimyasal mutajenlerden koruyucu tedbirler alınması gibi genetik koruyucu önlemler alınmaktadır.

Toplumsal olarak genetik hastalıklar diğer hastalıklara göre daha az önemsenmektedir. Gelişmemiş ülkelerde genetik kusurlarla doğan yenidoğan ve bebek ölümlerinin çoğu yenidoğan bakım ünitelerinin eksikliği ve bu konuda eğitimsiz olan ebeveynlerin ihmalkârlığı nedeniyle gerçekleşmektedir (8). Genetik bozukluklar ve alınması gereken koruyucu önlemler hakkında toplumların bilgilendirilmesi bu hastalıkların oluşumunun önlenmesinde faydalı olacaktır. Hastalıkların genetik etyolojisinin daha iyi bilinmesi özellikle yüksek-risk grubunda yer alan bireylerde erken teşhisi sağlayabilecektir. Ayrıca genetik tedavilerin toplum düzeyinde karşılanabilir olması da toplumun genetik hastalıklardan korunmasında önemli bir faktördür.

SONUÇ

Genetik hastalıkların büyük çoğunluğu doğumsal olarak var olmakta veya bebeklik ve çocukluk dönemlerinde etkileri hızla farkedilmektedir. Ağız diş ve çeneler bölgesinin genetik hastalıkları toplum ağız diş sağlığını ve genel sağlığı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Yukarıda bahsedilen önlemler alınarak ve hükümetlerin bu konuda önleyici politikalar üretmesi ile bu hastalıkların önüne geçilebilmekte veya en aza indirilebilmektedir. Genetik dental bozukluklar farkedildiğinde hiç vakit kaybetmeden bir çocuk ağız diş sağlığı uzmanı veya diş hekimine başvurularak multidisipliner olarak gerekli müdahaleler yapılmalı, en azından mevcut durumun daha kötüye gitmesinin önlenmesi ve hatta rehabilite edici uygulamalar ile ağız diş sağlığının iyileştirilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rai R, Naveen Kumar PG, Hirekalmath SV, Sunil LA. Genetics and oral health. *Dent Med Res* 2016;4:9-17 . Available from: www.dmrjournal.org. [Last accessed on 2017 Aug 01].
2. Griffiths AJ, Jeffray HM, Richard CL, Gelbert WM. Genetics and the Organism; An Introduction to Genetic Analysis. 8th ed., Ch. 1. New York: WH Freeman and Company; 2000. p. 1-26.
3. Gardner EJ, Snusted DP. Principles of Genetics. 8th ed. Singapore: John Willey & Sons, India, 1991.
4. Muhamad AH, Watted N. Genetics in pediatric dentistry: A review. *International Journal of Applied Dental Sciences* 2019; 5(3): 401-408.
5. King RA, Rotter JJ, Motulsky AG. Approach to genetic basis of common diseases. Oxford University Press, 2002.
6. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000;24:18-9.
7. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004;74:1043-50.
8. Goswami S. Genetics in pediatric dentistry. *SRM J Res Dent Sci* 2017;8:132-5.
9. Tao R, Jin B, Guo SZ, Qing W, Feng GY, Brooks DG, et al. A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. *J Hum Genet* 2006;51:498-502.
10. Jowett AK, Vainio S, Ferguson MW, Sharpe PT, Thesleff I. Epithelial-mesenchymal interactions are required for msx 1 and msx 2 gene expression in the developing murine molar tooth. *Development* 1993;117:461-70.
11. Neubüser A, Peters H, Balling R, Martin GR. Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: A mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell* 1997;90:247-55.
12. Peters H, Neubüser A, Kratochwil K, Balling R. Pax 9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998;12:2735-47.
13. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nature Genet* 1996;13:409-16.

14. Bayes M, Hartung AJ, Ezer S, Pispá J, Thesleff I, Srivastava AK, et al., The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Gen* 1998;7:1661–9.
15. Semina EV, Datson NA, Leysens NJ, Zabel BU, Carey JC, Bell GI, et al., Exclusion of epidermal growth factor and high-resolution physical mapping across the Rieger syndrome locus. *Am J Hum Genet* 1996;59:1288–96.
16. Rauth RJ, Potter KS, Ngan AY, et al. Dental enamel: genes define biomechanics. *J Calif Dent Assoc* 2009;37:863–868.
17. Fukumoto S, Kiba T, Hall B, et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol* 2004;167:973–983.
18. Kim JW, Hu JC, Lee JI, et al. Mutational hot spot in the *dspp* gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet* 2005;116:186–191.
19. Luo W, Wen X, Wang HJ, et al. In vivo over expression of tuftelin in the enamel organic matrix. *Cells Tissues Organs* 2004;177:212–220.
20. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, et al. Functions of *KLK4* and *MMP-20* in dental enamel formation. *Biol Chem* 2008;389:695–700.
21. S Opal, S Garg, J Jain, I Walia. Genetic factors affecting dental caries risk. *Australian Dental Journal* 2015; 60: 2–11.
22. Witkop CJ, Barros L, Hamilton PA. Geographic and nutritional factors in dental caries. *Public Health Rep* 1962;77:928–940.
23. Mansbridge JN. Heredity and dental caries. *J Dent Res* 1959;38:337–347.
24. Goodman HO, Luke JE, Rosen S, Hackel E. Heritability in dental caries, certain oral microflora and salivary components. *Am J Hum Genet* 1959;11:263–273.
25. Goldberg S. The dental arches of identical twins. *Dental Cosmos* 1930;72:869–881.
26. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion and morphology as demonstrated by twins reared apart. *J Dent Res*. 1988; 67:1150-5.
27. Klein H, Palmer CE. Studies of dental caries. V. Familial resemblance in caries experience in siblings, *Public Health Rep*. 1938; 53:1353-1364.
28. Klein H. The family and dental disease. IV. Dental disease experience in parents and offsprings, *J Am Dent Assoc*. 1946; 33:735-743.
29. Li Y, Caufield PW. The fidelity of initial acquisition of mutans streptococci by infants from their mothers. *J Dent Res*. 1995; 74(2):681-685.

30. Shimizu T, Ho B, Deeley K, et al. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS ONE* 2012;7:e45022.
31. Kang SW, Yoon I, Lee HW, et al. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Dis* 2011;17:399–406.
32. Patir A, Seymen F, Yildirim M, et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res* 2008;42:394–400.
33. Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility. *J Dent Res* 2005;84:711–714.
34. Deeley K, Letra A, Rose EK, et al. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res* 2008;42:8–13.
35. Tannure PN, K€uchler EC, Falagan-Lotsch P, et al. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res* 2012;46:401–407.
36. Shaffer JR, Wang X, DeSensi RS, et al. Genetic susceptibility to dental caries on pit and fissure and smooth surfaces. *Caries Res* 2012;46:38–46.
37. Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, et al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. *Caries Res* 2010;44:277–284.
38. Bordini N, Doño R, Manfredi C, Allegrotti I. Prevalence of dental caries in twins. *ASDC J Dent Child.* 1973; 40:440-3.
39. Zeng Z, Shaffer JR, Wang X, et al. Genome-wide association studies of pit-and-fissure and smooth-surface caries in permanent dentition. *J Dent Res* 2013;92:432–437.
40. Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res* 2000;14:40–47.
41. Yu PL, Bixler D, Goodman PA, et al. Human parotid proline rich proteins: correlation of genetic polymorphisms to dental caries. *Genetic Epidemiol* 1986;3:147–152.
42. Ayad M, Van Wuyckhuyse BC, Minaguchi K, et al. The association of basic proline-rich peptides from human parotid gland secretions with caries experience. *J Dent Res* 2000;79:976–982.
43. Abu-Hussein Muhamad. Cleft Lip and Palate: Clinical Update. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2019; 18(6):60-65.
44. Muhamad Abu-Hussein, Nezar Watted, Viktória Hegedűs, Péter Borbély, Abdulgani Azzaldeen. Human Genetic Factors in Non-Syndromic Cleft

- Lip and Palate: An Update International Journal of Maxillofacial Research. 2015; 1(3):7-23.
- 45.Abu-Hussein M. Cleft Lip and Palate – Etiological Factors. Dent. Med. Probl. 2012; 49(2):149-156.
 - 46.Abu-Hussein M. Cleft lips and palate; the roles of specialists, Minerva Pediatr. 2011; 63(3):227-32.
 - 47.Abu-Hussein Muhamad, Abdulgani Azzaldeen, Nizar Watted. Cleft Lip and Palate; A Comprehensive Review International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. 2014; 4(1):338-355.
 - 48.Muhamad Abu-Hussein, Nezar Watted, Omri Emodi, Edlira Zere. Role of Pediatric Dentist - Orthodontic In Cleft Lip and Cleft Palate Patients. Journal of Dental and Medical Sciences. 2015; 14(11):61-68.
 - 49.Abu-Hussein Muhamad, Abdulgani Azzaldeen, Watted Nezar, Kassem Firas. The Multifactorial Factors Influencing Cleft Lip-Literature Review. International Journal of Clinical Medicine Research. 2014; 1(3):90-96.
 - 50.Abu-Hussein M, Watted N, Hussien E, Watted A. Feeding Appliance for A Newborn Baby with Cleft Palate. International Journal Dental and Medical Sciences Research. 2017; 1(6):05-09.
 - 51.Suryadeva S, Khan MB. Role of homeobox genes in tooth morphogenesis: a review. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2015, 9.2: ZE09.
 - 52.Hu, JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. Orthodontics & craniofacial research. 2007;10(2):45-52.
 - 53.Taha A, Doğan MS, Yıldız Ş. Genetics in pediatric dentistry: An overview. In: Alpöz AR, ed.Genetic Disorders and Syndromes in Pediatric Dentistry. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.36-41.
 - 54.McDonald RE, Avery DR. Clinical Genetics for the Dental Practitioner: In: McDonald RE, Avery DR, editor. Dentistry for the Child and Adolescent. 9th ed. St Louis: Mosby; 2010. p. 64-84.
 - 55.Abu-Hussein M, Watted N, Yehia M, Proff P, Iraqi F. Clinical Genetic Basis of Tooth Agenesis. Journal of Dental and Medical Sciences. 2015; 14(12):68-77.
 - 56.Abdulgani Azzaldeen, Nezar Watted, Abdulgani Mai, Péter Borbély, Muhamad Abu-Hussein. Tooth Agenesis; Aetiological Factors. Journal of Dental and Medical Sciences. 2017; 16(1):75-85.

11. bölüm

Amfizemde Bronkoskopik Tedavi

Deniz DOĞAN¹

¹ Doç. Dr., SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Cep: 0 532 602 13 39, deniz.dogan@sbu.edu.tr,
ORCID: 0000-0003-2596-3113

Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) kronik bronşit ve amfizem komponentleri olan ve kalıcı hava akımı kısıtlılığı ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın temel semptomu nefes darlığıdır. Nefes darlığı, özellikle egzersizle oluşur ve yıllar içerisinde giderek artar. Nefes darlığı oluşmasındaki temel mekanizma, akciğerlerde gelişen aşırı havalanmadır ve bu durum KOAH'da mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Dünya genelinde üçüncü sıklıkta ölüm nedeni olan KOAH'a bağlı ölümlerin %90'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Hastalığın temelinde zararlı partikül ve/veya gazlara uzun süre maruziyetin yol açtığı havayolu ve alveoler hasar bulunmaktadır. Oluşan bu hasar sonucunda ise kişide kalıcı solunum yolu şikayetleri ve hava akımı kısıtlılığı görülmektedir (1). Amfizemde temel patoloji terminal bronşiollerin distalinde kalan hava yollarının anormal ve geri dönüşümsüz olarak genişlemesidir (2). Bu genişlemenin temel nedeni alveol duvarlarındaki yıkım sonucu elastik geri çekilmenin azalmasıdır. Özelliğini kaybetmiş alveol yapıları expiriyumda erken kapanmakta ve hasarlanmış akciğer alanlarında hava hapsi gelişmektedir. Hasarlanmış akciğer alanları hem normal işlevini yapamaz hem de fonksiyonlarını kaybetmemiş diğer akciğer alanlarına temiz havanın ulaşmasına engel olurlar. Bu durum amfizem hastalarının temel semptomu olan nefes darlığının da temelini oluşturmaktadır. Amfizem tedavisinde amaç aşırı havalanmış bu akciğer alanlarının hacminin azaltılmasıdır. Ancak amfizemin medikal olarak küratif tedavisi maalesef mümkün değildir. Diğer yandan amfizemli olan akciğer parankim alanlarının kullanımının azaltılması ile havanın sağlam alveollere iletilmesi kişide efor kapasitesinin artmasını ve nefes darlığı şikayetinin giderilmesini sağlayabilmektedir (3). Kalıcı hava akımı kısıtlılığına neden olmuş yaygın ve ileri derecede amfizemi olan hastalarda tedavinin ilk basamağını maruziyetin kesilmesi (tütün kullanımının bırakılması) oluşturmaktadır. Bunun yanında pulmoner rehabilitasyon ve optimum bronkodilatör ilaç tedavilerinin kullanılması gerekmektedir. Tüm bu uygulamalara rağmen nefes darlığı şikayeti devam eden hastalarda cerrahi olarak amfizemli akciğer alanlarının çıkarılması seçeneği düşünülmelidir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda bronkoskopik yöntemler ile amfizem tedavisi yapılabilmektedir. Cerrahi olarak amfizem tedavisinin özellikle ileri derecede solunum fonksiyon düşüklüğü olan hastalarda post-operatif erken dönemde yüksek mortalite oranları bronkoskopik tedavilerin kullanımının önünü açmıştır (4,5). Nihayetinde bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi ile Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberi ileri derecede amfizemi olan seçilmiş olgularda, bronkoskopik girişimsel tedavi seçeneklerinin kullanımı

önermiştir (6). Bu öneriden kısa bir süre sonra da bronkoskopik tedavi seçeneklerinden tek yönlü valflerin ileri derecede amfizem hastalarında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bugün için Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022 rehberi tarafından ileri derecede amfizemi olan hastaların bronkoskopik tedavisi için üç farklı tedavi seçeneği önerilmektedir.

Amfizem’de bronkoskopik tedavi seçenekleri

- 1- Tek yönlü valfler (EBV Zephyr, IBV Spiration)
- 2- Tel (Coil, PneumRx)
- 3- Termal buhar ablasyon (Vapor, InterVapor)

1- Tek yönlü valfler (EBV Zephyr, IBV Spiration): İleri derecede amfizemin bronkoskopik tedavisi ilk olarak tek yönlü valflerin kullanımı ile yapılmıştır (5). Tedavi sonrasında amfizemli hastalarda anlamlı fonksiyonel ve klinik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (7-9). Tek yönlü valfler nitinol (nikel ve titanyum) maddesinden üretilmekte ve hastanın nefes alıp-verme fonksiyonları esnasında, açılıp kapanma özellikleri ile işlev görmektedirler. Solunumun ekspirasyon (nefes verme) fazında açılıp, inspirasyon (nefes alma) fazında kapanma prensibi ile çalışmaktadırlar. Bu özellikleri ile inspiryumda havanın girişini engellerken, ekspiryumda hem havanın, hem de bronşiyal sekresyonların çıkışına izin verirler. Amfizemi olan akciğer alanlarındaki bronşların girişine yerleştirilen bu aygıtlar sayesinde aşırı havalanmış ve fonksiyon görmeyen akciğer alanlarına oksijenden zengin havanın girişi engellenirken bu havanın diğer akciğer alanlarına yönlendirilmesi sağlanmış olur. Bir süre sonra amfizemli akciğer alanının hacmi azalarak diğer alanların üzerindeki baskı da ortadan kaldırılmış olur. Tüm bu etkiler ile amfizemi olan kişide nefes darlığında azalma ve efor kapasitesinde artış sağlanır.

Tek yönlü valfler ile yapılan bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı tedavi işlemi genel anestezi altında yapılabilmeyle birlikte bilinçli sedasyon altında da yapılabilir. İşlem süresi bronkoskopistin tecrübesine bağlı olmakla birlikte ortalama 15-30 dakika sürmektedir. Tek yönlü valf tedavilerinde tedavinin etkinliği hedef akciğer lobunda total bir oklüzyon sağlanması ile gösterilir. Bundan dolayı tek yönlü valf tedavisinin başarısını belirleyen kriterlerin başında hedef akciğer lobu ile komşu lob arasındaki fissürün bütünlük durumu gelmektedir. Fissür bütünlüğünün değerlendirilmesi için radyolojik olarak kantitatif

tomografi analizi ya da Chartis sistemi denilen bir yöntemin kullanılması gerekir (10-12). Tedavi sonrası pnömotoraks, bronşit, pnömoni, KOAH alevlenmesi ve valf migrasyonu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (13). Herhangi bir komplikasyon durumunda bu valfler gerekli görülürse kolayca yerinden çıkarılabilir. İleri derecede amfizem tedavisinde tek yönlü valflerin kullanımı, yüksek klinik ve fonksiyonel etkinlik, düşük mortalite oranları ile deneyimli merkezlerde uygun hastalarda önerilmektedir (14,15).

2- Tel (Coil, PneumRx): Amfizemin bronkoskopik tedavisinde bir diğer yöntem endobronşiyal-coil tedavisidir. Coil'ler, hafızalı sarmal tel olarak adlandırılan ve tek yönlü valfler gibi nitinol yapısında üretilmiştir. Değişik uzunluklarda bulunan coil'ler bronkoskop çalışma kanalından iletilen özel bir kateter aracılığı ile amfizemli akciğer alanlarına yerleştirilir. İşlem genel anestezi altında ve skopi rehberliğinde yapılmaktadır. Bu tedavi yöntemi ile hasarlanmış akciğer alanları büzülerek havanın geçişi bloke edilmiş olur. Bunun yanında akciğerlerin amfizeme bağlı bozulmuş olan elastik yapısının geri kazandırılması sağlanır. Bu tedavi yönteminde tek yönlü valf'lerden farklı olarak fissür bütünlüğünün mutlaka korunmuş olması gerekmemektedir. Coil'ler işlem esnasında çıkarılıp takılabilirken işlemden bir süre sonra çıkarılmaları mümkün değildir. Yapılan çalışmalar coil tedavisinin uygun hastalarda solunum fonksiyonlarını ve efor kapasitesini iyileştirdiğini göstermiştir (16,17).

3- Termal buhar ablasyon (Vapor, InterVapor): Amfizem tedavisinde bronkoskopik olarak uygulanabilen bir diğer yöntem ise Termal Buhar Ablasyon (TBA) tedavisidir. Bu tedavi yöntemi ilk olarak 2009 yılında tanımlanmış ve blokör olmayan geri dönüşümsüz bir yöntem olarak tıp literatürüne geçmiştir. Bu yöntem ile hedeflenmiş akciğer parankiminde lokal bir inflamasyon oluşturulmaktadır. Bu inflamasyon ile geri dönüşümsüz fibrozis ve skar dokusu oluşturularak amfizemli akciğer alanında hacim azaltılması amaçlanır. Bu amaç için 75 dereceye kadar ısıtılmış su buharı kullanılmaktadır. Coil tedavisinde olduğu gibi bu yöntem için de fissür bütünlüğünün olması gerekmemektedir. Yöntemin bir diğer avantajı da izole olarak segmenter akciğer alanlarına da uygulanabilmesidir. İşlem genel anestezi altında uygulanmakta ve ısıtılmış su buharını ileten bir kateter aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. İşlemin bir diğer özelliği ise sadece üst lob

affizeminde kullanımının olmasıdır. Üst lob baskın amfizemi olan hastalar ile yapılan randomize kontrollü çalışma sonuçları tedavi sonrası solunum fonksiyonlarında ve efor kapasitesinde artış olduğunu göstermiştir. Bunun yanında tedaviye bağlı en sık görülen yan etkilerin pnömoni ve pnömonitis olduğu, tüm yan etkilerin sadece ilk altı aylık dönemde görüldüğü bildirilmiştir (18,19).

Sonuç: Fonksiyon bozukluğu yapmış ileri derecede amfizemi olan uygun hastalarda bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi yöntemleri hastaların hayat kalitesini arttırmaktadır. İleri derecede amfizemi olan KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyon dahil, optimum medikal tedavilere rağmen nefes darlığı şikayeti olan ve cerrahi tedavi seçeneği uygun olmayan hastaların bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler açısından değerlendirilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Harb N, Foster JM, Dobler CC. Patient-perceived treatment burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;1(12):1641-52.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2011)
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2022)
4. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
5. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2017)
7. Gerard J. Criner, Richard Sue, Shawn Wright, Mark Dransfield, Hiram Rivas-Perez, Tanya Wiese, Frank C. Sciurba, Pallav L. Shah, Momen M. Wahidi, Hugo Goulart de Oliveira, for the LIBERATE Study Group. A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-64.
8. Herth FJF, Slebos DJ, Shah PL, Hetzel M, et al. Protocol of a Randomized Controlled Study of the PneumRx Endobronchial Coil System versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects with Severe Emphysema (ELEVATE). *Respiration*. 2019 Dec; 98(6): 512-520.
9. Criner GJ, Delage A, Voelker KG, for the EMPROVE Trial Investigator Group. Improving Lung Function in Severe Heterogeneous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE) A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;11(200):1354-62.
10. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(4):288-97.

- 11.Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, J, F: Collateral Ventilation. *Respiration* 2013;85:515-20.
- 12.Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J.* 2013;41:302-8.
- 13.Doğan D, Taşçı C. Early complications of endobronchial lung volume reduction treatment with endobronchial valves. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2020;62(2):121-25.
- 14.Slebos D, Shah P.L, Herth F.J.F and Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2017;93(2):138-50.
- 15.Çağın A, Doğan D, Taşçı C. Long-term results of patients treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Gulhane Medical Journal*, 2021;63(3):193-9.
- 16.Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2178-89.
- 17.Deslee G, Leroy S, Perotin JM, Mal H, Dutau H, Bourdin A, et al. Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema results from the REVOLENS study. *Eur Respir J.* 2017 Dec;50((6)):pii:1701740.
- 18.Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicenter, parallel- group, open-label, randomized controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016;4: 185–193.
- 19.Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016;4:e44–e45.

12. Bölüm

Akromiyoklaviküler Eklem Yaralanmaları

Cüneyd GÜNAY¹

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. cunganay@hotmail.com ORCID 0000-0002-5050-3701

Giriş

Akromiyoklaviküler (AK) eklem üst ekstremitenin ana aksiyel iskelete süspansiyonunda primer bağlantıdır ve atletik omuz yaralanmalarının %30-50' ni oluşturmaktadır (1). Yaralanmanın sıklığından bağımsız olarak, AK eklem yaralanmalarının tedavisi halen tartışma konusudur ve optimal tedavi için konsensüs sağlanmasında halen eksiklikler mevcuttur. Bu yaralanmaların tedavisinde altmıştan fazla değişik prosedür tanımlanmış olsa da hepsinde değişik zorluklar ve problemlerle karşılaşılabilir. AK eklem yaralanmalarının tedavi yönteminde tartışmalar iki ana olay etrafında devam etmektedir. Birincisi, tedavi; konservatif mi? yoksa cerrahi mi? olacak. İkincisi ise değişik cerrahi teknikler hakkındadır.

Anatomi ve Biyomekanik

AK eklem distal klavikula ve vertikal pozisyonunda 50 derece obliqueye varan ölçülerde seyredebilen akromiyon medial faseti tarafından oluşturulan diarthrodial bir eklemdir (2). Bu eklem içerisinde çeşitli boyutlarda ve kalınlıkta fibrokartilajenöz yapıda bir disk mevcuttur ve bu yapı 40 yaş üzerindeki bireylerde zamanla dejenerere olabilmekte ve fonksiyon görmeyen bir hale gelebilmektedir (3). Gelişim sırasında AK eklem 3-5 yaşlar arasında ilk ortaya çıkmaktadır. İntrauterin hayatta ise 5. Haftada klavikula ilk olarak ortaya çıkmaktadır. Klavikulanın uzunlamasına büyümesine yardımcı olan 2 adet epifiz bulunmaktadır. Medial epifiz endokondral aktivite ile bu büyümenin çoğundan sorumludur. Medial epifiz 18 yaş civarında ortaya çıkar ve 22-25 yaşlar arasında tamamen kaynamasını tamamlar. Lateral epifiz daha az tutarlıdır. Akromiyonun pubertede 2 ila 5 arasında kemikleşme merkezi bulunur ve 25 yaş civarında kemikleşme tamamlanır. AK eklemin statik ve dinamik stabilizatörleri mevcuttur. Statik stabilizatörler; AK eklem kapsülü ve 4 AK ligamanı (superior, inferior, anterior ve posterior) kapsar. AK ligamanlar klavikula ve akromiyon arasında ön-arka translasyonun ana kısıtlayıcılarıdır (4). Posterior ve superior AK ligamanlar eklemin horizontal stabilitesine katkı sağlarlar. Yapılan çalışmalar, 1 cm lik klavikula rezeksiyonunun karşı sağlam tarafla kıyaslandığında, posterior translasyonu %32 oranında artırdığını göstermektedir (5). AK eklemin vertikal stabilitesini medialde konoid ve lateralde trapezoid ligamanların oluşturduğu Korakoklaviküler (KK) ligamanlar sağlamaktadır. Kadavra çalışmaları, erkek hastalarda konoidin medial ucundan lateral klavikula 47 mm ve trapezoid ligamanın merkezinden yine klavikula lateral kenarına 25 mm mesafe olduğunu göstermiştir (6). AK eklem rijit bir yapıya sahip değildir çünkü tüm planlarda mikro hareketi mevcuttur. AK eklem travmalarından sonra klavikuler deplasman tamamen AK ve KK ligamanların yaralanma derecelerine bağlıdır.

Yaralanma Nedenleri

AK eklem yaralanma nedenleri direkt veya indirekt kuvvetler sonucunda olabilmektedir. En sık yaralanma şekli ise, kol adduksiyonda iken akromiyonun anterior ve superior kenarı üzerine düşme sonrasdır. Bu kuvvet akromiyonu aşağı ve medial yönde hareket ettirir. Distal klavikulanın aşağı yönlü hareketi ilk olarak sternoklavikuler ligamanlar tarafından engellenmeye çalışılır. Bu esnada eğer klavikula kırılmaz ise, ozaman sırasıyla maruz kalınan kuvvetle beraber ilk öncelikle AK ligamanlar ve kapsül daha sonra KK ligamanlar ve delto-trapezial fasya hasarlanır. Bu noktada üst ekstremitte klavikula tarafından desteklenen askı desteğini kaybetmiş olur (7).

Sınıflama

AK eklem yaralanmaları hasarın yaygınlığına, AK ve KK ligamanların hasarlanma derecelerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Rockwood grup, 1963 de orijinali Tossy ve ark. 'na (8) ait olan sınıflama sistemini revize ederek yeni sınıflamayı ortaya koymuşlardır. Tablo 1 de bu sınıflama görölmektedir (9).

Tablo 1: Modifiye AK eklem yaralanma sınıflaması (9)

Tip	AK eklem	AK Ligaman	KK Ligaman	Deltoid ve Trapezius Kaslar
1	Sağlam	Zorlanma	Sağlam	Sağlam
2	Deplase	Yırtık	Zorlanma/Sağlam	Sağlam
3	Bozulmuş	Yırtık	Yırtık	Genellikle Sağlam
4	Bozulmuş	Yırtık	Yırtık	Ayrılmış
5	Bozulmuş	Yırtık	Yırtık	Ayrılmış
6	Klavikulanın aşağı yer değıştirmesi	-	-	-

Tip 1:

Tip 1 de görünür bir deformite yoktur. Hastada, AK eklem üzerinde hassasiyet vardır ancak KK eklem üzerinde yoktur. AK eklem stabildir sadece AK eklem ligamanlarında hafif zorlanma mevcuttur. Radiografiler normal görünmektedir.

Tip 2:

Orta dereceli bir kuvvet AK ligamanlarını hasarlamaya yetmektedir. Ön-arka planda klavikula distali anstabildir. Fakat superior-inferior stabilite korunmuştur çünkü KK ligamanlar sağlamdır. Bazen distal klavikulanın bir miktar yukarı yönde hareketi görülebilmektedir. Böyle bir durumka KK ligamanlarda gerilme olabilmektedir, bu da röntgen grafilere AK eklemdede bir miktar açılma ve klaviula distal ucunun bir miktar yukarı yönde hareket etmesi olarak

izlenebilmektedir. Bu durumda muayenede belki de KK ligaman bölgesinde bir hassasiyet olabilir.

Tip 3:

Şiddetli kuvvetlerin AK eklemi komple disloke ederek neden olduğu, KK ve AK ligamanların yaralandığı bir yaralanma tipidir. Distal klavikula superiora deplasedir. Radyografilerde karşı tarafla kıyaslandığında KK ler mesafenin %25-%100 arasında arttığı görülmektedir.

Tip 4:

Distal klavikulanın posterioara deplasmanı nadir görülmektedir. Akromiyona anterior ve inferiora doğru yapılan kuvvet sonucu, klavikula trapezius kasa doğru posterioara deplase olmaktadır. Omuzun posteriorunda çadırlaşma görülebilmektedir. Teşhiste kritik olan aksiller grafide akromiyona göre klavikulanın posterior deplasmanının görülmesidir.

Tip 5:

Tip 3 yaralanmanın şiddetli şeklidir. Distal klavikula deltotrapeziyal fasya da dahil olmak üzere tüm yumuşak doku bağlantılarından sıyrılmıştır ve superiora deplase görünümündedir. Klavikula subkutan dokunun hemen altındadır. Tip 3 yaralanmalarla karşılaştırıldığında, AK eklem redükte edilebilir pozisyonda değildir. Radyografilerde KK boşluğun karşı tarafla karşılaştırıldığında %100 den fazla arttığı görülmektedir.

Görüntüleme:

Rutin AK eklem incelemesi Ön-arka ve aksiller görüntüleri içermektedir. Ön-arka görüntü klavikulanın vertikal migrasyonunun miktarını, aksiller görüntü de ön-arka deplasmanı değerlendirmektedir. Zanka grafisi (Ön-arkada 10-15 derece sefalik tilt) skapulayı görüntü alanından çıkartarak AK eklemine daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır. Büyük kasette ön-arka ve Zanka grafileri beraber alınırsa, karşı tarafı da değerlendirme şansı olmaktadır. AK eklemine, hastanın her iki eline ağırlık alarak çektiği stres grafileri popülaritesini yitirmiştir çünkü konforlu bir yöntem değildir ve ek bir bilgi vermemektedir (10).

Tedavi Modaliteleri:

Tip 1 yaralanmalar:

Tedavisi konservatiftir. 7-10 gün arası basit kol askısı, buz uygulama ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİD) kullanımı tedavide yeterlidir. İki hafta sonra kısıtlamasız günlük yaşam aktivitelerine dönülebilmektedir.

Tip 2 yaralanmalar:

Tüm tip 2 yaralanmalara cerrahi dışı tedavi önerilmektedir. Birçok araştırmacı iki hafta süreyle AK ve KK eklemlerde oluşan stresi azaltmak amacıyla kol askısında istirahati önermektedirler. Bu grupta hastalarda, ağrı azaldıktan sonra pasif ve aktif-yardımlı hareketler eklem açıklığını sağlamak için başlanmaktadır. Hastalar 3-6 hafta süreyle ağır kaldırma, itme, çekme ve kontakt-sporları yapmamalıdır. Sporcu atletlerde, eğer spora erken dönüş gerekiyorsa eklem superiorunu koruyan padler yerleştirilmelidir. Eğer hastalarda devam eden inatçı ağrılar varsa, AK eklem kortikosteroid ve lokal anestezi ilaç enjeksiyonları uygulanmaktadır. Tip 1 ve 2 yaralanmalarda literatürde yaygın kabul görmüş konservatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (11,12).

Tip 3 yaralanmalar:

Tip 1 ve 2 yaralanmaların aksine, tip 3 yaralanmalarının tedavi yöntemi kesin değildir ancak başlangıç konservatif tedavi birçok vakada popülerdir (12). Bu tip yaralanmaları tedavi ederken, hasta karakteristikleri göz önüne alınmalıdır. Bunlar; yaptığı spor tipi, fırlatma sporu yapıp yapmadığı, spor derecesi ve sezonu tamamlama süreleri olarak sıralanabilir. Literatürde bu tip yaralanmaların cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle tedavisi hakkında birçok görüş ayrılığı mevcuttur. Güncel literatür ise, tedavinin hastaya spesifik olarak değerlendirilmesi gerektiği ve mutlaka ilk başlangıçta konservatif yöntemlerin uygulanması gerektiği şeklindedir (13,14). Cerrahi olan ve cerrahi dışı tedaviyi karşılaştıran prospektif, randomize kontrollü çalışmalar (Level 1) bu yaralanma tipinde mevcut değildir. Dolayısıyla bu konu hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir.

Tip 4 yaralanmalar:

Bu yaralanma tipinde literatürde cerrahi tedavi yönündeki konsensüs geçerlidir (15). AK ligamanlar yaralanmıştır ancak KK ligamanlar her zaman olmamak kaydıyla sıklıkla yaralanmaktadır. Dolayısıyla cerrahi tedavide AK eklem redüksiyonunu ve gerekirse deltotrapezial fasya ve KK ligaman rekonstrüksiyonunu içermelidir.

Tip 5 yaralanmalar:

Bu yaralanma tipinde genellikle cerrahi önerilmektedir (16).

Tip 6 yaralanmalar:

Literatürde tüm Tip 6 yaralanmalar cerrahi olarak tedavi edilmektedirler (17). İki subtip vardır; Biri subakromiyal tip; KK ligamanlar intakttır. Diğerisi ise

subkorokoid tip; KK ligamanların hepsi yaralanmıştır. Tedavi hepsinde de distal klavikulanın redüksiyonu ve AK eklem stabilizasyonu şeklindedir.

Cerrahi Teknikler:

AK eklem yaralanmalarının cerrahi tedavisi hakkında literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir. Bu konuda birçok vaka serisi mevcuttur ve buda bu konu hakkında tek bir tedavi metodunun uygulanmadığını göstermektedir. Ancak genele bakıldığında ana hedefin distal klavikulayı sabitlemek olduğu görülmektedir. Cerrahi teknikler 3 temel grupta toplanabilir; 1) AK eklem fiksasyonu, 2) KK fiksasyon ve 3) Ligament rekonstrüksiyonu

AK eklem fiksasyonu:

Literatürde AK eklem stabilizasyonu için birçok yöntem ve çalışmadan bahsedilmiştir. Kısaca bunlara göz atacak olursak; AK eklem düz Kirşner telleri ile, yivli Kirşner telleri ile ve kortikal vidalarla fiksasyonlarını sıralayabiliriz. Bu yöntemler geçmişte sıkça kullanılmakta olan yöntemlerdi ve yaşanan komplikasyonlar nedeniyle günümüzde terk edilmiştir. Bir diğer metod Hook plakları ile fiksasyon idi. Bu plak tipinde, plağın bir kısmı akromiyon altını desteklerken kalan kısmı ise klavikula superior yüzüne oturmaktadır. Avrupada özellikle bu yöntem sıkça kullanılmakta iken, dezavantajı ise 3 ay sonra ikinci bir cerrahi müdahale ile plağın çıkarılması gerekliliğidir. Hook plak kullanımında komplikasyonlara açık olduğu bilinmektedir. 225 hastayı içeren bir çalışmada 36 ay ortalama süre sonunda hook plak kullanımının %89 başarı oranı ve %10.6 komplikasyona rastlandığı bildirilmiştir (18). Hook plak komplikasyonları arasında; akromiyon osteolizisi, plak kırılması, enfeksiyon, plak bükülmesi, plağın çıkması ve akromiyon kırılması sıralanabilir (18-20).

Korakoklavikular fiksasyon:

Bosworth (21) 1941 de klavikula ve koroidi birbirine sabitleyen vida yöntemini tanımlamıştır. Bu teknik açık olarak uygulanmakta idi ancak komplikasyon oranları fazla olduğu için 8-12 hafta sonra vida çıkarılması için tekrar bir cerrahi gerekiyordu. Daha sonraları bu tekniği eklemi açmadan peruktan yöntemlerle denediler ancak bunda komplikasyon oranlarının dahada arttığı izlendi. Birçok araştırmacı tarafından klavikula ve korokoid proses arasına sentetik loop ların uygulandığı cerrahi yöntemler ortaya atılmıştır. Stam ve Dawson (22) ve Goldberg ve ark. (17) klavikula ve korokoid arasında loop şeklinde kullanılan serklaj Dacron ligamentler kullanmışlardır. Morrison ve Lemos (23) korokoidin tabanına açılan deliklerden klavikula 1/3 anterioruna uzanan sentetik looplara uyguladıkları 14 hastanın 12' sinde iyi ve mükemmel

sonuçlar bildirmişlerdir. Anatomik rekonstrüksiyon yöntemleri, normal AK eklemnin gerginlik ve sertliğini sağlamak amaçlı son zamanlarda daha benimsenmiştir. Bazıları yumuşak doku otoplasti ve alloplasti kullanırken, bazıları da sentetik materyaller kullanmaktadırlar. Prostetik cihazlara örnek olarak, TightRope (Arthrex, Naples, FL) sentetik KK ligaman rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. Titanyum düğmeler klavikula tavanına ve korakoid tabanına yerleştirilip arada loop şeklinde 5 numara fiberwire sütür bulunmaktadır. Lokal KK ligaman iyileşmesini sağlayabilmek için bu teknik travmadan sonra ilk 3 hafta içinde uygulanmalıdır (24).

Ligament rekonstrüksiyonu:

Weaver ve Dunn 1972 de, AK yaralanmalarda doğal korakoakromiyal (KA) ligaman transferini tarif etmişlerdir. Bu işlemde distal klavikula eksizyonu ve sonrasında akromiyondan KA ligamanın serbestleştirilerek distal klavikula transferini içermektedir. Bu modifiye teknikte %75 iyi-mükemmel arası sonuç bildirilmiştir (25). Ligaman rekonstrüksiyonunda son trend ise KK ve AK ligamanların allojenik ve otojenik greftlerle tedavisini içermektedir. Gecikmiş cerrahilerde veya başarısız konservatif tedaviler sonucunda bu açık anatomik rekonstrüksiyon yöntemi popülerite kazanmıştır (26). Bu anatomik tamir yöntemlerinin öğrenme eğrileri zordur. Korakoid ve klavikula kemiklerinin ince olması ve kırığa yatkın olmaları nedenli komplikasyonlara açıktır (27).

Ameliyat sonrası bakım:

Literatürde ameliyat sonrası bakım ve rehabilitasyon programları hakkında geniş yelpazede bilgiler ve öneriler mevcuttur. Bazı yazarlar, erken dönemde kısıtlama olmaksızın harekete izin verirlerken, kimi yazarlar da kol askısı kullanımıyla beraber 90 dereceye kadar pasif harekete izin vermektedirler (28,29). Yerçekimi kuvveti KK ve AK ligamanlara sürekli bir stres uygulamaktadır ve bu nedenle AK eklemnin erken dönemde korunması şiddetle tavsiye edilmektedir. Güncel olarak uygulanan rehabilitasyon; ameliyat sonrası ekstremité basit kol askısında tutulur ve sarkaç egzersizleri 2. Haftada başlanır. Dördüncü haftada hafif aktivitelere izin verilir. Aktif hareket açıklığı 6-8 haftalar arası sağlanır ve güçlendirme egzersizleri 12. Hafta itibari ile başlanmalıdır. Sporsal aktivitelere dönüş ve bedensel işlerde çalışma tam hareket açıklığı sağlandıktan ve tam kas kuvvetine ulaşıldıktan sonra geçilmelidir (30).

Komplikasyonlar:

AK eklem yaralanmalarında komplikasyonlar hem konservatif tedavi hem de cerrahi tedavi sonucunda olabilmektedir. Tip1 ve 2 yaralanmalarda hastalarda geç

dönem dejeneratif değışiklikler ve instabiliteler görülebilmektedir (31). Bu tür hastalar, distal klavikula eksizyonu ile tedavi edilmemelidirler, çünkü bu işlem herhangi bir stabilizasyon sağlamadan sadece klavikulayı kısaltmaktadır. Distal klavikula eksizyonu stabilizasyon prosedürü ile beraber uygulanmalıdır. Cerrahiden sonra oluşan komplikasyonlarda tamamen seçilen teknik sonucu oluşan komplikasyon tipleridir. Birçok cerrahi teknik olduğu için, değışik komplikasyonlarla da karşılaşılabilir.

Refereanslar

1. Kaplan LD, Flanigan DC, Norwig J, Jost P, Bradley J. Prevalence and variance of shoulder injuries in elite collegiate football players. *Am J Sports Med.* 2005 Aug;33(8):1142-6.
2. Stine IA, Vangsness CT Jr. Analysis of the capsule and ligament insertions about the acromioclavicular joint: a cadaveric study. *Arthroscopy.* 2009 Sep;25(9):968-74.
3. DePalma AF. The role of the discs of the sternoclavicular and acromioclavicular joints. *Clin Orthop Relat Res.* 1959; 13: 7–12.
4. Debski RE, Parsons IM 4th, Woo SL, Fu FH. Effect of capsular injury on acromioclavicular joint mechanics. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Sep;83(9):1344-51.
5. Corteen DP, Teitge RA. Stabilization of the clavicle after distal resection: a biomechanical study. *Am J Sports Med.* 2005 Jan;33(1):61-7.
6. Rios CG, Arciero RA, Mazzocca AD. Anatomy of the clavicle and coracoid process for reconstruction of the coracoclavicular ligaments. *Am J Sports Med.* 2007 May;35(5):811-7.
7. Bearn JG. Direct observations on the function of the capsule of the sternoclavicular joint in clavicular support. *J Anat.* 1967 Jan;101(Pt 1):159-70.
8. Tossy JD, Mead NC, Sigmond HM. Acromioclavicular separations: useful and practical classification for treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 1963;28:111-9.
9. Williams GR, Nguyen VD, Rockwood CR. Classification and radiographic analysis of acromioclavicular dislocations. *Appl Radiol.* 1989; 12: 29–34.
10. Yap JJ, Curl LA, Kvitne RS, McFarland EG. The value of weighted views of the acromioclavicular joint. Results of a survey. *Am J Sports Med.* 1999 Nov-Dec;27(6):806-9.
11. Bontempo NA, Mazzocca AD. Biomechanics and treatment of acromioclavicular and sternoclavicular joint injuries. *Br J Sports Med.* 2010 Apr;44(5):361-9.
12. Tamaoki MJ, Belloti JC, Lenza M, Matsumoto MH, Gomes Dos Santos JB, Faloppa F. Surgical versus conservative interventions for treating acromioclavicular dislocation of the shoulder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4;2010(8):CD007429.
13. Trainer G, Arciero RA, Mazzocca AD. Practical management of grade III acromioclavicular separations. *Clin J Sport Med.* 2008 Mar;18(2):162-6.
14. Murena L, Canton G, Vulcano E, Cherubino P. Scapular dyskinesis and SICK scapula syndrome following surgical treatment of type III acute

- acromioclavicular dislocations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 May;21(5):1146-50.
15. Søndergård-Petersen P, Mikkelsen P. Posterior acromioclavicular dislocation. *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64(1):52-3.
 16. Collins DN. Disorders of the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA, Wirth MA, Lippitt SA, editors. *The shoulder.* 4th edition. Philadelphia: Saunders;2009. p. 453–526.
 17. Goldberg JA, Viglione W, Cumming WJ, Waddell FS, Ruz PA. Review of coracoclavicular ligament reconstruction using Dacron graft material. *Aust N Z J Surg.* 1987 Jul;57(7):441-5.
 18. Kienast B, Thietje R, Queitsch C, Gille J, Schulz AP, Meiners J. Mid-term results after operative treatment of rockwood grade III-V acromioclavicular joint dislocations with an AC-hook-plate. *Eur J Med Res.* 2011 Feb 24;16(2):52-6.
 19. Chiang CL, Yang SW, Tsai MY, Kuen-Huang Chen C. Acromion osteolysis and fracture after hook plate fixation for acromioclavicular joint dislocation: a case report. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010 Jun;19(4):e13-5.
 20. Sim E, Schwarz N, Höcker K, Berzlanovich A. Repair of complete acromioclavicular separations using the acromioclavicular-hook plate. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 May;(314):134-42.
 21. Bosworth BM. Acromioclavicular separation: new method of repair. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 866–871.
 22. Stam L, Dawson I. Complete acromioclavicular dislocations: treatment with a Dacron ligament. *Injury.* 1991 May;22(3):173-6.
 23. Morrison DS, Lemos MJ. Acromioclavicular separation. Reconstruction using synthetic loop augmentation. *Am J Sports Med.* 1995 Jan-Feb;23(1):105-10.
 24. Salzmann GM, Walz L, Buchmann S, Glabgly P, Venjakob A, Imhoff AB. Arthroscopically assisted 2-bundle anatomical reduction of acute acromioclavicular joint separations. *Am J Sports Med.* 2010 Jun;38(6):1179-87.
 25. Weaver JK, Dunn HK. Treatment of acromioclavicular injuries, especially complete acromioclavicular separation. *J Bone Joint Surg Am.* 1972 Sep;54(6):1187-94.
 26. Carofino BC, Mazzocca AD. The anatomic coracoclavicular ligament reconstruction: surgical technique and indications. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010 Mar;19(2 Suppl):37-46.

27. Milewski MD, Tompkins M, Giugale JM, Carson EW, Miller MD, Diduch DR. Complications related to anatomic reconstruction of the coracoclavicular ligaments. *Am J Sports Med.* 2012 Jul;40(7):1628-34.
28. Di Francesco A, Zoccali C, Colafarina O, Pizzoferrato R, Flamini S. The use of hook plate in type III and V acromio-clavicular Rockwood dislocations: clinical and radiological midterm results and MRI evaluation in 42 patients. *Injury.* 2012 Feb;43(2):147-52.
29. Salem KH, Schmelz A. Treatment of Tossy III acromioclavicular joint injuries using hook plates and ligament suture. *J Orthop Trauma.* 2009 Sep;23(8):565-9.
30. Gstettner C, Tauber M, Hitzl W, Resch H. Rockwood type III acromioclavicular dislocation: surgical versus conservative treatment. *J Shoulder Elbow Surg.* 2008 Mar-Apr;17(2):220-5.
31. Mouhsine E, Garofalo R, Crevoisier X, Farron A. Grade I and II acromioclavicular dislocations: results of conservative treatment. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003 Nov-Dec;12(6):599-602.

13. Bölüm

Protein Yanlış Katlanmasında Prion Hastalıkları ve Epigenetik Mekanizmaları

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER¹
Hayriye Şura YENEL ERDOĞAN²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Eskişehir, Turkey ORCID: 0000-0002-8511-946X

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kök Hücre Anabilim Dalı
Eskişehir, Turkey 0000-0002-2778-359X

1.Giriş

Proteinler, kendine özgü özellikleri bulunan ve spesifik biyolojik işlevleri olan aminoasit temelli makro veya mikro moleküllerdir (Bozkır, 2018). Bu moleküller, vücudumuzdaki tüm hücrelerin ve tüm canlılarının yapı taşlarıdır. Yaşamın devam etmesi için gerekli bilgiler DNA molekülü tarafından kodlansa da yaşamın sürdürülmesi proteinler tarafından gerçekleştirilir. Proteinlerin biyolojik işlevleri incelendiğinde replikasyon, savunma ve üreme gibi dinamik süreçlerin mimarları olduğu görülmektedir (Xie J., 2005).

Belirli işlevleri ve frekansı yüksek olan yirmi doğal amino asit vardır. Bu yirmi amino asit, genetik kod tarafından belirlenen ve stereokimyasal özelliklerle sınırlandırılan farklı şekillerde polipeptit zincirleri veya proteinleri oluşturarak birlikte gruplandırılabilir (Serçinoğlu, 2018). Proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitler, peptit bağları ile bir araya gelerek proteinleri oluşturmaktadırlar (Seebach, 2004). Konformasyonel olarak dört farklı yapıları bulunmaktadır. Birincil yapı, aminoasitlerin bir araya gelerek bir dizi halinde sıralanmasıdır. İkincil yapı, peptit bağları üzerinden dihedral açı oluşturarak peptit zincirleri üzerinde burkulmalar ile oluşur. Üçüncül yapı, peptit zincirinin fonksiyonelleşerek üç boyutlu uzaysal katlanmaları ile karakterizedir. Son olarak kuaterner yapı, bir veya daha fazla katlanmış polipeptit zincirlerinin proteinlerle etkileşime girerek fonksiyonelleştiği yapıya denilmektedir (Sanvictores & Farci., 2022).

Proteinlerin amino asit dizilimiyle belirlenen, kendilerine özgü tek bir konformasyonu vardır. Son verilere göre, proteindeki olası bir mutasyonun, protein sentezinden sonra meydana gelen diğer uygun olmayan koşullar nedeniyle bir proteinin alternatif üç boyutlu yapıya katlanabileceğini düşündürmektedir (Nisthal A, 2019).

Hatalı katlanma, proteinin normal işlevini yerine getirmesini engellerken, aynı zamanda da protein bozulmasına (proteolitik yıkım) sebep olmaktadır (Hanna J, 2019). Çoklu yanlış katlanmalar sebebiyle yıkım yarım kalır. Yanlış hizalanma vaktinde düzeltilmezse de kusurlu proteinler ve bunların proteolitik parçaları karaciğer, beyin başta olmak üzere birçok organda toksik etki ile dejenerasyonların oluşmasına neden olur (Cabral-Pacheco GA, 2020). Özel fonksiyonu henüz bilinmeyen prion proteininin (PrP) izoformları, koyunlarda skrap, geyiklerde kronik zayıflama hastalığı (CWD), sığır süngerimsi ensefalopatisi gibi bulaşıcı süngerimsi ensefalopatilerin (TSE'ler) nedenidir. İnsan prion proteininin (PrP) yanlış katlanması ve birleşmesi, yamyam hastalığı (Kuru), Creutzfeldt-Jakob hastalığı, ölümcül ailesel uykusuzluk, Gerstmann-Straussman ve deli dana hastalığı gibi teşhisi zor ve tedavisi mümkün olmayan

ölümcül nörodejeneratif bozukluklara yol açmaktadır (Máximo Sanz-Hernández, February 2, 2021).

2. Proteinlerin Yanlış Katlanmasıyla Hastalık Oluşumu ve Şaperon Temelli Yaklaşımlar

Proteinlerin aktif ve fonksiyonel olması için kendisine özgü üç boyutlu yapıda olması gerekmektedir. Bu özel konformasyonlar ise hücresel ortam ve aminoasit dizisinin katlanmasıyla sağlanmaktadır. Protein doğru katlanmaları, bir organizmanın yaşamı için çok büyük öneme sahiptir. Fakat, yüksek viskozite sahibi hücre ortamlarında, proteinler kendi çabasıyla doğru bir şekilde katlanamaz ve bazı moleküllerin yardımına ihtiyaç duyar. Bu moleküllerin adı ise şaperondur. Düzgün katlanmanın etkilenmesi ise problemlili sonuçlar doğurur. Şaperonlar hücrelerin belirli bölgelerinde bulunur ve sentez boyunca polipeptitlerle etkileşim içinde olur ve farklı hücre bölümlerine geçiş yapar (Stefani, 2008). Proteinlerin düzgün olmayan durumlarını şaperon proteinleri tespit ederek, katlanmış proteinlerin doğru veya yanlış katlanıp katlanmadıklarını da belirlerler (Saibil, 2013).

Son yirmi yılda, protein yanlış katlanma moleküler mekanizmaları ve bu durumdan kaynaklı hastalıklar önemli bir konu haline gelmiştir. Susan Lindquist'e göre, tüm hastalıkların yarısından fazlası protein yanlış katlanması sonucunda, oluşmaktadır (Chaudhuri, 2006), (Bradbury, 2003). P53 mutasyon kaynaklı çoğu kanser de protein yanlış katlanması ile ilişkilendirilmektedir. Birçok kanserin farklılaşma aşamasında, proteinlerde gerçekleşen mutasyonlar protein yanlış katlanma bozukluklarına neden olmaktadır. Yapısal proteindeki değişiklikler ise kümelenmeye neden olmaktadır (Valastyan, 2014). Nörotoksosite sonucunda hücre ölümü gerçekleşebilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, motor, duyuşal ve bilişsel nöronal bozukluklar ile belirlenebilmektedir (Martin, 1999), (Rahman, 2021). Tüm nörodejeneratif hastalıkların en bilindik belirtisi, bozuklukların önce beyin fonksiyonlarında görülmesidir. Şaperon ekspresyonu ve proteazlar hücredeki toksik agregatların birikmesinden sorumludur. Çevresel stres ile şaperon ve proteaz seviyesi daha yüksek seviyelere gelmektedir. Böylece ortamdaki toksik protein kümelerinin uzaklaştırılması sağlanır (Lindberg, 2015). Amiloidler çoğunlukla hücre dışındadır. Agregatların oluşumu sırasında yaygın görülen durum ise, proteinlerin α -sarmal alanların kaybolurken, β - tabakasında artış olmasıdır (Gouras GK, 2010). Anormal proteinler, spesifik olarak ökaryotik proteomlar arasında daha çok rastlanmaktadır. İçsel bölgelerde sinyal dizileri ve posttranslasyonel modifikasyonlarla ilgili bozukluklar bulunmaktadır.

Bu anormal proteinler, protein-protein etkileşimlerini, bağlanma çeşitliliğini ve gen ekspresyonunu etkilemektedir (Gonzalez MW, 2012). Ayrıca anormal proteinler, birden fazla yolağı etkileyecek sinyal moleküllerini bloke edebilir veya bilinen/bilinmeyen yolları aktifleştirebilir. Proteinlerin farklı konformasyonlarının farklı etkiler ortaya çıkarması sayesinde ilaç keşfi araştırmalarına yön verilmiştir. Bu yaklaşım, çok çeşitli sinyalizasyon ve düzenleyici fonksiyonlara yönelik ilaçlar için yeni stratejiler de sunmaktadır (Salon JA, 2011).

3.Nörodejeneratif Hastalıklar

Bu hastalıklarda denge, hareket, nefes alma ve kalp fonksiyonu gibi birçok vücut aktivitesinin bozulması gerçekleşmektedir. Çoğu genetikdir, aileden geçmiş veya genetik mutasyon sonucu oluşmuştur. Toksinler, kimyasallar ve virüsler de bu tip hastalıkların belirmesine yol açabilirler. Alzheimer, Lewy body hastalığı, Parkinson hastalığı, Spinal musküler atrofi bu gruba dahil olan hastalıklardandır (Ganguly, 2017).

Alzheimer gibi beyin hastalıklarında, yapısı bozulan proteinler bulaşıcı ajanlar gibi davranmaktadır. Bu proteinler genellikle beyin hücreleri arasında yayılır ve diğer proteinlerin de yapısını bozmaktadır (Aguzzi, 2010). Bulaşıcı partiküllerin Alzheimer hastalığına neden olduğu öngörülmektedir.

4.Prionlar ve Prion Hastalıkları

Prion hastalıkları, beynin ve diğer nöral dokuların yapısını etkilemektedir. Bu hastalıkların hepsi ilerleyicidir, bilinen bir tedavisi yoktur ve ölümcüldür (Prusiner, 1991). Prion hastalıklarının prion proteinlerine (PrP) bağlı olduğu düşünülmektedir. 2015 senesinde ise multisistem atrofisine (MSA), bir alfa-sinükleinin prion formunun neden olduğu belirlenmiştir (Prusiner S. B., 1998). Amiloid olarak adlandırılan anormal protein kümeleri enfekte dokuda prionlar tarafından oluşturulmaktadır. Bu protein kümeleri doku hasarı ve hücre ölümü ile ilişkilendirilmektedir. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi diğer bazı nörodejeneratif hastalıklardan da amiloidler sorumludur (Jellinger, 2010).

Prion agregaları oldukça stabildir ve bu durumda prionları kimyasal ve fiziksel ajanlar tarafından denatürasyona dirençli hale getirmektedir. Sterilizasyon işlemi ile yok edilemezler (Taylor, 1999).

İnsanlarda, prionların Creutzfeldt-Jakob hastalığına (CJD), varyantlarına (vCJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromuna (GSS), ölümcül ailesel uykusuzluğa (IFF) ve kuru hastalığına neden olmaktadır (Ozdemir, 1994). Ayrıca prionların Alzheimer, Parkinson ve amiotrofik lateral sklerozda (ALS) rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıklar prion benzeri hastalıklar olarak bilinirler (

(Alberti S, 2009), (Lee S, 2015)). Prionlar, başka bir protein gibi belirli bir ortığa bağlanmadıkça konformasyonlarını değiştiren, özünde düzensiz bir protein türüdür (Li L, 2018). Bir prion ile, biri diğerine aynı konformasyonda bağlanırsa, iki protein zinciri stabilize olur. Bunun olma olasılığı düşüktür, ancak bir kez gerçekleştiğinde ikisinin kombinasyonu çok karardır. Sonra daha fazla birim eklenebilir ve fibrilleşebilir (Brahic, 2021).

Prionlar, uzun bir kuluçka dönemi sonrasında beyin fonksiyonlarının bozulması, hızlı yaşlanma ve ölümle sonuçlanan CJD hastalığının sebebidir. (Gianfranco Puoti, 2012). Bu hastalık hayvansal kaynaklı gıda ürünlerinden bulaşabilmektedir. İleri yaşlarda kendini gösteren hastalık genellikle 57-62 yaşları arasında görülmektedir (Peter Rudge, 2015). Hastalıkta en çok rastlanan belirtiler uykusuzluk, depresyon, kişilik değişiklikleri ve hafıza kaybıdır. Bu belirtiler sonrasında kısa bir sürede hızlı demans, konuşamama, yürüme zorlukları, kas seğirmeleri ve kramplar görülmektedir. Hasta genellikle 6-12 ayda mental ve fiziksel fonksiyonlarını kaybeder (Uttley L, 2020). CJD hastalığına yakalanmış kişiler için sonuç ölümcüldür. Hayvanlarda görülen Deli Dana Hastalığı'nın (Bovin spongiform ensefalopati) insanlarda görülen Creutzfeld-Jacob hastalığı (vCJD) ile bağlantılıdır.

4.1 Prion Hastalıkları ile İlişkili Genler, Etken Faktörler ve Risk Faktörleri

İnsan PRNP (prion proteini) geni, 20. kromozomun kısa kolunda (p) bulunur. Bu genin yaklaşık %85'i kendiliğinden ortaya çıkarken, %7,5'i kalıtsal olarak aktarılmıştır (Kovács, 2007). Prion proteinlerinin oluşumunu kontrol eden genlerde bir değişiklik olduğu zaman gen kalıtsal olur. Prionların genetik bilgisi yoktur ve üremek için genlere ihtiyaçları yoktur. Vücuttaki normal bir prion, proteinindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Tüm prion protein gen mutasyonları ise CJD'ye neden olmaz (National Institute of Neurological Disorders, 2018).

Creutzfeldt-Jacob hastalığı ve varyantları, bulaşıcı süngerimsi ensefalopati (BSE) olarak bilinen geniş bir zoonoz hastalıkları grubuna aittir. Adı, etkilenen beyin dokusundan kaynaklanan ve mikroskop altında görülebilen süngerimsi bir delikten anlamına gelmektedir. "Prion" kelimesi, 1982'de "proteinli" ve "enfeksiyöz" kelimelerinden türetilmiştir ve proteinlerin yanlış katlanması nedeniyle önceden bilinmeyen bir enfeksiyon formuna atıfta bulunmaktadır. Prion, 1997 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazanan Stanley Prusiner tarafından keşfedilmiştir. Prion ismi Prusiner tarafından tanımlanmıştır. (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1997).

Prion hastalıkları, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve insanların kalıtsal prion hastalıkları ve sığır süngerimsi ensefalopati, koyun scrapisi ve cervid türlerinin kronik zayıflama hastalığı dahil olmak üzere ölümcül ve bulaşıcı nörolojik bir durumdur. Bozuklukların enfeksiyöz ajanı veya prion, konakçı hücrel prion proteininin (PrP) yanlış katlanmış formlarının kendi kendini kopyalayan multimerik bir birleşimidir. Son zamanlarda, bir 263-K hamster prion suşunun atomik yapısında, paralel kayıt içi moleküller arası beta tabakalarından oluşan amiloid fibrilleri gösterilmiştir (Kraus A, 2021). Prion hastalıkları, anormal PrP formlarının farklı konformasyonları tarafından kodlandığı düşünülen farklı klinikopatolojik alt tiplere veya suşlara sahiptir. Hastalığın en yaygın insan formu olan sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (sCJD), serebellar ataksi, miyoklonus ve motor ve duysal sistem anormallikleri ile ilişkili hızla ilerleyen demans veya nörodejeneratif durum olarak ortaya çıkar. Genellikle altı ay içinde her durumda ölümcül olan hastalığın ilerleme hızını iyileştiren veya azaltan hiçbir tedavi yoktur. Bugüne kadar, prion hastalıklarının teşhisi zorlayıcıdır ve diğer patojenlerin aksine, prionların PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) gibi nükleotid amplifikasyonuna dayalı tanısal analizlere izin verebilecek ilişkili bir genomu yoktur (Dwivedi, 2017).

Bu konuda spesifik iki araştırma biçimi mevcuttur. Gelişmiş dünyadaki çoğu hastanede artık rutin olarak mevcut olan difüzyon ağırlıklı MRI (manyetik rezonans görüntüleme) beyin görüntülemesi, vakaların %90'ından fazlasında sCJD'de serebral korteks, striatum ve talamusta belirgin yüksek sinyal paternleri gösterir (Hermann P, 2021).

Protein yanlış katlamalı siklik amplifikasyon (PMCA) adlı teknik, eser miktarda prionların in vitro amplifikasyonuna ve standart Western blot ile miktarlarının belirlenmesine izin verir.

Bugüne kadar PMCA sCJD hastalarından alınan prionları verimli bir şekilde amplifiye edilemedi (Soto C, 2002) (Bélondrade M, 2020) (Cali I, 2019).

Gerçek zamanlı sarsıntı kaynaklı dönüşüm testi (real-time quaking-induced conversion assay -RT-QuIC), sCJD vakalarının yaklaşık %90'ında pozitif ve son derece spesifiktir (McGuire LI, 2012).

Bu tahlil, şablonlama ve fisyon yoluyla aşamalı olarak anormal formlara dönüştürülen fazla rekombinant PrP varlığında bir test numunesinin çalkalama ve inkübasyon döngülerini kullanır. Bir hastanın prion bozukluğu olduğundan şüphelenildiğinde, teşhisi doğrulamak için doğru testler mevcuttur. İlk tarama okumasında görüntüleme anormalliklerinin tanınmasında, RT-QuIC'nin duyarlılığında (Hermann P, 2021) ve yaşam boyunca prion hastalığı türlerini teşhis etme yeteneğinde daha fazla iyileştirme yapılabilir (Carswell C, 2012).

Creutzfeldt-Jacob hastalığı olguları genellikle rastlantısal olarak ortaya çıktığından belirli bir risk faktörü tanımlanamamaktadır. Bununla birlikte, birkaç faktörün farklı Creutzfeldt-Jacob hastalığı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ailesinde Creutzfeldt-Jacob hastalığı olan kişilerde, hastalığa neden olan bir mutasyon mevcuttur. Otozomal baskın olarak kalıtılır ve bu hastalığı geliştirmek için iki ebeveynden yalnız birinden mutasyonlu geni kalıtım yoluyla almak hastalığı geliştirmek için yeterlidir. Eğer ebeveynde mutasyon mevcutsa, çocuğuna aktarma ihtimali %50'dir (Ladogana, 2018).

İatrojenik CJD ve vCJD'li kişilerde genetik analizler yapılmaktadır. Bu analizler sonucunda prion geninin mutasyonlu varyantını kalıtım yoluyla almış olmasıyla, cerrahi yöntemlerle hastalığın ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır (MayoClinic, 2018).

5.Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

Creutzfeldt-Jacob hastalığı, prion olarak adlandırılan yanlış katlanmış anormal proteinlerin beyinde birikmesi ile rastlanan dejeneratif bir sinir sistemi hastalığıdır. Creutzfeldt-Jacob hastalığında (CJD), bunama semptomları görülür ve ölümcüldür (MayoClinic, 2018) . Bu hastalık ilk olarak 1920'de Hans Creutzfeldt tarafından, daha sonra 1921-1923 yılları arasında Alfons Jacob tarafından tanımlanmıştır. Creutzfeldt-Jacob hastalığının semptomları, alzheimer ve diğer demans görülen beyin bozukluğu hastalıklarına benzerlik gösterse de bu hastalık genellikle diğerlerinden çok daha hızlı ilerler. Creutzfeldt-Jacob hastalığı, 1990'lı yıllarda Birleşik Krallık'taki insanlarda salgın olarak baş göstermiştir. Hastalığın hayvanlarda görülen varyantına sahip olan insanlar, sığırların etini yedikten sonra hastalığın bir tipi olan vCJD'yi geliştirmişlerdir (BBC, 2019). Şu an ise, çoğunlukla yaşlı yetişkinlerde olmak üzere, tüm dünyada her yıl milyonda bir kişide görülmektedir (National Institute of Neurological Disorders, 2018). Bu hastalığın yayılmasında hayvansal kaynaklı doku greftleri, kornea nakli, beyin zarı nakli, hastalığa sahip kişi veya hayvanların büyüme hormonlarının kullanımının sebep olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden deli dana hastalığı olan hayvanların tıbbi cihaz ve ilaç sektöründe kullanılmaması için hayvansal kaynaklı greft ve protein üretimlerinde ciddi biyogüvenlik mevzuatları uygulanmaktadır. Özetle, deli dana hastalığına sebep olan prionların insanlarda Creutzfeldt Jakob hastalığına sebep olduğu kanıtlanmıştır (MayoClinic, 2018) .

5.1 Creutzfeldt-Jakob Hastalığının Belirti ve Semptomları

Kuluçka süresi uzun olan bu hastalığın belirtilerinin ortaya çıkması 40 yılı bulabilmektedir. Beyin hücreleri zarar görmeye başlayınca hastanın durumu aniden bozulur ve bir yıl içinde ölümle sonlanır. Erken belirtiler arasında zayıf

koordinasyon, davranış bozukluğu, hafıza ve görme sorunları bulunur. Hastalık ortaya çıktığında demans, istemsiz kas kasılmaları, kramplar, bulanık görme ve komaya neden olmaktadır (MayoClinic, 2018).

Creutzfeldt-Jakob hastalığı, genellikle birkaç ay içinde hızlı zihinsel dejenerasyon ile fark edilmektedir (MayoClinic, 2018).

Kaygı, depresyon, kişilik değişiklikleri, düşünmede bozukluk, hafıza kaybı, bulanık görme veya körlük, uyku düzeninde bozulma, konuşma zorluğu, yutma güçlüğü, ani ve sarsıntılı motor hareketler hastalığın en yaygın semptomlarıdır. Hastalık ilerledikçe de zihinsel semptomlar daha da kötüleşir. Hastaların çoğu sonunda komaya girer. Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, zatürre veya diğer enfeksiyonlar bu hastaların ölüm sebebidir. Ölüm genellikle bir yıl içinde gerçekleşmektedir (National Institute of Neurological Disorders, 2018).

5.2. Creutzfeldt-Jakob Hastalığının Ortaya Çıkma Yolları

Creutzfeldt-Jakob hastalığı öksürme, hapsirme, dokunma veya cinsel temas yoluyla bulaşmadığından dolayı yakalanma riski oldukça düşüktür. Ancak bu çok tehlikeli ve öldürücülüğü yüksek bu hastalığın nasıl ortaya çıktığını bilmekte fayda vardır (MayoClinic, 2018).

Bu hastalık doğal yolla ortaya çıkabilir. Klasik Creutzfeldt-Jakob hastalığına sahip çoğu insan, hastalığı belirgin bir sebep olmaksızın kendiliğinden geliştirir. Bu tip vakalar spontan Creutzfeldt-Jakob hastalığı veya sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı olarak adlandırılır ve vakaların %85'ini oluşturur. Bu tip vakalarda, ortalama hasta yaşı 68'dir. Genellikle 55 ile 75 yaş arasındaki kişilerde görülür. Çoğu hasta bir yıl içinde ölür (Soner Çakmak, 2013).

Kalıtsal yolla da ortaya çıkabilir. Creutzfeldt-Jakob hastalığı olan hastaların %15'inden azında ailede hastalık öyküsü veya hastalıkla ilişkili genetik mutasyonlar bulunur. Hastalığa neden olan mutasyonlar genellikle PRNP geninde meydana gelir ve otozomal dominanttır (Ladogana, 2018).

Bulaşsal yolla ortaya çıkış ise birkaç kişide kornea ve deri grefti nakli gibi cerrahi işlemler sırasında enfekte insan dokusuna maruz kaldıkları ve Creutzfeldt-Jakob hastalığına yakalandıkları gözlemlenmiştir.

Sterilizasyon yöntemleri prionları yok edemediğinden, bu kişiler kontamine aletlerle beyin ameliyatı geçirdikten sonra Creutzfeldt-Jakob hastalığına yakalanmışlardır. Cerrahi prosedürlerden kaynaklanan enfeksiyonlardan dolayı, bir hastada enfekte beyin veya sinir dokusu görülmüştür. Bir donörün hipofiz bezinden büyüme hormonu alan hasta kişilerde ise Creutzfeldt-Jakob hastalığı için risk durumu artmıştır. Vakaların %1'den azı bu grubu oluşturmaktadır. Ortalama yaş 29'dur ve genellikle genç erişkinlerde görülmektedir (Hamaguchi, 2009).

5.3. Teşhis ve Tedavi Yöntemleri

CJD tanısını doğrulamanın tek yolu, beyin biyopsisi yaparak veya daha yaygın olarak ölümden sonra beyin dokusunu incelemektir. Ancak beyinde anormallikleri fark etmek amacıyla farklı yöntemler de vardır. Fakat bu yöntemlerle kesin tanı mümkün değildir. Bu yöntemlerden bazıları şu şekildedir (MayoClinic, 2018):

Elektroensefalografi (EEG), beynin elektrik şemalarını kaydetmeye yönelik olan bu metod, belirli anormallikleri gösterebilir, fakat hastalığı teşhis etmekde yeterli değildir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) testi, bu yöntem hayatımıza 2015 yılında girmiş olup, yüksek hassasiyet ve daha kesin sonuçlar verebilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bu yöntem ile vakaların %90'ını saptanabilmektedir. Altın standart biyopsi yöntemi kullanılarak yapılan bir tanı yöntemidir.

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD) için henüz kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Ancak olası tedavileri araştırmak için Ulusal Prion Kliniğinde klinik çalışmalar devam etmektedir (MayoClinic, 2018). Tedavinin genel dayanağı semptomatik ve destekleyici bakımdır. Tedavi, kişiyi olabildiğince rahat tutmayı ve ilaçlarla semptomları azaltmayı içerir. Creutzfeldt-Jacob hastalığı üzerinde ilaç denemeleri yapılmasına rağmen şu ana kadar net bir ilerleme kaydedilememiştir.

Ancak, anksiyete ve depresyon gibi CJD'nin psikolojik semptomları sakinleştiriciler ve antidepresanlar ile bir nebze kontrol altına alınabilir ve kas krampları, titremeleri klonazepam ve sodyum valproat gibi ilaçlarla tedavi edilebilir (Liang, 2019). Güçlü afyon bazlı ağrı kesiciler kullanılarak yaşanan herhangi bir ağrı hafifletilebilir. Hastalığın ileri safhalarında, damar içi sıvı ve yapay besleme yöntemleri kullanılabilir. Sonuç olarak semptomatik ve palyatif tedavi uygulanmaktadır.

5.4 Önleme Yöntemleri

Isı uygulama, kaynatma veya yıkama gibi standart sterilizasyon işlemleri prionlara zarar vermediği için onları yok edememektedir. Bununla birlikte, sağlık uzmanları ve tıbbi çalışanlar, prion hastalığı açısından yüksek risk altındadır. Eldiven veya tek kullanımlık giysiler tercih etmek gibi önlemlere başvurulmalıdır (Mohapatra, 2017).

Spontan CJD'den korunmanın bilinen bir yolu henüz yoktur. Ailede nörolojik hastalık öyküsü var ise, durumla ilgili risk değerlendirmesine yardımcı olabilecek bir genetik danışmanlık almak faydalı olabilir (MayoClinic, 2018).

İatrojenik CJD'yi önlemek için ise hastaneler ve tıbbi kurumlar bazı önlemler alabilir. Bu önlemler şu şekilde sıralanabilir:

İnsan hipofiz bezi yerine, sentetik insan büyüme hormonunun kullanımı tercih etmek. Creutzfeldt-Jacob hastalığına sahip olduğu bilinen veya şüphelenilen kişilerin beyin veya sinir dokusu operasyonlarında yer alan cerrahi aletlerin yok edilmesi ve spinal sıvı alımı için tek kullanımlık kitlerin kullanılması.

Birçok ülke, potansiyel olarak bulaşıcı süngerimsi ensefalopati ile enfekte olmuş dokuların gıda tedarikine girmesini önlemek için adımlar atmıştır (Mitchell, 2003).

Sığır ithalatında, bulaşıcı spongiform ensefalopatilerin yaygın olduğu ülkelerde çeşitli kısıtlamalar uygulanmıştır. Ayrıca hayvan yemi konusunda kısıtlamalar, hasta hayvanlarla ilgili katı prosedürler ve sığırların hangi kısımlarının gıdaya dönüştürülebileceği konusunda çeşitli kısıtlamalar konulmuştur (Toshio Mizutani, 2020).

Proteinlerin yanlış katlanmaları sonucu çeşitli hastalıklar ve fizyolojik bozukluklar oluşabilmektedir. Proteinlerin üç boyutlu yapılarının modellenmeye başlandığı biyoinformatik alanında yapısı oluşturulan proteinlerin, ilaç etkileşimlerinde yeni stratejiler geliştirilerek tasarlanmış moleküller üretilebilmektedir. Gelecekte gerek DNA gerekse protein modellenmesindeki biyoinformatik ilerlemelerle hastalıklara karşı çeşitli ilaç etkileşimlerinin açıklanabileceği öngörülmektedir.

6.Epigenetik

Canlı organizmanın yaşamını sürdürmesi, DNA'sının kararlı bir şekilde korunmasına ve gen ifadesinin aynı olmasına bağlıdır. Gen ifadesindeki değişiklikler, mutasyonları, kimyasal veya metabolik değişiklikleri indükleyerek sitotoksik ve kanserojen etkilere yol açabilir. DNA dizisi değişmeksizin gen ifadesinde meydana gelen genetik değişikliklere "epigenetik" denir (Aboud, Tupper, & Jialal., 2021). 1940'larda Conrad Waddington tarafından "genotipin gelişim sırasında nasıl bir fenotip ürettiğini inceleyen bilim" olarak tanımlanmıştır (Deans, 2015). Günümüzde bu terim "mitoz ve/veya mitoz yoluyla kalıtsal olabilen ve DNA dizilimi ile açıklanamayan gen fonksiyonundaki değişiklikler" olarak tanımlanmaktadır. İnsanın beslenme alışkanlıkları ile epigenetik değişikliklere neden olan gen ifadesindeki değişiklikler arasında bir ilişki bulunmaktadır. Fetüste bulaşıcı olmayan hastalıkların (şeker hastalığı, kalp-damar hastalıkları, obezite ve kanser gibi) gelişmesinde annenin özellikle hamilelik döneminde beslenme durumu ve babanın beslenme alışkanlıkları rol oynar (Belgin Sırıken, 2018). Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın kromatin ve DNA'nın geri dönüşümlü moleküler modifikasyonlarını içeren mitotik genetik çalışmalar olarak tanımlanır. Epigenetik süreçler

metilasyon, kromatin modifikasyonu, fosforilasyon, ubiquitinasyon ve bunların sentezidir. Kromatin modifikasyonu ve DNA metilasyonu en iyi bilinen epigenetik mekanizmalardır. Kromatin, çekirdekte birbirine bağlı proteinler (histonlar) ve DNA kompleksidir (Karen S. Bishop, 2015). Bu kompleks, mikroRNA ve küçük RNA interferansı (RNA interferansı), enzimler, asetil grupları gibi maddeler ve çeşitli RNA formları tarafından değiştirilebilir. Bu değişiklikler ayrıca gen ekspresyonunu etkileyerek kromatin yapısını da değiştirir (Cheng Z, 2018). Epigenetik değişiklikler, temel büyüme evreleri sırasında beslenme ile hastalığa yol açabilecek gen ekspresyonundaki değişiklikler arasında bağlantı sağlamaktadır. Bu nedenle epigenetik izlerin beslenme, çevre ve hastalık arasında mekanik bir bağlantı sağladığı kabul edilmektedir. Biyoaktif besinler ve gıda bileşenleri, DNA metilasyonu yoluyla histon dönüşümünü katalize eden enzimleri doğrudan inhibe ederek veya tüm enzimatik reaksiyonlar için gerekli mevcut substratları değiştirerek epigenetik fenomenleri etkileyebilir (Lillicrop KA, 2012). DNA, canlı sistemlerin metabolik özelliklerini taşır, gen ifadesi olarak ortaya çıkar ve bu özelliklerin yeni nesillere aktarılmasını sağlar. Genetik kodda bazı değişiklikler doğal metabolizmanın bir sonucu olarak meydana gelir ve canlı metabolik süreçlerin sağlıklı bir şekilde işlemesi gerekir (Portela A, 2010).

Bu doğal modifikasyonlar ve bunların kontrolü ile hücre tipi, hücre durumu ve gelişim aşaması gibi etkilere bağlı olarak DNA kodunun hangi kısımlarının gen ekspresyonu (transkripsiyon ve translasyon) ile proteinlere dönüştürüleceği belirlenir. Epigenetik kalıtım, farklı faktörlerin etkisi altında farklı genetik varyasyonların oluşmasıdır. Bu epigenetik değişiklikler de kalıtsaldır ve hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere aktarılabilir. Epigenetik değişiklikler arasında en sık görüleni metilasyondur. Metil grubu (-CH₃), metil-transferaz enzimleri tarafından eklenir. Bu modifikasyon, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve embriyogenez benzeri çoğu biyolojik süreçte gerekli rol oynayabilir (Altshuler-Keylin S, 2017).

6.1 Prion Hastalıklarında Epigenetiğin Etkisi

Nörodejenerasyonda, hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilgili mekanizmalarda genetik ve çevrenin yanında epigenetiğin de yeri olduğu yapılan araştırmalarla giderek daha belirgin hale gelmiştir (Ghosh P, 2021).

PrP'nin ekspresyonu, prion yayılımı ve hastalıkla ilgili toksisite araştırmaları için en önemli noktadır (Bueler H, 1993); (Brandner S, (1996)); (Mallucci G, 2003). Prion hastalığında PrP dışı gen ekspresyonu değişikliklerinin büyük çoğunluğunun nedensel değil, hastalığın sonuçları olduğu varsayılırken, son

genetik çalışmalar bazı gen ekspresyon değişikliklerinin duyarlılıkta rol oynayabileceğini dūřındırmektedir.

Epigenetik alışmalar toksisite mekanizmalarında veya hūcre oranlarındaki veya aktivasyon durumlarındaki değişikliklere ışık tutar.

Sporadik CJD'nin yakın tarihli bir genom çapında ilişkilendirme çalışması, bir risk faktōrū olarak belirli beyin bōlgelerinde STX6'nın artan ekspresyonunu belirleyen genetik faktōrleri içermiştir (Jones E, 2020)

Dięer kanıtlar, genel olarak epigenetik mekanizmaların duyarlılıkla ilgili olabileceęini dūřındırmektedir. Yeniden ifade etmek gerekirse, sporadik CJD için ana risk faktōrū ileri yařtır ve yıllık yařa ōzgū insidans 70 yařında milyonda yaklaşık 5-10'dur (Zerr I, 2018).

Bu durum 40 yařın altında son derece nadirdir ve yařlılıęın uç noktalarında gōrūlme sıklıęı dūřebilir. Yařlanma sūreci, gen dūzenlemesinin deęiřtirilmiř epigenetik mekanizmalarıyla derinden baęlantılıdır ve yařlanmayı durdurma umuduyla mūdahale etme yōntemleri, yoęun bilimsel incelemenin konusudur (Lu Y, 2020) Laboratuvarı, hūcrenin prion enfeksiyonuna duyarlılıęı, yine genel anlamda epigenetik mekanizmalar tarafından yōnlendirilen hūcre tipi ve farklılařma durumundan etkilenir (Mahal SP, 2007); (Marbiah MM, 2014). Bu nedenle, prion hastalıęına yatkınlık ve nōrodejenerasyonla ilgili gen ekspresyon profillerinin korunmasında epigenetięin oynadıęı rol önemlidir.

Hayvan prion hastalıkları için de teşhis stratejileri, amaca bağlı olarak oldukça farklıdır. Canlı ve kesilmiş hayvanlarda gıda gūvenlięi önemlidir.

Prion hastalıklarında epigenetięi incelemek iki ana amaç için olabilir. Birinci olarak erken (presemptomatik), gen ekspresyonundaki spesifik deęiřiklikler ve epigenetik mekanizmalar tarafından bařlatılabilen ve sūrdūrūlebilen hastalıęın laboratuvar formlarının ōzellięinin tespit edilmesi (Hwang D, 2009) ve ikinci olarak da biyobelirteçlerin belirlenebilmesi önemlidir. Hastanede ciddi CJD řūphesi olan hastalar için tanı testleri iyi olsa da daha eriřilebilir testler, ōzellikle tanı için kan testleri mevcut deęildir (Andreasen, 2001). Bu yūzden hastalıęın tūrū veya alt tūrleri arasında ayırım yapılamamaktadır. Hastalıęın ilerlemesinin molekūler ōlūmleri henūz yeni uygulanmaya bařlanmıřtır. Gen ekspresyon profillerinin tanı amaçlı kullanımları olabilir. Ancak klinik bir ortamda kullanılması pratik deęildir. Oysa DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalara dayanan daha saęlam biyo belirteçlerin potansiyeli olabilir.

Sonuç

Vücudumuzun büyük çoğunluğunu proteinlerden oluşması bu moleküllerin hayati önemini vurgulamaktadır. Protein sentezinde veya katlanmasında karşılaşılabilecek problemler anormal proteinlerin oluşmasına sebebiyet vermektedir. Hücresel mekanizmalar her ne kadar anormal proteinleri etkisiz hale getirmeye çalışsa da bu proteinlerin bir araya gelerek oluşturdukları güçlü prion yapısı sayesinde etkinliğini koruyabilmektedir. Prionlar ise tedavisi mümkün olmayan ölümcül hastalıklara yol açar. Gen ve protein seviyesinde hücresel yolları etkileyerek toksik etki oluşturur. Prionlar hastalıkların epigenetik faktörlerin ise hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Prionların etki mekanizmalarının etkilediği veya baskıladığı hücresel yola çalışmaları devam eden konulardan biridir. Prionların sebep olduğu hastalıklara karşı da alternatif tedavi yöntemleri ve ilaç deneme çalışmaları sürmektedir.

Kısaltmalar

CWD: Geyiklerde Kronik Zayıflama Hastalığı

TSE: Sığır Süngerimsi Ensefalopatisi

PrP:İnsan Prion Proteini

CJD: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

vCJD: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı Varyantları

GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu

IFF: Ölümcül Ailesel Uykusuzluğu

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

EEG: Elektroensefalografi

BOS: Beyin omurilik sıvısı testi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

1. Aboud, N. M., Tupper, C., & Jialal, I. (2021). Genetics, Epigenetic Mechanism . *StatPearls*.
2. Aguzzi, A. &. (2010). Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. , . *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 237-248.
3. Alberti S, H. R. (2009). *A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins*. Cell. 137 (1): 146–58. doi:10.1016/j.cell.2009.02.044.
4. Altshuler-Keylin S, K. S. (2017). Mitochondrial homeostasis in adipose tissue remodeling. *Sci Signal*, 10, pii: eaai9248.
5. Andreasen, N. M. (2001). Evaluation of CSF-tau and CSF-A β 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice . *Archives of neurology*, 58(3), 373-379. .
6. BBC, N. (2019). *Japan to scrap UK beef ban imposed after BSE crisis*. BBC: <https://www.bbc.com/news/business-46818939> adresinden alındı
7. Belgin Sırken, F. S. (2018). *Beslenme ve Epigenetik*.
8. B  londrade M, J.-D. C.-O.-W. (2020). Correlation between bioassay and protein misfolding cyclic amplification for variant Creutzfeldt-Jakob disease decontamination studies. *mSphere* 5(1).
9. Bozkır, A. (2018). Polimerik vezik  ller ve biyolojik uygulamaları. *T  rk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji Dergisi* 75.4.:, 443-458.
10. Bradbury, J. (2003). Chaperones: keeping a close eye on protein folding. . *The Lancet*, 361(9364),, 1194-1194.
11. Brahic, M. (2021). *The surprising upsides of the prions behind horrifying brain diseases*. New Scientist.
12. Brandner S, R. A. ((1996)). Normal host prion protein (PrPC) is required for scrapie spread within the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(23), 13148–13151.
13. Bueler H, A. A. (1993). Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 73(7), 1339–1347.
14. Cabral-Pacheco GA, G.-V. I.-D.-A.-R.-R.-A.-F. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms21249739.
15. Cali I, L. J. (2019). PMCA-replicated PrP(D) in urine of vCJD patients maintains infectivity and strain characteristics of brain PrP(D): transmission study. *Sci Rep* 9(1):5191.

16. Carswell C, T. A. (2012). MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 12:153.
17. Chaudhuri, T. K. (2006). (2006). Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. . *FEBS Journal*, 273(7), , 1331–1349. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x .
18. Cheng Z, Z. L. (2018). *Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond*. JNB, 54,1-10. .
19. Deans, C. &. (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), , 887–896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>.
20. Dwivedi, S. P. (2017). Diseases and molecular diagnostics: a step closer to precision medicine. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 32(4),, 374-398.
21. Ganguly, G. C. (2017). Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug design, development and therapy*, 11, 797.
22. Ghosh P, S. A. (2021). Neurodegeneration and epigenetics: a review. *Neurologia (Engl Ed)* .
23. Gianfranco Puoti, A. B. (2012). Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis . *The Lancet Neurology*,, 618-628, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70063-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70063-7).
24. Gonzalez MW, K. M. (2012). Chapter 4: Protein interactions and disease. *PLoS Comput Biol.* , doi: 10.1371/journal.pcbi.1002819.
25. Gouras GK, T. D.-Z. (2010). Intraneuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 523-41. doi: 10.1007/s00401-010-0679-9.
26. Hamaguchi, T. N.-S. (2009). Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerging infectious diseases*, 265–271. .
27. Hanna J, G.-M. A. (2019). Protein Degradation and the Pathologic Basis of Disease. *Epub* , 94-103 doi: 10.1016/j.ajpath.2018.09.004.
28. Hermann P, A. B. (2021). Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol* 20(3) (s. 235–246). içinde
29. Hwang D, L. I. (2009). A systems approach to prion disease. *Mol Syst Biol* 5:252 .
30. Jellinger, K. (2010). Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med*, 457-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01010.
31. Jones E, M. S. (2020). Genetic risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Dis* 142:104973.

32. Karen S. Bishop, L. R. (2015). *The Interaction between Epigenetics, Nutrition and the Development of Cancer* .
33. Kovács, G. G. (2007). Az emberi prionbetegségek genetikai háttere [Genetic background of human prion diseases]. *Ideggyogy Sz.*
34. Kraus A, H. F. (2021). High-resolution structure and strain comparison of infectious mammalian prions. *Mol Cell*.
35. Ladogana, A. &. (2018). . Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handbook of clinical neurology*, 153, 219–242 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1>.
36. Lee S, K. H. (2015). "Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key?". *Experimental Neurobiology*. 24 (1): 1–7.
37. Li L, M. J. (2018). Translational Control by Prion-like Proteins. *Trends Cell Biol.* , 494-505. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.002. .
38. Liang, Y. L. (2019). Does the Use of Antidepressants Accelerate the Disease Progress in Creutzfeldt-Jakob Disease Patients With Depression? A Case Report and A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 10,.
39. Lillycrop KA, B. G. (2012). *Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health*. *Best Pract Res Clin Endocr Metab*, 26, 667-676. .
40. Lindberg, I. e. (2015). Chaperones in Neurodegeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 35,41 , doi:10.1523/JNEUROSCI.2600-15.2015.
41. Lu Y, B. B. (2020). Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 588(7836), 124–129.
42. Mahal SP, B. C. (2007). Prion strain discrimination in cell culture: the cell panel assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(52), 20908–20913.
43. Mallucci G, D. A. (2003). Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science* 302(5646), 871–874.
44. Marbiah MM, H. A. (2014). Identification of a gene regulatory network associated with prion replication. *EMBO J* 33(14), 1527–1547.
45. Martin, J. B. (1999). Molecular basis of the neurodegenerative disorders. . *New England Journal of Medicine*, 340(25),, 1970-1980.
46. Máximo Sanz-Hernández, J. D. (February 2, 2021). *Mechanism of misfolding of the human prion protein revealed by a pathological mutation*.
47. MayoClinic. (2018). *Creutzfeldt-Jakob Disease*. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/creutzfeldt-jakob-disease/symptoms-causes/syc-20371226> adresinden alındı

48. McGuire LI, P. A. (2012). Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 72(2), 278–285.
49. Mitchell, S. (2003). Mad Cow: Linked to thousands of CJD cases?
50. Mohapatra, S. (2017). Sterilization and Disinfection. *Essentials of Neuroanesthesia*, 929–944. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805299-0.00059-2>.
51. National Institute of Neurological Disorders, S. N. (2018). *Creutzfeldt-Jakob Disease Fact Sheet*. <https://www.ninds.nih.gov/creutzfeldt-jakob-disease-fact-sheet> adresinden alındı
52. Nisthal A, W. C. (2019). Protein stability engineering insights revealed by domain-wide comprehensive mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116(33):, 16367–16377. doi: 10.1073/pnas.1903888116.
53. Ozdemir, V. (1994). PRİONLAR VE YAPTIKLARI HASTALIKLAR. *Etlik Vet. Mikrob. Dergi*.
54. Peter Rudge, Z. J. (2015). Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain, Volume 138*, 3386–3399.
55. Portela A, E. M. (2010). Epigenetic modification and human disease. *Nat Biotechnol*, 28(10).
56. Prusiner. (1991). *Molecular biology of prion diseases*. *Science*, 252(5012), 1515–1522. doi:10.1126/science.1675487.
57. Prusiner, S. B. (1998). *Nobel Lecture: Prions*. . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(23), 13363–13383. doi:10.1073/pnas.95.23.13363 .
58. Rahman, M. H. (2021). Therapeutic potential of natural products in treating neurodegenerative disorders and their future prospects and challenges. *Molecules*, 26(17), 5327. .
59. Saibil, H. (2013). Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, doi: 10.1038/nrm3658.
60. Salon JA, L. D. (2011). The significance of G protein-coupled receptor crystallography for drug discovery. . *Pharmacol Rev.* , doi: 10.1124/pr.110.003350.
61. Sanvictores, T., & Farci., F. (2022). Biochemistry, Primary Protein Structure . *StatPearls*.
62. Seebach, D. B. (2004). The world of β - and γ -peptides comprised of homologated proteinogenic amino acids and other components. *Chemistry & biodiversity*, 1(8), 1111-1239.

- 63.Serçinoğlu, O. &. (2018). HLA Proteinlerinin GNM Metodu ile Dinamik Karakterizasyonu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 20(59), 376-399.
- 64.Soner Çakmak, A. T. (2013). Creutzfeldt-Jakob Hastalığı ve Psikiyatrik Belirtiler ,Creutzfeldt-Jakob Disease and Psychiatric Symptoms . *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal* .
- 65.Soto C, S. G. (2002). Cyclic amplification of protein misfolding: application to prion-related disorders and beyond. *Trends Neurosci*.
- 66.Stefani. (2008). Protein folding and misfolding on surfaces. *Int J Mol Sci.*, doi: 10.3390/ijms9122515.
- 67.Taylor, D. M. (1999). Inactivation of prions by physical and chemical means. . *Journal of Hospital Infection*, 43, , S69–S76. doi:10.1016/s0195-6701(99)90067-1 .
- 68.The Nobel Prize in Physiology or Medicine. (1997).
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1997/prusiner/facts/>.
adresinden alındı
- 69.Toshio Mizutani, A. O. (2020). Panencephalopathic Type Of Creutzfeldt-Jakob Disease: Primary Involvement Of The Cerebral White Matter. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. .
- 70.Uttley L, C. C. (2020). Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*, doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- 71.Valastyan, J. S. (2014). Mechanisms of protein-folding diseases at a glance. *Disease models & mechanisms*, 7(1), , 9–14.
<https://doi.org/10.1242/dmm.013474>.
- 72.Xie J., S. P. (2005). An expanding genetic code. *Methods*, 226–238.
- 73.Zerr I, S. M.-P.-L. (2018). Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in neurodegenerative dementia: evaluation of diagnostic accuracy in the differential diagnosis of prion diseases. *Alzheimers Dement* 14, 751–763.

14. Bölüm

Covid -19 İlişkili Akut Böbrek Hasarı

Derya Başak TANBUROĞLU¹

¹ Dr. Adana Şehir Eğitim ve Arastırma Hastanesi Nefroloji Kliniği basaktanburoglu@gmail.com

GİRİŞ

Aralık 2019 'da Çin'in Wuhan şehrinde olağandışı pnomoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Ocak 2020 de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü),SARS-COV 2 adlı yeni bir koronavirüsün hastalığa neden olduğunu açıklamıştır.Mart 2020 'de de DSÖ tarafından küresel pandami ilan edilmiştir. SARS-COV 2, DSÖ verilerine göre (10 ekim) 36 milyondan fazla vaka ,1milyondan fazla ölüme neden olması ile 235 ülkede etkisini göstermiştir. Amerika ve Avrupa en çok etkilenen kıtalar olmuştur.

Koronavirüsler; pozitif polariteli, zarflı ,tek zincirli RNA'ya sahip, yüzeyinde protein çıkıntıları olan büyük bir virüs ailesidir.Hafif ve orta derece solunum yolu hastalığının yanısıra MERS (Middle East Respiratory Syndrom), SARS (şiddetli akut solunum sendromu) ve CoVİD-19 (yeni korona virüs hastalığı) gibi şiddetli seyreden hastalıklara neden olmaktadır.

Koronavirüslerin insanlarda bulunan ve insandan-insana kolaylıkla bulaşan alt tipleri vardır. Bununla birlikte hayvanlarda saptanan birçok koronavirüs alt tipi vardır ve bu virüsler hayvanlardan insanlara geçerek ağır hastalık tablosu oluşturabilirler.

Bulaşın , yakın temas ve damlacık yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Enfekte kişi öksürdüğünde ,hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarındaki virüs başka bir kişiye mukoza yolla bulaşabilmektedir. Virüs gaita ,kan ,gözyaşı gibi vücut salgılarında gösterilmiş olmasına karşın bu salgıların bulaşta bir rolü olduğu gösterilememiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun, maruziyetten sonra on dört güne kadar bir kuluçka dönemine sahip olduğu ve çoğu semptomun maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir . Bununla birlikte, daha uzun kuluçka dönemlerine sahip (yirmi yedi güne kadar) vakalar da rapor edilmiştir,

COVID-19 hastalığı, çoğu vakada (% 80) hafif seyretmekle birlikte , vakaların% 20'sinde değişken derecede solunum yetmezliği olan interstisyel pnömoni gibi, ARDS ,multiorgan yetmezliği gibi başka komplikasyonlar da gelişmiştir. Bunların dışına hastalık seyrinde , venöz tromboembolizm (VTE), iskemik inme ve akut koroner sendrom (AKS) / miyokard infarktüsü ,akut böbrek hasarı (ABH) ile birlikte böbrek yetmezliği de sıklıkla gelişmiştir. Hastalığı semptomatik geçirenlerin oranı net olarak bilinmese de bazı çalışmalarda semptomatik hastaların görüntülemelerinde tipik ya da atipik radyolojik bulgulara rastlanmıştır.

Virüs her yaş grubundan insanı etkilemekle birlikte , yaşlı, diyabetik, hipertansif, kronik böbrek yetmezliği , kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalığı olan ,obez hastalar ve kanser hastaları hastalık açısından riskli grupta yer almaktadır.

COVID-19 İLİŞKİLİ ABH İNSİDANSI

Akut böbrek hasarı (ABH) ,hayatı tehdit eden bir durum olup ,hastaneye yatırılan tüm hastaların %5’inde görülürken , yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda bu oran %30 ‘a kadar çıkmaktadır.

KDIGO 2012 tanımına göre ; serum kreatinin değerinin 48 saat içerisinde 0.3 mg/dl ve daha fazla artması, son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin değerinde 1.5 kat ve daha fazla artış olması, idrar çıkışının 6 saatten uzun süredir 0.5 ml/kg/saat ‘den az olması kriterlerinden birinin olması ABH tanısı koydurur.

Küresel olarak, bugüne kadar 36 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir. Ancak hastaların renal tutulum insidansı kesin olarak bilinmemektedir. İnsidans, ülkesel ve bölgesel farklılık göstermesinin yanısıra yapılan test oranlarından ,hastaların hastanede yatıp yatmaması, yatan hastaların servis ya da yoğun bakımda takip edilmesi gibi durumlardan etkilenmektedir. Hastanede yatan hastalarda ABH insidansı %0.5-39 arasında saptanmıştır.Yoğun bakım hastalarında ise bu oran %50 ‘lere çıkarken , yine yoğun bakım hastalarında RRT ihtiyacı %25 olarak saptanmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda daha çok ABH gelişmiştir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre daha ileri evre ABH saptanmıştır. RRT ihtiyacı gelişme oranı da mekanik ventilasyon gerekmeyen hastalarla karşılaştırıldığında , gelişenlerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.Yine mekanik ventilatör ihtiyacı gelişen hastalarda mortalite de yüksek saptanmıştır.

COVID-19 İLİŞKİLİ ABH PATOFİZYOLOJİ

SARS-COV-2 ve ACE2 reseptörleri arasındaki etkileşim virüsün enfektivitesine katkıda bulunan potansiyel mekanizma gibi görünmektedir. SARS-COV2 viral zarfı spike adı verilen glikoproteinler içerir ve bu proteinler coronavirüsün hücreye girişinde rol oynar.Hücreye giriş S proteininin yüzey ünitesi olan S1 proteininin hedef hücrelerde yüzey reseptörüne bağlanmasına bağlıdır.S1 altbirimi hücre yüzeyinde ACE2’ye bağlanır, altbirim S2 ise hücre zarı ile birleşir.Bir diğer konak enzim olan serin protez TMPRSS2, SARSCOV 2 ‘nin hücresel girişini destekler ve viral enfektiviteden sorumludur. ACE2 reseptör varlığı, özellikle podosit ve proksimal tübüler epitel hücrelerinde gösterilmiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim1 (ACE1) , ACE’nin dolaşımdaki ve doku konsantrasyonundaki değişikliklerle ilişkili olan intron 16’da genetik delesyon/insersiyon (D/I) polimorfizmi ile karakterize edilir. D aleli ,azalmış ACE2 ekspresyonu ile ilişkilidir. D/I polimorfizmi CoVİD-19 yaygınlığı ve ölüm oranı yüksek ülkelerde düşük D alel frekansları ile coğrafi varyasyon gösterir. ACE polimorfizminin SARSCOV-2 ‘ye duyarlılık göstermesi Afro-Amerikan

popülasyonun batılı popülasyonlara kıyasla şiddetli hastalık formları gelişmesini açıklayabilmektedir.

Sitokin fırtınası renal tübüllerin hipoperfüzyonuna ve hasarlanmasına katkıda bulunan bir diğer mekanizmadır. Alveolar hücrelerdeki viral enfeksiyon sitokin aracılı ABH'na aracılık edebilen büyük miktarda sitokin üreten immün hücrelerin yoğun olarak toplanmasına neden olur.

Akut solunum sıkıntısı sendromu, tübüler hücrelere ek olarak renal medüller hipoksiye de neden olabilir.

İmmüendisregülasyon ile ilgili organ disfonksiyonuna ek olarak, SARS-COV-2'nin doğrudan sitopatik etkileri gösterilmiştir. Otopsi serilerinden elde edilen veriler SARS-COV-2'nin kronik böbrek hastalığı öyküsü olmayan veya SARS-COV-2 ile kritik hastalığı olmayan hastalarda bile böbrekler için seçici tropizmi ile birden fazla organda tespit edildiğini göstermiştir. İmmünflorasan boyamada glomerüller, tübüler epitel hücreleri, endotel hücrelerinde SARS-COV-2 proteinine rastlandığı belirtilmiştir.. Postmortem incelemeler, SARS-CoV-2'nin insan böbrek tübüler hücrelerini doğrudan enfekte ettiğini ve CD68 + interstisyel makrofajların sitotoksik etkisiyle ve tamamlayıcı C5b-9'un tübüler birikimi ile akut tübüler hasarı indüklediğini doğruladı. Diğer çalışmalar, viral partiküllerin mikroveziküler cisimlerden oluştuğunu gösterdi. Otopsi ve biyopsi incelemelerinde en sık görülen yaralanma akut tübüler yaralanma olarak belirtilmiştir.

Klinik raporlar, COVID-19 seyri sırasında yüksek bir proteinüri prevalansını öne sürmektedir; hastaların sırasıyla% 34 ve% 63'ünde, ya kabul sırasında ya da hastanede kalış sırasında önemli proteinüri geliştiği gösterilmiştir. Bazı vaka raporları, çökmekte olan glomerülopati ile ilişkili ağır proteinüri hastalarını tanımlamıştır . İnsan immün yetmezlik virüsü ile ilişkili nefropatiye gelince, ApoL1 varyantları gibi ikinci bir vuruş, COVID-19 ile ilişkili çökmekte olan glomerülopatinin başlaması için gerekli görünmektedir.

Endotelit , trombotik olaylar ve DIC sepsiste yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Sepsiste oluşan edotel hasarı, aktive olmuş komplemin yollarının prokoagülan özelliği,tüketim koagulopatisi, COVID-19 'lu hastalarda da sıklıkla görülmektedirler. Ayrıca otopsi serilerinde trombosit ve fibrin ürünleri olmaksızın kapillerlerde lümeni tıkayan belirgin eritrosit kümeleri gösterilmiştir ve sepsis kaynaklı koagulopati ve DIC dışında kompleman aracılı trombotik mikroanjyopatinin olduğu vakalar tanımlanmıştır. Virüsün neden olduğu komplemin aktivasyonu,i nflamasyon ,endotel disfonksiyonu, trombüs oluşumu ve intravasküler koagülasyona multiorgan yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır.

Prerenal ABH'ya yol açan sıvı dengesi bozuklukları diğer bir mekanizmadır. COVID-19 hastalarının% 11'inin en az bir gastrointestinal semptom (bulantı, kusma veya ishal) yaşadığı ve önemli ölçüde daha yüksek ateş> 38.5 ° C, yorgunluk, nefes

darlığı ve baş ağrısı oranlarının olduğu bildirilmiştir. Kardiyomiyopati ve akut viral miyokardit, renal venöz konjesyona, hipotansiyona ve renal hipoperfüzyona katkıda bulunarak, glomerüler filtrasyon hızında bir azalmaya yol açabilir.

Rabdomiyoliz, COVID-19'lu hastalarda da ortaya çıkabilmektedir ve COVID-19 pozitif hastaların%

19.3'ünde iskelet kası hasarı bildirilmiştir. Ayrıca, kontrast madde verilmesi tübüler toksisite riskini de artırır.

COVID-19 hastalarının büyük bir kısmı tedavi sürelerinin bir noktasında antibiyotik kullanacaktır; lopinavir / ritonavir, nükleozid analogları, remdesivir, tenofovir, klorokin fosfat ve hidroksiklorokin sülfat dahil SARS-CoV-2'ye karşı çeşitli ilaç denemeleri şu anda devam etmektedir. Bazı raporlara göre, bu hastalar artan renal advers ilaç reaksiyonları riski ile karaciğer ve böbrek hasarı riski altındadır

COVID-19 İLİŞKİLİ ABH NEDENLERİ

COVID-19 ilişkili ABH'ya ilişkin veriler kısıtlı olmakla birlikte nedenler arasında sıklıkla multiorgan yetmezliğine eşlik eden hemodinamik instabilite, hipotonasiyona bağlı gelişen akut tübüler nekroz , daha az sıklıkta ATIN, glomerüler hasarlanma, rabdomyoliz, mikrotrombüsler, ikincil enfeksiyonların neden olduğu renal hasarlanma, ilaçlar ve kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri, ikincil hastalıklara bağlı gelişen prerenal / renal ABH sayılabilir. Daha az oranda da ABH düşündüren bulguları olan veya glomerüler hasarı düşündüren proteinürisi olan hastalar da bulunmaktadır.

COVID-19 hastalarının biyopsi sonuçlarında hastalarda proksimal akut tübüler hasar ve tübüler nekroz , kollapsing glomerülopati , minimal değişiklik hastalığı, membranöz glomerülopati, lupus nefritinin kresentik transformasyonu, antiglomerüler bazal membran glomerülopatisi saptanmıştır. Ayrıca hastaların bir kısmında APOL1 yüksek risk gen varyantı saptanmıştır. Renal transplantasyon öyküsü olan hastaların bir kısmında da T hücreli rejeksiyon , kortikal enfarkt ve akut tübüler hasar bulgularına rastlanmıştır.

Otopsi serilerinde tübüler hasarlanma ön planda saptanırken glomerüler hasarlanmanın buna eşlik edebildiği belirtilirken, böbreği etkileyen diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi bir interstisiyel inflamasyona rastlanmadığı görülmüştür..Yine hiperkoagülopatinin trombüs oluşumu ve mikroanjyopatiye neden olması kortikal enfarktüs olup olmamasından bağımsız ABH'ya neden olmaktadır.

COVID-19 İLİŞKİLİ ABH KLİNİK

COVID-19 hastalarda ABH hafif -orta şiddetten RRT gerektirecek ileri evre tutuluma kadar geniş bir aralıkta seyredebilir. ABH gelişen hastaların bir kısmının başlangıç kreatinin düzeyinin yüksek olduğu saptanmış ve başlangıç kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda ABH gelişme olasılığı (%11), başlangıç kreatinin düzeyi normal

olan hastalara göre yüksek (%4) saptanmıştır. Bu da kronik böbrek hastalığı olan hastalarında daha çok ABH geliştiğini göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ABH daha şiddetli seyrederken, normal kreatinin düzeylerindeki hastalarda da ağır seyredebilmektedir.

Ayrıca ,hastaların yaşı, hastalığın şiddeti ve diyabetin varlığı, akut böbrek hasarı için risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda ,artmış BMI değeri ve önceki herhangi bir kalp yetmezliği öyküsü de ABH nın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur.

Daha önce bahsedilen ABH için bilinen risk faktörleri olan ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus ve ventilasyon ihtiyacı ve vazopresör ilaçların yanı sıra siyah ırk da bunlar arasında yer almıştır. Nitekim, azınlık topluluklarından bireyler, özellikle Afrikalı Amerikalılar ve İspanyollar orantısız bir şekilde etkilenmiş ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra daha kötü sonuçlar almışlardır. Beklendiği gibi, ABD 'de farklı etnik kökenleri içeren çalışmalarda, erken ABH 'nın COVID-19 hastaları arasında sıklıkla ortaya çıktığını ve solunum yetmezliği ile zamansal ilişki içinde olduğunu ve bunun sonucunda kötü prognozla sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yapılan çalışmaların metaanalizlerinde pnomoni ve ABH arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.Özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalar olmak üzere, kritik hastaların neredeyse% 50'sinde hastanede yatarken ABH geliştiği görülmüştür.Ancak ABH gelişme zamanı ile ilgili net veriler bulunmamaktadır.

Şiddetli ve kritik hastalarda ABH daha ağır seyretmiş RRT ihtiyacı daha yüksek oranda saptanmıştır.

Ciddi veya kritik hastalığı olan COVID-19 pnömonisi olan hastalarda daha yüksek proteinüri ve hematüri insidansı bildirilmiştir. COVID-19 hastalarının %44 'ünde proteinüri ,%77 'sinde de hematüri saptanmış olup bu hastaların yalnızca %5.1 inde ABH gelişmiştir.

Takipte proteinüri ve hematüri hastalarının çoğunda idrar bulgularının normale dönmüştür.yapılan bir çalışmada ABH iyileşme süresinin ortalama 6 gün olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliğinin yüksek morbiditesine rağmen, bu hastaların kısa dönem böbrek prognozu hala iyidir ve semptomların başlamasından sonraki 3 hafta içinde %50 remisyona elde edilmiştir.

Virüsün bazı çalışmalarda idrarda bulunduğu gösterilmiştir. Ancak viral RNA'nın ABH 'ı ile ilişkisi olup olmadığı bildirilmemiştir. Virüsün vücut sıvılarının incelenmesinde pozitif saptanmasının bulaşıcı virüsün varlığını gösterip göstermediği bunun kliniğe nasıl yansıdığı net bilinmemektedir.

ABH 'nın hastane için mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Sadece ABH olan hastalarda mortalite %45 iken, sepsis ve ABH olanlarda %70 'e kadar çıkmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının %46 sında ABH gelişmiş olup, bunların %20sinde RRT ihtiyacı olmuştur. Mortalite ABH

gelişmeyenlerde %7 saptanırken ,ABH gelişenlerde %41 saptanmış.Yine bu oran şiddetli ve kritik hastalığı olup ABH eşlik eden hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur.

COVID-19 İLİŞKİLİ ABH TEDAVİ

ABH tedavisinde genel yaklaşımda geçerli olan nefrotoksik ajanlardan kaçınma, hipotansiyondan kaçınma mümkün olabildiğince hastanın övolemik tutulması ,gerektiğinde RRT ‘nin yapılması gibi yaklaşımlar geçerlidir. Bununla birlikte hipervolemiden kaçınılması ,hastaların ateş nedeniyle hissedilmeyen kayıplarının artmış olması dikkate alınarak prerenal ABY gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır.Endikasyon olması durumunda RRT planlanmalıdır. Endikasyon covid dışı ABH endikasyonlarından daha farklı değildir. RRT ‘nin birbirine üstünlüğü yoktur ancak pandami yönetimi nedeniyle diyaliz ünitelerinin durumu , personel sayıları göz önünde bulundurularak düzenleme yapılmalıdır.Yine akut periton diyalizinden faydalı sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar vardır ancak periton diyalizinin pron pozisyon gerektiren ARDS hastalarında katatere ulaşma güçlüğü gelişebilmesi ve intraabdominal basınç artışı ve ventilasyon güçlüğüne neden olabilmesi dezavantaj yaratabilmekle birlikte özellikle hemodinamik instabil olan hastalarda kullanılabileceği, rezidü renal fonksiyonları korumak amacıyla tercih edilebileceği bildirilmiştir.Yine hemodinamik instabil olan hastalarda sürekli RRT ‘leri de bir diğer uygun tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Ancak sürekli personele ihtiyaç duyulması bir diğer olumsuzluktur.

RRT ‘lerinin sıklığında herhangi bir değişiklik yapılması gerekmemektedir.Doza artırmanın morbidite ve mortaliteye olumlu etkisi gösterilmemiştir. Ancak pandami koşullarında yoğunluk olması durumunda sürelerde değişiklik yapılabileceği vurgulanmaktadır.Yine RRT ‘ne başlama konusunda bir fark bulunmamaktadır erken başlanan RRT’lerinin daha üstün olduğu gösterilmemiştir.ABH ile giden RRT ihtiyacı gelişmiş ve tedaviye erken başlanmayan hastaların önemli bir kısmında RRT ihtiyacının kalmadığı görülmüştür.

RRT gerektiren COVID-19 ilişkiliABH hastaları, mümkünse bir katta veya yoğun bakım ünitesinde aynı yerde bulunmalıdır. Bitişik odalarda birlikte lokalizasyon, bir diyaliz hemşiresinin aynı anda birden fazla hastaya diyaliz vermesini sağlayabilir. Bir hasta negatif basınç izolasyon odasıdaysa, o hastanın bakımı için 1: 1 hemşire-hasta oranında bir hemodiyaliz hemşiresinin atanması gerekecektir.

Hiperinflamasyon trombotik süreç ve ardından fibrinolizisin olduğu D-Dimer artışına neden olan süreç tromboza neden olabilmektedir.Bu nedenle hastalara profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir

Hiperkoaguopati olması durumunda filtrelerde tıkanma olması HD ‘de gelişmesi muhtemel sıkıntılardan biridir ve hastalarda katater bakımları düzenli yapılmalı, katater

takıldıktan sonra heparin ile kapatılmalı, katater tromboze ise tPA konulmalıdır. Diyaliz sırasında filtrenin tıkanmaması için heparin, DMAH, sitratlı antikoagülasyon yöntemlerinden biri uygulanmalıdır. Heparin ile antikoagülasyon yapılıyor ise aPTT takibi, sitrat ile yapılıyorsa Ca takibi yapılması uygun olacaktır. Hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması durumunda renal doz ayarlanması gerekliliği unutulmamalıdır. Yine bu hastalarda periton diyalizi diğer bir alternatif olarak kullanılabilir.

Tedavide kullanılan çoğu ilaç renal yolla itrah olmaktadır. ABH ve RRT leri sırasında doz ayarlaması yapılması zorunlu ilaçlar vardır. Genel kural olarak bir ilacın diyaliz edilebilir olup olmaması üç temel özelliğe bağlıdır. Bunlar, molekül büyüklüğü, proteine bağlanıp bağlanmaması ve dağılım hacmidir.

Uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan hidrosiklorakinin dağılım hacmi çok yüksektir ve büyük miktarı diyalizle temizlenmeyecektir ancak herhangi bir doz ayarlanması önerilmemektedir. Remdesivirin ise pro-ilac formunun yarı ömrü 20 dk kadardır ancak aktif metabolitinin yarı ömrü 20 saattir, atılımı renal yol daha az da fecesle olur. Doz ayarlaması ile ilgili net bilgi olmasa da eGFR <30ml/dk

birikebilmektedir bu durumda kullanımı kar-zarar oranı gözetilerek verilmelidir. RRT yapılan hastalarda SRRT yapılıyorsa diyaliz edilebilir olduğundan doz ayarlaması yapılmalıdır. HD de ise doz diyaliz sonrası alınmalıdır. Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan bir RNA polimeraz inhibitör olan favipiravirin ise 2 gün 2x1200 mg yükleme dozunun ardından 2-3x600 mg kullanılması önerilmektedir ek doz ihtiyacı olmamakla birlikte HD 'e giren hastalarda doz HD sonrasına bırakılmalıdır. Molnupiravir 2x800 mg 5 gün kullanılması önerilen bir ilaçtır ve Gfr 30 ml/dk 'nın üzerinde doz ayarlaması gerektirmemektedir ancak Gfr 30 ml/dk'nın altı olan ve diyaliz hastalarında farmokokinetik değerlendirilmemiştir. IL6 blokerleri tedavide kullanılan ve sitozin fırtınasında yararı olabileceğinin bildirildiği diğer bir gruptur. Bu ilaçların kullanımında da herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Yine lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir kombinasyonlarında da doz ayarlanması gerekmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cheng, Y.; Luo, R.; Wang, K.; Zhang, M.; Wang, Z.; Dong, L.; Li, J.; Yao, Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020, 1–10.
2. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study.
3. *Lancet* 2020, 395, 507–513.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang, Ou WC, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Dis- ease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill pa- tients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospec- tive, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-81.
6. Li, Z.; Wu, M.; Yao, J.; Guo, J.; Liao, X.; Song, S.; Li, J.; Duan, G.; Zhou, Y.; Wu, X.; et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *SSRN Electron. J.* 2020, 1–25.
7. Hansrivijit, P.; Qian, C.; Boonpheng, B.; Thongprayoon, C.; Vallabhajosyula, S.; Cheungpasitporn, W.; Ghahramani, N. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* 2020.
8. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; Cohen, S.L.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020. [PubMed]
Hirsch,J.S.;Ng,J.H.;Ross,D.W.;Sharma,P.;Shah,H.H.;Barnett,R.L.;Hazzan,A. D.;Fishbane,S.;Jhaveri,K.D.; Abate, M.; et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* **2020**.
9. Fanelli,V.;Fiorentino,M.;Cantaluppi,V.;Gesualdo,L.;Stallone,G.;Ronco,C.;Cas tellano,G.Acutekidney njury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit. Care* 2020, 24, 155.
10. Zhang,F.;Liang,Y.Potentialriskofthekidneyvulnerabletonovelcoronavirus2019i nfection.*Am.J.Physiol. Renal. Physiol.* 2020, 318, F1136–F1137.
11. Lim,J.-H.;Park,S.-H.;Jeon,Y.;Cho,J.-H.;Jung,H.-Y.;Choi,J.-Y.;Kim,C.- D.;Lee,Y.-H.;Seo,H.;Lee,J.;etal. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1718.

12. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute
13. Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360 Publish*
14. Ahead of Print, Kidney. 2020. 10.34067/KID.0002652020; DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0002652020>
15. Zhang,Z.;Peng,J.;Liu,L.;Zhang,C.;Yu,C.;Ma,Z.;Huang,Y.;Liu,W.;Yao,Y.;etal. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020, 31, 1157–1165.
16. SuH,YangM,WanC,YiLX,TangF,ZhuHY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID- 19 in China. *Kidney Int.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
17. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323, 1061–1069.
18. Ronco,C.;Reis,T.;Husain-syed,F.ViewpointManagement of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir.* 2020–2019, 1–5.
19. Nalesso,F.;Garzotto,F.;Cattarin,L.;Gobbi,L.;Qassim,L.;Sgarabotto,L.;Tiberio,I.;Cal ,L.A.A Continuous Renal Replacement Therapy Protocol for Patients with Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1529.
20. Grasselli,G.;Zangrillo,A.;Zanella,A.;Antonelli,M.;Cabrini,L.;Castelli,A.;Cereda,D.;Coluccello,A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020, 323, 1574–1581.
21. PuellesVG,Lu tgehetmannM,LindenmeyerMTetal.Multiorganandrenal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2011400
22. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R et al.. COVID-19 associated kidney injury, a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; doi.org/10.1681/ASN.2020050699
23. LarsenCP,BourneTD,WilsonJDetal.Collapsingglomerulopathyinapatient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020; 5: 935–939
24. GuanW,NiZ,HuY,LiangW,OuC,HeJ,etal. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
25. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL et al. Kidney infarction in patients with COVID-19. *Am J Kidney Dis* 2020; doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.004

26. Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–847
27. Jhaveri KD, Meir LRF, Chang, BS et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int* 2020; doi:10.1016/j.kint.2020.05.025
28. Calomeni E, Satoskar A, Ayoub I, Brodsky S, Rovin BH, Nadasdy T. Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney Int.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.003>
29. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. doi:
30. 10.1182/blood.2020006000.
31. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin Thromboprophylaxis in Medical/Surgical Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2013;41:2088- 98.
32. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020; ;97: 1297–1298
33. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
34. Boraschi, P. COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia? *Acad Radiol.* 2020, 27, 900.
35. Qi, F.; Qian, S.; Zhang, S.; Zhang, Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020.
36. RiEastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci* 2020; <https://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>
37. Izzedine H, Jhaveri KD, Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology *Nephrol Dial Transplant* (2020) 1–3 doi: 10.1093/ndt/gfaa184
38. Gagliardi I, Patella G, Micheal A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M, COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice *j.Clin. Med.* 2020, 9, 2506; doi:10.3390/jcm9082506
39. Valley, A. First considerations on the SARS-CoV-2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2020, 40, 2–4.
40. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506.

41. Ikizler, T.A. COVID-19 and Dialysis Units: What Do We Know Now and What Should We Do? Am. J. Kidney Dis. 2020.
42. ICNARC report on COVID-19 in critical care .08 May 2020
43. The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI)
44. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler Koagulopati Yönetimi 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/covid-19_rehberi_antisi-tokin-anti_inflamatuar_tedaviler_koagulopati_yonetimi.pdf (accessed 2 Jul 2020)

15. Bölüm

Metabolik Sendrom ve Hemşirelik Yönetimi

Dilan DENİZ AKAN¹

¹ Arş. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, deniz.dilan91@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8258-8658

1. Tanımı

Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda prevalansı giderek artan metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan visseral yağlanma, hiperglisemi, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozukluklar ile karakterize kompleks bir sendromdur (Arslan ve ark., 2009; Wang ve ark., 2020). Literatürde, sendrom X, uygarlık sendromu, ölümcül dördütlü, insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom gibi farklı şekillerde de isimlendirilen MetS; metabolik, serebral, renal ve kardiyak problemler için önemli bir risk faktörüdür (Demirtaş ve Akbayrak, 2016; Onat ve ark., 2017).

MetS, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (1998) tarafından, bireyde bozulmuş glukoz toleransı, tip II DM veya insülin direncine ek olarak yüksek kan basıncı ($>160/90$ mmHg), dislipidemi, mikroalbuminüri ve santral obeziteden en az ikisinin; Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) (2005) tarafından ise, santral obeziteye ek olarak yüksek trigliserid, düşük seviyede yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), hipertansiyon, hiperglisemiden en az iki tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır (Arslan ve ark., 2009).

MetS için farklı tanı kriterleri ortaya konulmuş olsa da günümüzde yaygın olarak kabul gören tanı kriterleri 2001 yılında yayınlanan The Adult Treatment Protocol of the National Cholesterol Education Program, NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkin Tedavi Protokolü)'dür. NCEP ATP III'ün MetS tanı kriterleri Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. NCEP ATP III (2001), Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki beş kriterden en az üçünün olması:	
Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olması
Hipertrigliseridemi	≥ 150 mg/dl ya da yüksek trigliserid için farmakolojik ajan kullanıyor olması
Düşük HDL	Kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl olması
Yüksek kan basıncı	Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg olması
Hiperglisemi	Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl olması

Kaynak: National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

2. Epidemiyolojisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda yüksek görülme sıklığı nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen MetS, prevalansı kullanılan tanı kriterlerine, toplumun yaş, cinsiyet, etnik ve coğrafi özelliklerine göre

değişmekle birlikte; tüm dünyada görülme sıklığı artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin nüfusun %20-30'unu etkileyen küresel bir sağlık sorunu olarak ifade edilmektedir (Ritchie ve Connell, 2007; Balkan, 2013). Yapılan tahminler, beklenen yaşam süresinin uzaması, endüstriyel beslenme alışkanlıklarının artması, sedanter yaşam tarzı gibi risk faktörlerinin artmasıyla birlikte; Tip II DM ve obezitedeki beklenen yükselişe paralel biçimde MetS'lu birey sayısının da hızla artış göstereceği yönündedir (Evangelista ve McLaughlin, 2009; Wang ve ark., 2020).

Literatürde, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde MetS prevalansının oldukça yüksek olduğu, her dört erişkinden birinin MetS riski taşıdığı ifade edilmektedir (Ford ve ark., 2003). National Health and Nutrition Examination Survery - NHANES III (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi) verilerine göre, ABD'ndeki erişkin nüfustaki MetS prevalansı %34 olarak bildirilmektedir. Kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark bildirilmezken; prevalansın yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) ile artış gösterdiği, farklı etnisitelerde ayrı değerler aldığı belirtilmektedir (Ervin, 2009). Ayrıca, MetS prevalansının yalnızca ABD ve Avrupa'da değil, aynı zamanda Çin, Hindistan ve Güney Kore gibi Asya ülkelerinde de artış gösterdiği bildirilmektedir (Gu ve ark., 2005; Cheung ve ark., 2006; Beltrán-Sánchez ve ark., 2013; Shin ve ark., 2018; Wang ve ark., 2020).

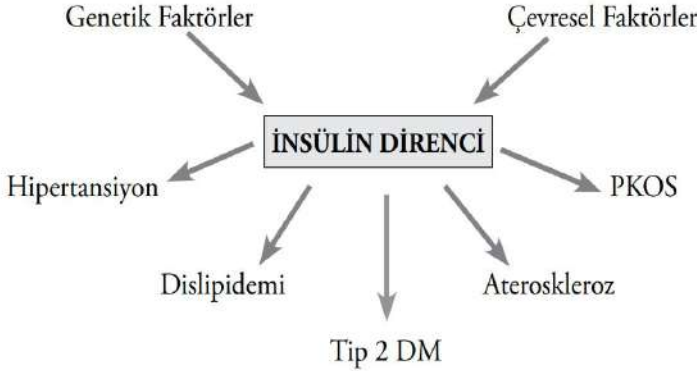
Ülkemizde MetS prevalansını belirlemeyi amaçlayan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) verilerine göre, erişkin nüfustaki MetS prevalansı %33.9 (erkeklerde %28; kadınlarda %39.6) olarak bildirilmiştir (Kozan ve ark., 2007). Metabolik Sendrom Derneği tarafından yürütülen KARDİYOMETRE çalışması verilerine göre, MetS sıklığı %35 (erkeklerde %32.9, kadınlarda %36) olarak bulunmuştur (Oguz ve ark., 2010). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması 2017 yılı verilere göre, ülkemizde yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde MetS bulunduğu ve bu oranın yaklaşık 5.3 milyonunun erişkin kadınlardan oluştuğu; ABD'nin aksine ülkemizdeki MetS prevalansının kadınlarda belirgin şekilde daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Onat ve ark., 2017). Kadınlardaki MetS prevalansındaki bu yükseklik, abdominal obezite ile ilişkilendirilmektedir (Oguz ve ark., 2010).

3. Bileşenleri

Metabolik sendrom, etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yattığı metabolik risk faktörlerinin bir kümelenmesi olarak tanımlanmakta ve bu risk faktörlerinin Tip II DM ve kardiyovasküler hastalık prevalanslarını arttırdığı bildirilmektedir (Wang ve ark., 2020). Dünyada ve ülkemizde erişkin popülasyonun yaklaşık üçte birinde MetS bulunması, yaşa bağlı olarak artış

göstermesi, yüksek morbidite ve mortalite oranları MetS’u giderek büyüyen küresel bir sağlık sorunu haline getirmektedir (Arslan ve ark., 2009).

Metabolik sendromda en sık karşılaşılan durumlar; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, Tip II DM, kardiyovasküler hastalık riski, polikistik over sendromu (PKOS) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (Balkan, 2013). MetS risk faktörleri Şekil 1.’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Metabolik Sendrom Risk Faktörleri

Kaynak: Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Yılmaz, M. (2009). TEMD Metabolik sendrom kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 1-16.

Obezite: İnsülin direncinin en önemli göstergelerinden biri olan abdominal obezitenin lipid profili bozukluğu, yüksek kan glukozu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyak problemler için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Türk Diyabet Çalışması - II (TURDEP II) verilerine göre, toplumumuzdaki erişkin nüfusun %34’ünde abdominal obezite görülmektedir (Satman ve ark., 2011).

Hipertansiyon: İnsülin direnci, esansiyel hipertansiyonun temelinde yatan en önemli risk faktörlerinden biridir. Hipertansiyon konusundaki farkındalık, tedavi ve hipertansiyon yönetimi oranları tüm dünyada düşük seyretmekle birlikte, ülkeden ülkeye önemli farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması 2 (Patent2) raporlarına göre, 2012 yılı hipertansiyon prevalansının %30.3, hipertansiyon farkındalık oranının ise %54.7 olduğu bildirilmektedir (Şengul ve ark., 2016).

Dislipidemi: MetS olan bireylerde abdominal obezite ve insülin direncine bağlı olarak gelişen dislipidemi, düşük HDL ve hipertrigliseridemi ile karakterizedir. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Balkan, 2013).

İnsülin direnci ve Tip II DM: Literatürde, MetS'un tip II DM gelişme riskini 2-3 kat arttırdığı bildirilmektedir (Balcı, 2008). İnsülin direnci, sağlıklı nüfusun %25'inde, bozulmuş glukoz toleransı olanların %60'ında ve tip II DM tanısı olanların %60-75'inde görülmektedir. Her ne kadar tüm tip II DM'u olan bireylerde insülin direnci bulunmasa da, bozulmuş glukoz toleransı veya aşık DM varlığında MetS tanı kriterlerinin ilk basamağı karşılanmakta, ayrıca insülin direnci varlığına gerek duyulmamaktadır. İnsülin direnci, diğer risk faktörlerinden bağımsız şekilde aterosklerotik kalp hastalığı riskini artırmaktadır (Arslan ve ark., 2009).

Kardiyovasküler hastalık riski: Literatürdeki çalışmalar, MetS tanısı olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin 1.5 katdan daha fazla arttığını bildirmektedir. Kardiyovasküler mortalite, MetS tanısı olan hastalarda %12 iken, MetS tanısı olmayan hastalarda bu oran %2.2 olarak bildirilmektedir (Arslan ve ark., 2009).

Diğer klinik tablolar: MetS tanısı olan bireylerde polikistik over sendromu (PKOS) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme riski artmaktadır (Balkan, 2013).

4. Tedavisi

Morbidite ve mortalite oranı yüksek bir sendrom olan MetS'un multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi, tedavi edilmesi ve holistik bakımın sağlanması gerekmektedir (Demirtaş ve Akbayrak, 2016). *Metabolik sendromda öncelikli tedavi yaklaşımı*, insülin direncine sebep olan risk faktörlerin tespiti ve bu risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınmasıdır. Ayrıca, klinik hedefleri sağlamak amacıyla gerekli görülen durumlarda farmakolojik tedavi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak başlanmaktadır (Arslan ve ark., 2009).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri: MetS'un önlenmesinde ve yönetiminde bireye sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması en etkili ve öncelikli tedavi yaklaşımı olarak benimsenmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri haricinde, MetS'un kontrol altına alabilecek daha iyi bir tedavi yöntemi ya da farmakolojik ajan bildirilmemektedir. MetS'un en etkili tedavi yöntemi, kilo verme, düzenli fiziksel aktivite, tıbbi beslenme tedavisi ve sigaranın bırakılmasını içeren yaşam tarzı değişiklikleridir (Balkan, 2013; Demirtaş ve Akbayrak, 2016).

MetS'un tedavisinde, abdominal obezitenin önlenmesi ve kontrol altına alınması, en öncelikli tıbbi çözüm olarak ifade edilmektedir. Bunun için yaklaşık bir yıllık sürede toplam vücut ağırlığındaki %5-10'luk bir kilo kaybının MetS'un tüm komponentlerini kontrol altına alabileceği belirtilmektedir. Kilo alımını engellemek amacıyla günlük 45-60 dakika düzenli fizik aktivite yapılması ve

kardiyovasküler riskin azaltılması için günlük en az 10000 adım atılması önerilmektedir (Arslan ve ark., 2009). MetS tanısı olan hastalar için genel olarak; kompleks karbonhidratlardan zengin, kolesterolden ve doymuş yağlardan fakir, bol meyve/sebze tüketimini ve hipertansiyonu olanlarda tuz kısıtlamasını içeren diyet modelleri tavsiye edilmektedir. Akdeniz tipi beslenme modelinin KAH'nın ve MetS'un önlenmesinde ve yönetiminde en etkili tedavi seçeneklerinden birini oluşturduğu bilinmektedir. MetS'u olan hastaların sigara ve alkolden uzak durmaları kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları engellemek açısından oldukça önemlidir (Balkan, 2013; Swarup ve ark., 2022).

Farmakolojik Tedavi: MetS tedavisi genellikle risk faktörlerini geri döndürmeyi hedef alan özellikle dört ana başlık altında planlanmaktadır:

- Dislipideminin düzenlenmesi
- Hipertansiyonun kontrol altına alınması
- Protrombotik riskin önlenmesi
- Tip II DM'un ve insülin direncinin önlenmesi amacıyla farmakolojik tedavinin başlanmasıdır (Demirtaş ve Akbayrak, 2016).

Dislipideminin düzenlenmesi: Fibrat grubu ilaçlar serum trigliserid düzeylerini düşürüp, HDL düzeyini yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmektedirler. MetS ve yüksek KAH riski olanlarda statin grubu ilaçlar en etkili farmakolojik tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (Arslan ve ark., 2009).

Hipertansiyonun kontrol altına alınması: Hipertansiyonu olan hastalarda diyetle tuz kısıtlaması oldukça önemlidir ve diğer nonfarmakolojik tedavi yöntemleriyle desteklenmelidir. İnsülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip II DM gelişme riskini azalttıkları için anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri MetS'da tercih edilmektedir. MetS'un diğer komponentleri üzerinde negatif etki yaratmadan hipertansiyonu kontrol altına aldıklarından alfa-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif ajan olarak verilmektedir. Dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri nedeniyle tiazid grubu diüretikler, kilo artışına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları nedeniyle ise beta-blokerler tedavide öncelikli değildir. Diyabetik hastalarda 130/80 mm-Hg altındaki değerler hedef kan basıncı değeri olarak bildirilmektedir (Arslan ve ark., 2009; Balkan, 2013).

Protrombotik riskin önlenmesi: Antitrombotik tedavi, MetS ve KAH olan kişilerde önerilmektedir. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacı ile günlük 75-100 mg aspirin kullanımı primer ve sekonder korumada önerilmektedir. Aspirin kullanamayan hastalarda Klopidegrol tercih edilmektedir (Arslan ve ark., 2009; Balkan, 2013).

Tip II DM'un ve insülin direncinin önlenmesi: Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olan bireylere metformin verilmesi önerilmektedir. Biguanid grubu bir ilaç olan metformin, hepatik glikoz yapımını baskılamakta; visseral yağlanmayı azaltıp, HDL düzeyini arttırmaktadır (Arslan ve ark., 2009; Balkan, 2013).

5. Hemşirelik Yönetimi

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskini arttıran metabolik risk faktörlerinin (insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip II DM, viseral obezite, aterosklerotik dislipidemi ve/veya hipertansiyon) bir arada bulunması olarak tanımlanmaktadır (Patti ve ark., 2018). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkin nüfusun büyük bir bölümünü etkileyen, morbidite/mortalite oranları yüksek ve ciddi komplikasyonlara neden olarak bireyin yaşam kalitesini düşüren bir sendrom olarak tanımlanan MetS'un kontrol altına alınabilmesi için; hipertansiyonun ve hipergliseminin kontrolünün sağlanması, dislipideminin düzeltilmesi, ilaç tedavisine ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumun sağlanması gerekmektedir (Deedwania ve Gupta, 2006; Arslan ve ark., 2009). MetS'un metabolik ve kardiyak birçok hastalık için risk faktörü olması, MetS tanısı olan bireylerin tedavi ve bakımında multidisipliner ve holistik bir yaklaşım sergilenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. MetS'un yönetiminde özellikle kardiyolog, dahiliye uzmanı, endokrinolog, hemşire, fizyoterapist ve diyetisyen işbirliğinin sağlanmasının MetS yönetiminin başarıya ulaşmasında oldukça önemlidir (Demirtaş ve Akbayrak, 2016; Swarup ve ark., 2022). MetS yönetiminde başarıyı sağlamada hipertansiyon ve hiperglisemiye kontrol altına almak, dislipidemiye düzeltmek, ilaç tedavisine ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumu sağlamak için hastaya en yakın sağlık profesyoneli olan hemşireye önemli sorumluluklar düşmektedir.

Diğer sağlık çalışanları ile karşılaştırıldığında hastalar ile daha fazla zaman geçiren hemşireler bakımın sürekliliğinden ve hasta eğitiminden sorumlu en önemli sağlık bakım profesyonelidir. Birey ve toplumun sağlığının korunması ve geliştirilmesinde, yaşam kalitesinin yükseltilmesinde, bireyin öz bakımının sağlanmasında önemli rol oynayan hemşirelerin bağımsız rolleri arasında danışmanlık hizmeti yer almaktadır. Kronik hastalıkları olan bireyleri izlemek, onlara eğitim ve danışmanlık yapmak, gerekli bakım becerilerini geliştirmelerini sağlamak ve motivasyonlarını yükseltmek hemşirelerin önemli görev ve sorumlulukları arasında yer almaktadır (ICN 2010; Himmelfarb ve Mehsah, 2016). Özellikle kronik hastalıklarda yeterli bilgilendirme ve eğitimle, hastanın motivasyonunun artacağı, egzersiz kapasitesi, hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesinin yükseleceği düşünülmektedir. Bu nedenle, MetS tanısı alan ve risk

altında olan bireylerin tespit edilmesinin ve bu kişilere sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılmasının toplum sağlığının korunması ve geliştirilmesine önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Kitiş ve ark., 2010).

Bu bağlamda, MetS yönetiminde hemşirelere önemli sorumluluklar düşmektedir. Etkin hemşirelik bakımı ile MetS tanısı alan hastaların semptom yönetiminin sağlanabileceği, MetS'a bağlı komplikasyonların önüne geçilebileceği ve yaşam kalitesinin arttırılacağı tahmin edilmektedir (Demirtaş ve Akbayrak, 2016).

MetS'un hemşirelik yönetiminde temel amaçlar; sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını kazandırmak için bireyleri motive etmek, kan basıncını ve kan glukozunu kontrol altına almak, varsa farmakolojik tedaviye uyumu sağlamak, kardiyovasküler riskleri azaltmak, komplikasyonları önlemek, bakımı koordine etmek ve danışmanlık hizmeti vermektir (Demirtaş ve Akbayrak, 2016).

Genetik faktörlerin yanı sıra MetS patogenezi etkilenebilecek önemli çevresel faktörler düzensiz beslenme, kilo fazlalığı, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımıdır (Deedwania ve Gupta, 2006). Özellikle son yıllardaki sağlıksız ve düzensiz beslenme alışkanlıklarının artması ile sedanter yaşam tarzının; insülin direnci, santral obezite, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların beraberinde MetS prevalansında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Literatürde, MetS'a zemin hazırlayan risk faktörlerinin sağlıksız yaşam biçimi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Balkan, 2013). Bu nedenle, MetS tanısı alan tüm hastaların eğitim öncesinde yaşam tarzları, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları gözden geçirilmeli ve varsa problemler tespit edilmelidir (Kurt ve ark., 2018; Soylu ve ark., 2019).

MetS'un yönetiminde en etkili tedavi yaklaşımı; diyet, kilo kaybı, hedeflenen vücut ağırlığının kontrol altında tutulması ve düzenli egzersiz alışkanlıklarını içeren yaşam tarzı düzenlemesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, abdominal obezitenin önlenmesi ve hedeflenen vücut ağırlığının kontrol altında tutulması öncelikli bir hedeftir. Bu amaçla, ilk olarak hasta izlemlerinde bireylerin boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılmalı ve BKİ'leri izlenmelidir. Kilo fazlalığı olan hastalarda orta düzeyde kalori kısıtlaması önerilmektedir. İlk yıl toplam vücut ağırlığındaki %5-10'luk bir azalmanın bile MetS'u kontrol altına almada ve lipid bozuklukları, glukoz intoleransı ve hipertansiyon üzerinde olumlu bir etki oluşturduğu bildirilmektedir. Bu amaca yönelik, yaklaşık bir yıllık bir sürede toplam vücut ağırlığından %7-10'luk bir azalma sağlayacak yaşam tarzı değişikliklerinin bireye kazandırılması ve bireylerin planlanan sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına motivasyonlarının sağlanması oldukça önemlidir. Kilo kaybının kardiyovasküler mortaliteyi azaltmanın yanı sıra MetS'un tüm

yönlerini iyileştirici etkisinin bulunduğu bildirilmektedir (Arslan ve ark., 2009; Balkan, 2013; Kurt ve ark., 2018).

MetS'un yönetiminde beslenmenin düzenlenmesi oldukça önemlidir. MetS tanısı alan hastaların dengeli ve sağlıklı beslenme kurallarına uyması, kolesterol ve doymuş yağlardan fakir, kompleks karbonhidratlardan ve liften zengin, bol sebze/meyve tüketimini içeren bir diyet programı uygulaması gerekmektedir. Balık yağındaki omega 3 yağ asidinin yararlı etkileri nedeniyle balık tüketimi arttırılmalıdır. Geleneksel Akdeniz diyetinin KAH ve MetS'un önlenmesinde en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturduğu bildirilmektedir. Hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlaması yapılması oldukça önemlidir (Arslan ve ark., 2009; Balkan, 2013).

Yaşam tarzı değişikliğinin önemli bir komponenti olan fiziksel aktivite; bireyin glisemik kontrolünün sağlanmasında, kan basıncının düzenlenmesinde ve KAH gelişme riskinde pozitif yönde etki sağlamaktadır. MetS tanısı olan bireylerde kilo alımını engelleyecek şekilde, her gün 45-60 dk fiziksel aktivite (tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklete binme, koşu vb.) yapılması önerilmektedir. Kişi uyumuna göre egzersiz süresi değerlendirilmeli ve kademeli olarak egzersiz süresinin artırılması gerekmektedir (Arslan ve ark., 2009; Kurt ve ark., 2018).

Metabolik ve kardiyovasküler komplikasyon gelişme riskini arttırdığı için sigara ve alkol kullanımının sonlandırılması gerekmektedir. Bu yüzden yaşam tarzı değişikliği ile ilgili eğitim içeriğine sigara ve alkol tüketiminin sonlandırılması mutlaka eklenmelidir (Kurt ve ark., 2018).

Sonuç olarak; MetS toplumda yaygın olarak görülen, görülme sıklığı her geçen gün artan, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili önemli bir sendromdur. MetS kriterlerinden herhangi birini taşıyan hastalar mutlaka detaylı değerlendirilmeli, bel çevresi ve BKİ'leri ölçülmeli, kan basıncı ve kan glukozu takibi yapılmalı, hasta eğitimi ve danışmanlık hizmeti verilmelidir. Hemşireler holistik ve kapsamlı bakım vermeleri açısından bu noktada oldukça önemli bir rol üstlenmektedirler. Yapılan çalışmalar, MetS yönetiminde hemşirelerin eğitim ve danışmanlık vermesinin bakımda etkili olduğunu bildirmektedir (İğde, 2014; Karakoç Kumsar ve Çınar; 2015). Bu nedenle, hemşirelerin MetS risk faktörleri açısından hasta takibi yapmaları, MetS tanısı alan hastaları hasta eğitim programına dahil etmeleri ve danışmanlık hizmeti vermeleri gerekmektedir. Ayrıca bu eğitim programlarında, sürekliliğin sağlanması, danışmanlık, izlem ve destek sunumunun yapılması ayrıca önem arz etmektedir (Soylu ve ark., 2019).

KAYNAKLAR

1. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Yılmaz, M. (2009). TEMD Metabolik sendrom kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 1-16.
2. Wang, H.H., Lee, D.K., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D.Q.H. (2020). Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 23(3), 189-230.
3. Demirtaş, A., Akbayrak, N. (2016). Metabolik sendrom yönetiminde hemşirenin sorumlulukları. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 13(3), 196-201.
4. Onat, A., Can, G., Yüksel, H., Ademoğlu, E., Ünaltuna N.E., Kaya, A., Altay, S. (2017). TEKHARF 2017 Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., İstanbul.
5. Ritchie, S.A., Connell, J.M. (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17(4), 319-26.
6. Balkan, F. (2013). Metabolik sendrom. *Ankara Medical Journal*, 13(2), 85-90.
7. Evangelista, O., McLaughlin, M.A. (2009). Review of cardiovascular risk factors in women. *Gender Medicine*, 6(1), 17-36.
8. Ford, E.S., Giles, W.H., Dietz, W.H. (2003). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults; findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 356-9.
9. Ervin, R.B. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*, 13, 1-7.
10. Gu, D., Reynolds, K., Wu, X., Chen, J., Duan, X., Reynolds, R.F., et al. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*, 365, 1398-405.
11. Cheung, B.M., Ong, K.L., Man, Y.B., Wong, L.Y., Lau, C.P., Lam, K.S. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 according to different defining criteria. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8, 562-70.
12. Beltrán-Sánchez, H., Harhay, M.O., Harhay, M.M., McElligott, S. (2013). Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*, 62, 697-703.

13. Shin, D., Kongpakpaisarn, K., Bohra, C. (2018). Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol*, 259, 216–19.
14. Kozan, O., Oguz, A., Abacı, A., Erol, C., Ongen, Z., Temizhan, A., Celik, S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61, 548–53.
15. Oğuz, A., Altuntas, Y., Karsıdag K, Gulec, S., Temizhan, A., Akalın, A.A., Sur, H. (2010). The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews*, 11, 486.
16. Satman, İ., Dinççağ, N., Karşıdağ, T., Yılmaz, T., Alagöl, F., Ömer, S. et al. (2011). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) sonuçlarının özeti. http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf. (Erişim Tarihi: 26.07.2022).
17. Sengul, S., Akpolat, T., Erdem, Y., Derici, U., Arici, M., Sindel, S., Karatan, O., Turgan, C., Hasanoglu, E., Caglar, S., Erturk, S., Dis, T.S.H.R. (2016). Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of Hypertension*, 34, 1208-17.
18. Balcı, M.K. (2008). Metabolik sendrom, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 28, 102-6.
19. Patti, A.M., Al-Rasadi, K., Giglio, R.V., Nikolic, D., Mannina, C., Castellino, G. et al. (2018). Natural approaches in metabolic syndrome management. *Archives of Medical Science*, 14(2), 422-41.
20. Deedwania, P.C., Gupta, R. (2006). Management issues in the metabolic syndrome. *JAPI*, 54, 797-810.
21. Kurt, A.K., Zoba, C.A., Set, T., Ateş, E. (2018). Metabolik sendrom yönetimi: bir olgu sunumu. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 10(6), 34-6.
22. Soylu, D., Ceyhan Ö., Kartın P.T. (2019). Böbrek nakli sonrası metabolik sendrom risk faktörlerinin yönetiminde hemşirelik bakımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(1):60-5.
23. Kitiş, Y., Bilgili, N., Hisar, F., Ayaz, F. (2010). Yirmi yaş ve üzeri kadınlarda metabolik sendrom sıklığı ve bunu etkileyen faktörler. *Anadolu Kardiyol Derg.* 10: 111-9.
24. ICN. Delivering quality serving communities: nurses leading chronic care 2010. <https://www.thder.org.tr/uploads/files/icn-2010.pdf> (Erişim Tarihi: 15.06.2022).

25. Himmelfarb, C.R.D, Mehsah, Y.C. (2016). Expanding the role of nurses to improve hypertension care and control globally. *Annals of Global Health*, 82(2): 243-53.
26. Karakoç Kumsar, A., Çınar, S. (2015). Metabolik sendromlu kadınlarda hemşire danışmanlığının sağlıklı yaşam biçimi davranışı kazanmada etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 7(2), 90-101.
27. İğde, S. Metabolik sendromlu hastalara verilen eğitimin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına etkisi. Gaziantep Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep. (Danışman: Prof. Dr. Nimet Ovayolu, Doç. Dr. Özlem Ovayolu).
28. Swarup, S., Goyal, A., Grigorova, Y., Zeltser, R (2022). Metabolic Syndrome. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

16. Bölüm

Hemşirelik Sürecinin Roy Adaptasyon Modeline Göre Analizi¹

Nedime KÖŞGEROĞLU²
Dilek GÜMÜŞ³

1Bu makalede Öğretim Görevlisi Dilek GÜMÜŞ'ün, Prof. Dr. Nedime KÖŞGEROĞLU'nun danışmanlığında yazdığı "Total tiroidektomi sonrası hastaların düşük iyot diyeti sürecine uyumunda hemşirenin rolü" isimli doktora tezinden faydalanılmıştır.

2 Prof. Dr., Kıbrıs İlim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

3 Öğretim Görevlisi Dr., Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Bilecik, Türkiye

1. GİRİŞ

Roy Adaptasyon Modeli (RAM), sağlıklı ve hasta bireylere hemşirelik bakımını sağlamak için yararlı bir çerçeve oluşturur. Bu model kişiyi, iç ve dış çevre ile sürekli etkileşim içinde olan adaptif bir sistem olarak görür (Phillips & Harris, 2014, s. 264). Çevre, kişinin bütünlüğünü tehdit eden veya destekleyen çeşitli uyaranların kaynağıdır (Phillips & Harris, 2014, s. 264). Kişinin görevi, bu çevresel uyaranlar karşısında bütünlüğünü korumaktır. Roy, kişinin uyum düzeyini belirleyen bu uyaranları; fokal (odak), kontekstüel (etkileyen) ve rezidüel (olası) olarak sınıflandırır (Agustiyowati, Sitorus, Waluyo & Besral, 2018, s. 151). Fokal uyaranlar, kişinin en çok dikkatini çeken ve uyumunu kısa sürede zorlayan, iç ve dış uyaranlar olarak tanımlanır (Phillips & Harris, 2014, s. 264). Endokrin malignite (Diferansiye Tiroid Karsinoma-DTK) ve/veya cerrahi (total tiroidektomi) uygulanması birey için fokal uyaran olabilir. Kontekstüel uyaranlar, fokal uyaranın etkisini güçlendiren bir durumda var olan diğer tüm uyaranlardır (Tsai, 2003, s. 137). Total tiroidektomi geçiren bir hasta için düşük iyyot diyeti yapmak kontekstüel uyaran olabilir. Rezidüel uyaranlar, bir kişinin iç ve dış çevresinden kaynaklanan fokal uyaranı etkileyebilecek (kişisel deneyim, davranış ve inanca yönelik uyaranlar) ancak etkileri net olmayan çevresel faktörlerdir (Tsai, 2003, s. 137-138; Vicdan & Karabacak, 2014, s. 257). Total tiroidektomi cerrahisi geçiren bir hasta için hastalık tanısına ait bilgi düzeyi rezidüel uyaran olabilir. Bu üç uyaran birlikte hareket ederek, kişinin bir durum karşısında olumlu tepki verme yeteneği olan uyum düzeyini etkiler. Uyum düzeyi, bir kişinin baş etme mekanizmaları ve kontrol süreçleri tarafından değiştirilir (Phillips & Harris, 2014, s. 264). Roy, baş etme mekanizmalarını regülatör (düzenleyici) ve kognatör (bilişsel) alt sistem olarak sınıflandırır (Tsai, 2003, s. 138). Regülatör alt sistemin baş etme mekanizmaları nöral, kimyasal ve endokrin süreçler aracılığıyla gerçekleşirken, kognatör alt sistemin baş etme mekanizmaları ise öğrenme, yargılama ve duygu süreçleri aracılığı ile yanıt verir (Wills, 2014, s. 179). Regülatör ve kognatör alt sistemlerinin süreçlerinin doğrudan gözlemlenmesi mümkün olmasa da hemşirenin bu süreçlerin uyumunu değerlendirmesi için dört uyum alanına göre davranış analizi yapılır (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Bu uyum alanları; fizyolojik, benlik kavramı, karşılıklı bağlılık ve rol fonksiyonudur (Hannon-Engel, 2008, s. 129).

Roy Adaptasyon Modelinin Uyum Alanları

Fizyolojik uyum alanı; bir kişinin çevreden gelen uyaranlara fiziksel bir varlık olarak tepki verme biçimini ifade eder (Phillips & Harris, 2014, s. 265). Bu alanın; oksijenasyon, beslenme, eliminasyon, aktivite-dinlenme ve korunma olmak üzere beş fizyolojik ihtiyacı ve duyular, sıvı-elektrolit, nörolojik ve

endokrin fonksiyon olmak üzere dört karmaşık süreci vardır (Hanna & Roy, 2001, s. 10; Senesac & Roy, 2015, s. 157). Fizyolojik bütünlük bu alanın adaptif tepkisi (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Düşük iyot diyeti yapan hastanın fizyolojik gereksinimleri bu alan içinde değerlendirilir. Beslenme, ilaçların kullanımı, defekasyon, cilt bakımı vb. günlük yaşam aktivitelerinin sağlanması; ağrı, yorgunluk, konstipasyon, diyare, bulantı-kusma, sinirlilik, depresyon, uyku bozukluğu vb. semptomların kontrolüne yönelik yapılan hemşirelik girişimleri bu alanı güçlendirmektedir.

Benlik kavramı alanı; bireyin belirli bir zamanda kendisiyle ilgili inançlarından ve duygularından meydana gelir (Tsai, 2003, s. 138). Bu alan hem içsel algılardan hem de başkalarının algılarından oluşmakta olup, zamanla değişir ve kişinin eylemlerine rehberlik eder (Phillips & Harris, 2014, s. 265). Bu alan, fiziksel benlik ve kişisel benlik olmak üzere iki bileşeni içerir (Hanna & Roy, 2001, s. 10). Fiziksel benlik, kişinin duyu düzeyi ve beden imajını oluştururken kişisel benlik, ahlaki-etik-ruhsal değerleri, kişinin tutarlılığını ve ideallerini içerir (Hanna & Roy, 2001, s. 10). Ruhsal bütünlük bu alanın amacıdır (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Düşük iyot diyeti yapan hastanın olumlu benlik kavramına sahip olması bu alan içinde ele alınmaktadır. Hipotiroidi ve hiponatremi semptomlarıyla baş edebilmeyi sağlamak ve danışmanlık yapmak bu alanı güçlendirmeye yönelik hemşirelik girişimleri içerisinde yer almaktadır.

Karşılıklı bağlılık alanı; sevgi, saygı, değer verme ve alma ile sonuçlanan yakın ilişkilerden kaynaklanan baş etme mekanizmalarını ifade eder (Phillips & Harris, 2014, s. 265). Genel olarak, bu katkıda bulunan ve alıcı davranışlar, kişi, kişi için anlam taşıyan diğer kişi ve destek sistemi arasında meydana gelir (Phillips & Harris, 2014, s. 265). Karşılıklı bağlılık süreçleri, duygusal ve gelişimsel yeterliliği içerir (Senesac & Roy, 2015, s. 157). Düşük iyot diyeti yapan hastanın bağımlı ve bağımsız rollerini yerine getirebilmesi ve var olan destek sistemlerini kullanabilmesi bu alan içinde değerlendirilir. Yaşam biçiminin düzenlenmesine yönelik danışmanlık ve destek bu alanın güçlenmesini sağlamaktadır.

Rol fonksiyon alanı; kişinin toplumda gerçekleştirdiği birincil, ikincil ve üçüncül rolleri ifade eder (Hanna & Roy, 2001, s. 10; Phillips & Harris, 2014, s. 265). Rol, toplumun işleyen birimi olarak, bir pozisyonu işgal eden bir kişinin başka bir pozisyonu işgal eden bir kişiye karşı nasıl davrandığına ilişkin bir dizi beklenti olarak tanımlanır (Senesac & Roy, 2015, s. 157). Sosyal bütünlük, bu alanın amacıdır (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Düşük iyot diyeti yapan hastanın aile ve iş yaşamında sorunlar yaşaması bu alan içinde ele alınmaktadır. Sosyal rollerin yerine getirilebilmesine yardımcı olmak ve rehberlik etmek bu alanın güçlenmesini sağlayan hemşirelik girişimleri arasında yer almaktadır.

Roy Adaptasyon Modelinin Kavramları

RAM çevreyi, kişi ve grupların gelişimini ve davranışlarını kapsayan ve etkileyen tüm koşullar, durumlar ve etkiler olarak görür (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Sağlık, sadece hastalığın yokluğunu değil, bütün ve tam bir insan mevcudiyetinin ve oluşumunun bir durumu ve süreci olarak tanımlanır (Hannon-Engel, 2008, s. 129; Wills, 2014, s. 179). Aynı zamanda sağlık, bir bireyin çevresel uyaranlara ne kadar başarılı bir şekilde uyum sağladığının yansımasıdır (Phillips & Harris, 2014, s. 266). Hemşirelik, adaptif yetenekleri geliştiren, kişi ve çevre dönüşümünü artıran bir bilim ve uygulamalı disiplindir (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Bu nedenle hemşireliğin amacı, kişinin hayatta kalması, büyümesi, çoğalması ve ustalaşması için çevresel uyaranlara uyum sağlamasına yardımcı olmaktır (Phillips & Harris, 2014, s. 266). Hemşirelik, optimum sağlık ve esenliğe, mümkün olan en yüksek yaşam kalitesine ve onurlu ölüme katkıda bulunur (Hannon-Engel, 2008, s. 129). Total tiroidektomi sonrası düşük iyot diyeti yapan bireylerin fizyolojik, psikolojik ve sosyal olarak yaşadıkları problemlere bakıldığında RAM'ın kullanılmasının bu bireylerin bütünlük içerisinde değerlendirilebilmesi bakımından yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Roy Adaptasyon Modeli ile Hemşirelik Süreci

Hemşirelik süreci, bir kişiye veya gruplara kapsamlı, yetkin hemşirelik bakımı sağlanmasına rehberlik etmek için hedef odaklı problem çözme yaklaşımıdır (Phillips & Harris, 2014, s. 266). Roy hemşirelik sürecini doğrusal olmayan, birbirini etkileyen ve eş zamanlı altı adım ile karakterize eder (Hannon-Engel, 2008, s. 130-131):

- ✓ Davranışın değerlendirilmesi
- ✓ Uyaranların değerlendirilmesi
- ✓ Hemşirelik tanısı
- ✓ Hedef belirleme
- ✓ Girişim
- ✓ Değerlendirme

Hemşirelik sürecinin yukarıda yer alan evrelerinin her biri RAM içinde tartışılır. RAM, hemşirelik bakımı için bir kılavuz görevi görür. Hemşirelik teorisi, uygulayıcıya hemşirelik sürecinin önemli yönleri hakkında yol göstericidir (Phillips & Harris, 2014, s. 266).

✓ Davranışın değerlendirilmesi

Roy (2009) 'a göre davranış, uyarana verilen tepkidir ve uyaranların bireyler üzerindeki etkileri ve bireylerin uyaranlara karşı mücadele etmek için kullandıkları baş etme mekanizmalarının etkinliği bireylerin davranışlarında gözlemlenebilir (Isbir & Mete, 2010, s. 149). Bu aşama, veri toplama yoluyla

gerçekleştirilir. Hemşire bunu hastayla görüşerek, ölçerek ve gözlemleyerek yapar. Veriler toplandıktan sonra, hemşire hastanın mevcut uyum düzeyinin ne olduğuna karar vermelidir (Yodchai, Oumtanee, Matchim & Niyomathai, 2011, s. 267). Dört uyum alanında kendini gösteren davranışların araştırılması, hemşirenin mevcut uyum seviyesini anlamasını ve uyumunu teşvik edecek girişimleri planlamasını sağlar (Phillips & Harris, 2014, s. 267).

Fizyolojik alanda davranışın değerlendirilmesi

Oksijenasyon; hipotiroidiye bağlı solunum hızı ve kapasitesi azalır. Hiponatremiye bağlı cheyne-stokes solunumu görülür.

Beslenme; düşük iyot diyeti nedeniyle beden gereksinimlerinden az beslenme riski oluşabilir. Sevilen besinlerin tüketilememesi nedeniyle açlık hissi oluşur. Hipotiroidi nedeniyle metabolizma yavaşlar, ağız mukozasında kuruluk meydana gelir ve iştah azalır. Aslında metabolizmanın yavaşlaması sonucu kilo alımı olsa da yeterince kalorili besinlerin tüketilmemesi nedeniyle diyet süresince kilo kaybı görülebilir. İlaveten hiponatremiye bağlı olarak da iştahsızlık ve bulantı-kusma meydana gelebilir.

Aktivite ve dinlenme; düşük enerji düzeyi, solunum kapasitesinde azalma, mental durum değişiklikleri (letarji), halsizlik, yorgunluk, kaslarda zayıflık, kas ve eklem ağrıları görülür.

Eliminasyon; hipotiroidiye bağlı bağırsak peristaltizmi ve renal out-put azalırken, hiponatremiye bağlı bağırsak peristaltizmi artar.

Korunma; hipotiroidi nedeniyle serebral perfüzyonun azalmasına bağlı konsantrasyon bozukluğu ve hafıza zayıflığı görülürken hiponatremi nedeniyle mental durum değişiklikleri, derin tendon reflekslerinde azalma meydana gelir. Böylelikle hastanın çevre ile uyumu bozulur.

Sıvı-elektrolit dengesi; diyetle iyotlu tuz kısıtlamasının olması nedeniyle yetersiz sodyum alımına bağlı hiponatremi görülebilir. Hiponatremi dehidratasyona sebep olur.

Nörolojik fonksiyonlar; hipotiroidizm nedeniyle zihinsel süreçlerde yavaşlama (unutkanlık, letarji, apati, uyku hali) meydana gelir. İlaveten depresyon görülür ve anksiyete artar.

Endokrin fonksiyonlar; tiroid ilacının diyet döneminin başında bırakılması ile hastalarda hipotiroidi gözlenir. Diyetin son haftası hipotiroidiye ait belirtiler belirginleşir.

Duyular; hipotiroidiye bağlı işitme azalabilir. Soğuğa karşı toleransın azalması ile üşüme ve titreme görülür.

Benlik kavramı alanında davranışın değerlendirilmesi

Fiziksel benlik; kilo değişimi (kilo artışı ya da azalması), ciltte kuruma ve döküntü, saç ve tırnaklarda kırılma, el, yüz ve göz kapaklarında şişlik meydana gelebilir.

Kişisel benlik; hipotiroidiye bağlı depresyon, unutkanlık ve kişilik değişiklikleri gibi durumların yaşanması söz konusu olabilir.

Rol fonksiyon alanında davranışın değerlendirilmesi

Primer rol; fiziksel ve mental fonksiyonlarda azalma nedeniyle hastanın sosyal hayatta rolü değişime uğrar ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede zorluk yaşar.

Sekonder rol; diyetin son haftası halsizlik, yorgunluk ve ağrı nedeniyle bebeği olan hastaların bakımda zorlanması ve işte çalışanların rapor almak istemesi gibi durumlar yaşanmaktadır.

Karşılıklı bağlılık alanında davranışın değerlendirilmesi

Mental ve fiziksel fonksiyonlarda azalma ile beraber aile içi desteğe daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle düşük iyot diyetinin sürdürülmesinde çalışan hastalar için iş arkadaşları ve yakın çevresinin bu konuda yardım etmesi gerekir.

✓ Uyarıların değerlendirilmesi

Uyarı, adaptif sistemde bir tepkiye neden olan iç ve dış ortamdaki herhangi bir değişiktir (Yodchai vd., 2011, s. 268). Çevreden kaynaklanan uyarılar, fokal, kontekstüel veya rezidüel olarak sınıflandırılır (Senesac & Roy, 2015, s. 160). Bu değerlendirme düzeyinde, hemşire öznel ve nesnel davranışları analiz eder ve belirli bir davranış dizisinin olası nedenlerini daha derinlemesine araştırır (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Hemşireler öncelikle davranışsal tepkileri etkiledikleri için fokal uyarılara odaklanırlar. Fokal uyarıları değiştirmek mümkün değilse, kontekstüel uyarıların etkilerini artırmak, azaltmak veya ortadan kaldırmak için uygun girişimler planlanır (Isbir & Mete, 2010, s. 150).

Fokal uyarılar; DTK tanısı ve/veya total tiroidektomidir.

Kontekstüel uyarılar; düşük iyot diyeti, yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, ailede tiroid ile ilgili hastalık varlığı, kronik hastalık durumu, destek sistemleridir.

Rezidüel uyarılar; DTK ve/veya total tiroidektomiye ilişkin bilgi düzeyidir. Fokal uyarıyı etkileyen, tam olarak belirlenmemiş çevresel uyarılar olup; tanımlandığında fokal ya da kontekstüel uyarı olabilir.

✓ Hemşirelik tanısı

Bir hemşirenin eğitimi ve deneyimi, hastanın sağlık hizmetleri ve adaptif ihtiyaçları hakkında uzman bir karar vermesini sağlar (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Bu hüküm, uyum ile ilgili gerçek veya potansiyel bir sorunu gösteren tanı olarak ifade edilir (Phillips & Harris, 2014, s. 268). RAM'a göre hemşirelik tanısı, insan adaptif sisteminin uyum durumunu aktaran ifadelerle sonuçlanan bir

yargı sürecidir (Yodchai vd., 2011, s. 268). Hemşirelik tanıları, en güçlü uyarının neden olduğu davranışları ifade eder (Isbir & Mete, 2010, s. 152). Bu tanımlar, etkili hemşirelik girişimleri yoluyla hemşirelik süreci boyunca hasta merkezli sonuçlara yönelik rehberlik sağlar ve klinik kararlarda öneme sahiptir (Romeiro vd., 2020, s. 2). North American Nursing Diagnosis Association (NANDA-I) sistemine göre hemşirelik tanısı, birey, aile, grup ya da toplum tarafından sağlık koşullarına/yaşam süreçlerine verilen insani bir tepki ya da söz konusu tepki için gösterilen hassasiyete ilişkin klinik bir değerlendirmedir (Murphy vd., 2018, s. 264). NANDA-I, mevcut tüm hemşirelik sınıflandırmaları arasında daha geniş kanıta dayalı araştırma imkanı sağlar ve hemşirelik tanı sınıflandırması için en güçlü kriterlere sahip olarak kabul edilir (Romeiro vd., 2020, s. 2). RAM'ın uyum alanlarına göre olası NANDA-I hemşirelik tanıları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. RAM'ın Uyum Alanlarına İlişkin Olası NANDA-I Hemşirelik Tanıları.

Fizyolojik alan
✓ Beslenmede dengesizlik; beden gereksinimlerinden az beslenme
✓ Aktivite intoleransı
✓ Bağırsak boşalımında değişim; konstipasyon
✓ Bilgi eksikliği
Benlik kavramı alanı
✓ Beden imgesinde bozulma
✓ Cilt bütünlüğünde bozulma
✓ Düşünce sürecinde değişiklik
Rol fonksiyon alanı
✓ Üstlendiği rolleri yerine getirmede yetersizlik
Karşılıklı bağlılık alanı
✓ Tanımlanan rejime uymada güçlük/Uyumsuzluk

Kaynak: Ackley vd., 2019

✓ **Hedef belirleme**

Hedef belirleme, adaptif davranışları desteklemeye odaklanır (Yodchai vd., 2011, s. 269). Hemşire ve hasta birlikte hemşirelik bakımının istenen davranışsal sonuçları hakkındaki net ifadeler üzerinde anlaşılır (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Sonuç ifadesi, tek bir adaptif davranış yansıtmalı, gerçekçi ve ölçülebilir olmalıdır (Yodchai vd., 2011, s. 269). Hedef ifadesi, değiştirilmesi gereken davranış, beklenen değişikliği ve davranıştaki değişikliğin gerçekleşmesi gereken zaman çerçevesini içermelidir (Phillips & Harris, 2014, s. 268).

✓ **Girişim**

Girişim, hedeflere nasıl varıldığına odaklanır (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Hemşirelik girişimi, profesyonel hemşire tarafından yapılan ve hasta tarafından adaptif davranışını destekleyeceğine inandığı bir eylemdir (Yodchai vd., 2011, s. 269). Hemşirelik girişimleri sağlam bir bilgi tabanından kaynaklanırlar ve mümkün olduğunda fokal uyarıyı hedef alırlar (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Girişim, uyarıyı değiştirerek veya adaptif süreçleri güçlendirerek uyumu sağlamayı amaçlayan hemşirelik yaklaşımıdır (Yodchai vd., 2011, s. 269).

✓ **Değerlendirme**

RAM’da değerlendirme, “Kişi uyuma doğru ilerledi mi?” sorusuna cevap verir (Yodchai vd., 2011, s. 269). Değerlendirme, hedef doğrultusunda belirtilen davranış değişikliklerinin hasta tarafından başarıyla başarılmadığını belirlemek için analiz ve muhakeme yapılmasını gerektirir (Phillips & Harris, 2014, s. 268). Bu aşamada hemşire, uygulanan girişimlerin etkinliğini değerlendirir ve karşılıklı olarak mutabık kalınan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığını belirler (Yodchai vd., 2011, s. 269).

Tablo 2. RAM'a Göre Hemşirelik Süreci

Fizyolojik Alan			
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Diyet nedeniyle sevilen besinlerin yeterince tüketilememesi, Bulantı-kusma ve diyare görülmesi	Fokal Uyaran Düşük iyot diyeti, Hiponatremi Kontekstüel Uyaran Bulantı-kusma ve diyare	Beden gereksinimlerinden az beslenme	Bulantı-kusma ve diyare gibi semptomların kontrol altına alınması, Sevdiği besinlerin iyot içeriği hakkında konuşulması, Uygun olan kilonun sürdürülmesi
Girişimler			Değerlendirme
Diyet döneminin başında ve sonunda hastaların boy ve kiloları kaydedilir. Düşük iyot diyetine ilişkin iyotlu ve iyotsuz besinler hakkında bilgi verilir. Hastanın sevdiği besinler öğrenilir, iyot içerikleri birlikte tartışılır. Hiponatremiye ait semptomların önlenmesi için iyotsuz tuz kullanılması önerilir. Hastaya ara öğün yapmasının önemi anlatılır. Yemek yerken semifowler ya da fowler pozisyonunda olması gerektiği anlatılır. Bulantılar sabah oluyorsa yataktan kalkmadan önce tuzlu kraker ve leblebi yenilmesi gerektiği söylenir. Bulantı-kusması olan hastanın yemek yerken ortamı havalandırması ve hoş olmayan kokuları önlemesi konusunda bilgi verilir. Evde gelişebilecek bulantının önlenmesi için, yorgunluk ve halsizlik hissedilmediğinde yürüyüş ve egzersiz yapılması söylenir. Yiyeceklerin hızlı yenmemesi, iyice çiğnenmesi ve yemeğin sakın bir ortamda yenilmesi önerilir. Bulantı hissini artırabileceğinden yağlı, ağır kokulu, aşırı baharatlı ve tatlı yiyeceklerden kaçınılması gerektiği açıklanır. Yoğun bulantı olduğunda sevilen yiyeceklerle karşı tiksindenin önlenmesi için bu yiyeceklerden tüketilmemesi önerilir. Yemek yedikten sonra hemen yatılmaması, semifowler pozisyonunda bir süre kalınması söylenir. Yemekle birlikte sıvı tüketiminin azaltılması söylenir. Sıcak yiyeceklerin kokusu bulantı hissini arttırabileceğinden soğuk yiyecekler önerilir. Kusma refleksi geldiğinde derin nefes alınıp verilmesi önerilir.			Hasta vücut ölçüleri için uygun kilosunu sürdürebildi.

Diyare nedeniyle dışkılamanın renginin, miktarının, sıklığının, kıvamının ve kanama durumunun takip edilmesi gerektiği anlatılır. Diyare olan hastanın lifli gıdalardan ve özellikle de iyot içeren süt ve süt ürünlerinden uzak durulması söylenir. Beyaz ekmek, haşlanmış patates, muz, pilav, makarna, derisi soyulmuş tavuk ve hindi eti gibi düşük lif içeriği olan gıdaların diyare geçinceye kadar tercih edilmesi söylenir. Mercimek, fasulye, nohut ve lahana gibi gaz yapıcı yiyeceklerden uzak durulması gerektiği söylenir. Sıvı alımını arttırmasının önemi anlatılır. Taze sebze ve meyvelerin kabuklarının soyularak tüketilmesi gerektiği anlatılır.			
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Diyet sırasında enerji ve besin alımının azalması, Halsizliğin, yorgunluğun, kas ve eklem ağrılarının olması, Baş ağrısı ve baş dönmesinin görülmesi	Fokal Uyaran Hipotiroidi, Hiponatremi Kontekstüel Uyaran Halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları, Baş ağrısı ve baş dönmesi Rezidüel Uyaran Günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmek için enerji ve isteğin olmaması	Aktivite intoleransı	Hastanın istenen aktivitelere katılmasına yardımcı olunması ve günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi
Girişimler			Değerlendirme
Hipotiroidi ve hiponatremiye ilişkin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek semptomlar anlatılır. Aktivite durumunu olumsuz olarak etkileyecek semptomların varlığı öğrenilir. Hiponatremiye ait semptomların ortaya çıkmasını engellemek ya da var olan semptomların şiddetini azaltmak için iyotsuz tuz kullanımının önemi anlatılır. Günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme durumu değerlendirilir. Hastanın aktivite ve dinlenme zamanları hakkında konuşulur. Aktivite ve dinlenme arasındaki dengenin önemi anlatılır. Ev içindeki işlerin dinlenerek yapılması ve özellikle de çalışan hastalar diyetin son haftası izin alması önerilir. Rahat, sakin, parlak ışık ve gürültüden uzak bir ortamda dinlenilmesi söylenir. Gün içinde planlanan aktivitelerin enerji düzeyinin yüksek olduğu zamanlarda yapılması önerilir.			Hasta günlük yaşam aktivitelerini tek başına yerine getirebildi.

Ağrının özelliği (yeri, süresi, şiddeti, yayılımı, ağrıyı başlatan ve rahatlatan faktörler) değerlendirilir. Ağrı ile ilgili non-farmakolojik yöntemler (masaj uygulama, sohbet etme, müzik dinleme, dikkati başka yöne çekme vb.) hakkında konuşulur. Analjezik olarak kullanılan ilaçlar öğrenilir. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili bilgi verilir. Ağrı olduğunda sık aralıklarla pozisyonun değiştirilmesi söylenir. Ağrıyan bölgeye günde birkaç kez 5–10 dakika sıcak uygulama yapılması önerilir. Diyet yapılırken iyot içeriğini bilmediği besinler için hastanın telefonla araması konusunda desteklenir. Evdeki destek sistemleri öğrenilir. Eğitim sırasında aile bireylerinden olan kişilerinde hastaya diyet sürecinde yardım etmesi konusunda bilgi verilir.			
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Defekasyon yapılırken zorlanması ve batında distansiyon olması	Fokal Uyaran Düşük iyot diyeti, Hipotiroidi Kontekstüel Uyaran İmmobilite, Gastrointestinal motilitenin ve peristaltik hareketlerin azalması	Konstipasyon	Normal bağırsak fonksiyonlarının sürdürülmesi
Girişimler			Değerlendirme
Hastanın defekasyon alışkanlığı değerlendirilir. Diyette hem iyotsuz hem de lif içeren besinler anlatılır. Hastanın az ve sık yemesi gerektiği söylenerek, 3 ana ve 3 ara öğün yapılmasının önemi anlatılır. Günlük hidrasyon için en az 8-10 bardak su içilmesi önerilir. Kahvaltıdan yarım saat önce ılık su içilmesi söylenir. Her gün aynı saatte bağırsak alışkanlığının kazanılması için tualete gidilmesi önerilir. Defekasyon ihtiyacı geldiğinde ertelenmemesi gerektiğinin önemi anlatılır. Aktivite durumu değerlendirilerek sınırları dahilinde egzersiz yapılması tavsiye edilir.			Hasta ağrı ve distansiyon olmadan defekasyonu sağlayabildi.
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Yapılacak olan diyetin öneminin,	Fokal Uyaran Düşük iyot diyeti,	Bilgi eksikliği	Bilgi eksikliğinin giderilmesi

tiroid hormonunun bırakılmasına ilişkin hipotiroidiye ait semptomların bilinmemesi, Tuz alımının kısıtlanmasına ilişkin hiponatremiye ait semptomların bilinmemesi, Hasta tarafından diyet dönemiyle ilgili soruların sorulması	Hipotiroidi, Hiponatremi Kontekstüel Uyarın Diyet dönemine ilişkin yeterli ve gerekli bilgiye ihtiyaç duyulması		
---	--	--	--

Girişimler	Değerlendirme
Hastaya düşük iyot diyeti döneminde yapılması gerekenler ile ilgili eğitim düzenlenir. Tiroid ilacının kesilmesiyle birlikte hipotiroidiye ait semptomların ortaya çıkabileceği ve bu semptomların neler olduğu açıklanır. Tuzun kısıtlanmasına bağlı hiponatremiye ait semptomların ortaya çıkabileceği ve bu semptomların neler olduğu anlatılır. Hastaya eğitim materyali verilir. Hastaların gereksinimleri doğrultusunda hemşirelik girişimleri anlatılır. Hasta gereksinimleri doğrultusunda telefonla araması için teşvik edilir. Üç haftalık diyet süresince 2 defa hasta ile telefonla iletişime geçilerek ve hastanın bilgileri pekiştirilerek, ihtiyaçlar doğrultusunda hemşirelik girişimleri anlatılır.	Yapılan eğitim doğrultusunda hastalar tarafından olumlu geri bildirim verildi.

Benlik Kavramı Alanı

Davranışın Değerlendirilmesi	Uyarıların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Fiziksel, mental ve seksüel fonksiyonlarda azalmadan rahatsızlık duyulması	Fokal Uyarın Hipotiroidi Hiponatremi Kontekstüel Uyarın Fiziksel değişiklikler Mental değişiklikler Seksüel değişiklikler	Beden imgesinde bozulma	Bedendeki değişikliklerle ilgili duyguların ifade edilmesi, Bedendeki değişikliklere uyum gösterilmesi
Girişimler			Değerlendirme
Hasta ile güvenli ve destekleyici bir iletişim kurulur. Hastanın beden imajı değişiklikleri ile ilgili duygu, düşünce ve korkularını ifade etmesi sağlanır. Beden imajı değişikliklerinin geçici olduğu anlatılır. Hastanın geçmişte kullandığı baş etme mekanizmalarının tanımlanmasına yardımcı olunur.			Hasta bedenindeki değişikliklere uyum sağladığını gösterebildi.
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyarıların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme

Ciltte kuruluk, saç ve tırnaklarda kırılma, el, yüz ve göz kapaklarında şişlik olduğunun ifade edilmesi	Fokal Uyarın Hipotiroidi Kontekstüel Uyarın Metabolizma hızının azalması, İnterstisyel dokulara sıvı infiltrasyonu, ödem, Ciltte elastikiyet kaybı	Cilt bütünlüğünde bozulma	Cilt bütünlüğünde bozulmaya neden olan faktörlerin ve koruyucu önlemlerin açıklanması
Girişimler			Değerlendirme
Cilt kuruluğu, ciltte kızarıklık, eritem, ödem, tırnak kırılması ve saç dökülmesi gibi durumlar değerlendirilir. Hipotiroidiye bağlı ciltte görülebilecek sorunlar anlatılır. Alkol içermeyen, yumuşatıcı cilt bakım ürünleri kullanılarak uygun cilt bakımı yapılması söylenir. Cilt kuruluğu için ılık veya serin su ile sık ve kısa süren duşların yapılması gerektiği söylenir. Bol ve pamuklu kıyafetlerin giyilmesi gerektiği anlatılır. Günlük en az 8-10 bardak su alınması önerilir. Tırnakları korumak için ev işleri yapılırken eldiven kullanılması gerektiği söylenir. Saç yıkanırken fazla şampuan kullanılmaması ve saçın iyice durulanması, besleyici ve yumuşatıcı şampuan kullanılması gerektiği anlatılır. Saçın aşırı taranmaması ve fırçalanmaması gerektiği söylenir. Saç kurutma makinesinin yüksek ayarda kullanılmaması önerilir. Ödem takibi konusunda bilgilendirme yapılır. Günlük kilo takibi yapılması söylenir.			Hastalar tarafından cilt bütünlüğünün sürdürülmesine yönelik olumlu geri bildirim verildi.
Davranışın Değerlendirilmesi	Uyarınların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Metabolizmada yavaşlama, depresyon, unutkanlık gibi durumların ifade edilmesi	Fokal Uyarın Hipotiroidi Hiponatremi Kontekstüel Uyarın Metabolizmanın yavaşlaması, Serebral perfüzyonun azalması, Ruhsal değişiklikler	Düşünce sürecinde değişiklik	Düşünce sürecinin iyileşmesine yardımcı olunması, Hastanın sosyal etkileşimlerde artma göstermesi
Girişimler			Değerlendirme
Hastanın yere, zamana ve kişilere oryantasyonu değerlendirilir. Halsizlik, yorgunluk, letarji, baş ağrısı ve kaslarda sertlik gibi semptomların varlığı değerlendirilir. Konuşmada yavaşlama, konuşmanın anlaşılabilmesi, apati, hafıza kaybı, kavramada azalma gibi semptomların varlığı değerlendirilir. Hastaya öncelikli aktiviteleri planlaması konusunda yardımcı olunur.			Hastanın düşünce sürecindeki değişikliklere uyumu sağlanabildi.

Yapılacaklar konusunda notlar tutulması önerilir. Süreç içerisinde yakın çevre ve arkadaşlarla iletişimin sürekli sağlanması gerekliliği anlatılır. İçinde bulunduğu durumun geçici olduğu açıklanır.	
---	--

Rol Fonksiyon Alanı

Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Metabolizmanın yavaşladığının ve ağrının hissedilmesi, Yeterince uyuduğu halde yorgun ve halsiz hissedilmesi, Gece uykusu ihtiyacının karşılanmasına rağmen gün içerisinde uykunun gelmesi	Fokal Uyaran Hipotiroidi Hiponatremi Kontekstüel Uyaran Halsizlik ve yorgunluk, Kas ve eklem ağrıları, Uyku eğiliminde artma	Üstlendiği rolleri yerine getirmede yetersizlik	Hastanın rollerini yerine getirmesine yardımcı olunması ve mevcut durumuna uyumunun sağlanması
Girişimler			Değerlendirme
Hastanın primer, sekonder ve tersiyer rolleri tanımlanır. Destek sistemleri (eş, anne, baba, arkadaşlar) değerlendirilir. Semptomların artması ve semptomlar kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeye geldiğinde çalışan hastaların istirahat alması önerilir. Aktivitelerin 2 dk. iş/3 dk. dinlenme şeklinde bir oran kullanılarak yapılması gerektiği söylenir. Hasta ile yapılan ilk görüşmede destek vermeleri için aile bireylerinin de eğitime katılımı sağlanır. Hasta ile yapılan 2. ve 3. görüşmeler esnasında günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek durumlar öğrenilir. Hasta içinde bulunduğu durumu işveren ve aile bireyleriyle konuşabilmesi için teşvik edilir. Hasta duygu ve düşüncelerini paylaşması için desteklenir. Ertelenebilir roller belirlenir. Annelik ve eş olma ile ilgili yaşanan ve diyet süreciyle başlayan sıkıntıların ifade edilmesi için hasta cesaretlendirilir. Aile üyelerini ev işlerine ortak yapması gerektiği hastaya anlatılır. Hastanın uyku alışkanlığı ve uyku gereksinimi belirlenir. Hastanın uykusunu etkileyen durumlar tanımlanır. Hastanın gündüzleri uyumaması için aktivitelerini kısıtlaması, öncelikli işlerini yapması ve dinlenmek için kendine zaman ayırması gerektiği anlatılır. Özellikle gece uyumadan önce kafein alınmaması, çok aç ya da aşırı tok olunmaması, odanın ısı, ışık, ses yönünden uykuyu destekleyecek biçimde olması söylenir. Mümkün olduğunca aynı saatte yatmaya ve kalkmaya özen gösterilmesi ve uyku gelmeden yatağa girmekten kaçınılması gerektiği anlatılır.			Hastanın rol değişiklikleriyle ilgili uyumlu düzenlemeler yapılmaya çalışıldı.

Karşılıklı Bağlılık Alanı

Davranışın Değerlendirilmesi	Uyaranların Değerlendirilmesi	Hemşirelik Tanısı	Hedef Belirleme
Rejime uyma gücünün sözel olarak ifade edilmesi, Rejime uymama durumunu gösteren davranışların sergilenmesi, Tedavi hakkında kafa karışıklığının sözel olarak ifade edilmesi	Fokal Uyarın Hipotiroidi Hiponatremi Kontekstüel Uyarın Depresyon, Sinirlilik, Konsantrasyon gücünün, Unutkanlık	Tanımlanan rejime uymada güçlük/ Uyumsuzluk	Hastanın sağlık durumundaki değişikliklerin ve bu değişikliklerin yaşam biçimine olan etkilerinin farkında olması
Girişimler			Değerlendirme
Açık uçlu sorular sorularak hastanın sağlık deneyimleri hakkında konuşması sağlanır. Doğrudan sorularla da endişelerin ifade edilmesi sağlanır. Hastanın mevcut problemleri nasıl algıladığı, tedaviden neler beklediği tespit edilir. Belirlenen tedavinin olası etkileri, diyetin uygulanabilirliği ve uygunluğu değerlendirilir. Belirlenen kararlara bağlı kalmanın yararları ve zararları hasta ile tartışılır. Hasta sağlık durumundaki algıladığı değişiklikleri, duygu ve düşüncelerini ifade etmesi için cesaretlendirilir. Mevcut durumun algılanması gerçek duygularla baş etmeyi kolaylaştırır. Hastanın hedef oluşturmaları ve problemlerini çözümlemesi için destek verilir. Hastanın yardım alabileceği kimseler tanımlanır. Telefonla yapılan görüşmelerde hastanın belirlenen hedeflere ulaşmış olduğu birlikte değerlendirilir. Hastanın kullanabileceği çeşitli baş etme yöntemlerini tanımlamasına rehberlik edilir. Hastanın hemşireden gerektiğinde yardım ve destek alması için cesaretlendirilir.			Tanımlanan rejime katılım hasta tarafından aktif olarak sağlanabildi.

2. SONUÇ

Total tiroidektomi sonrası düşük iyot diyeti sürecinde olan hastaların fizyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan yaşadıkları sorunlar dikkate alındığında bu diyet döneminde RAM'ın kullanılmasının hastaların bütüncül yaklaşımla ele alınabilmesi açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ackley, B. J., Ladwig, G. B., Makic, M. B., Martinez-Kratz, M., & Zanotti, M. (2019). *Nursing diagnosis handbook e-book: an evidence-based guide to planning care*. Elsevier Health Sciences.
2. Agustiyowati, T. H. R., Sitorus, R., Waluyo, A., & Besral, B. (2018). The Effectiveness of Roy's adaptation model for patients with chronic kidney disease undergoing pre-dialysis in Indonesia. *Jurnal Ners, The Effectiveness of Roy's adaptation model for patients with chronic kidney disease undergoing pre-dialysis in Indonesia*, 13(2), 150-155.
3. Hannon-Engel, S. L. (2008). Knowledge Development: The Roy Adaptation Model and Bulimia Nervosa. *Nursing Science Quarterly*, 21(2), 126–132. doi:10.1177/0894318408315015
4. Isbir, G. G., & Mete, S. (2010). Nursing care of nausea and vomiting in pregnancy: Roy adaptation model. *Nursing Science Quarterly*, 23(2), 148-155.
5. Murphy, S., Mc Mullin, R., Brennan, S., & Meehan, T. C. (2018). Exploring implementation of the careful nursing philosophy and professional practice model© in hospital-based practice. *Journal of nursing management*, 26(3), 263-273.
6. Phillips, K. D., & Harris, R. 5th (2014). Roy's adaptation model in nursing practice. *Nursing theory utilization and application*, 263-84.
7. Romeiro, J., Caldeira, S., Herdman, T. H., Lopes, C. T., & Vieira, M. (2020). Nursing diagnoses: what about NANDA-I syndromes?. *International Nursing Review*, 67(4), 562-567.
8. Senesac, P., & Roy, S. C. 4th (2015). Sister Callista Roy's adaptation model, *Nursing theories & Nursing practice*, 153-164.
9. Tsai, P.-F. (2003). A Middle-Range Theory of Caregiver Stress. *Nursing Science Quarterly*, 16(2), 137–145. doi:10.1177/0894318403251789
10. Wills, E. M. 4th (2014). Sister Callista Roy: The Roy adaptation model, *Theoretical basis for nursing*, 177-182.
11. Vicdan, A. K., & Karabacak, B. G. (2014). Hemşirelik Modellerinden: Roy Adaptasyon Modeli. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (4), 255-259.
12. Yodchai, K., Oumtanee, A., Matchim, Y., & Niyomathai, N. (2011). Application of Roy's Adaptation Model in nursing care for patients with end stage renal disease requiring hemodialysis. *Chula Med J*, 55, 261-71.

17. Bölüm

Meme Kanseri Hastalarda Depresyon Ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Gülşen AYDEMİR¹

Dilek GÜNEŞ²

1 Uzm Hemşire, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye.
glencetinkaya@gmail.com

2 Dr. Öğretim Üyesi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye. dgunes@firat.edu.tr

1. Meme Kanseri

Günümüzde meme kanseri kadınların yaşamını tehdit eden en önemli hastalıklardan biri olup, memenin duktal ya da lobüler epitelden köken alan malign tümörlerdir. Akciğer, karaciğer, kemik, beyin gibi bedenin uzak bölgelerine de metastaz yapabilmekte, çoğunlukla koltuk altı lenf nodüllerine yayılım yapmaktadır. Meme kanserine hormonal, psikolojik, çevresel ya da biyokimyasal etkenlerin neden olabileceği düşünülmektedir (1).

1.1. Meme Kanseri Evreleri

Meme kanserli hastalarda tedaviye yön vermek için, tümörün yerel, bölgesel ve uzak yayılım durumuna göre evreleme yapılmaktadır. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından hazırlanan ve en son 2003 yılında güncellenen “TNM Sınıflama Sistemi” tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta; ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda “Moleküler Sınıflama” da yol gösterici olmaktadır. TNM sınıflamasında primer tümör buyutunu (T); bölgesel lenf nodülünü (N); uzak metastazı ise (M) ile ifade edilmektedir (1,2).

Meme kanseri evrelemesinde kullanılan TNM sistemi:

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

T1: Tümör 2 cm ya da 2 cm'den küçük

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5 cm'den büyük

T4: Göğüs duvarına yayılım, ödem (peau d'orange dahil), ciltte ülserasyon, inflamatuvar meme kanseri

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodüllerinde metastaz yok

N1:İpsilateral lenf nodüllerine metastaz; meme içi, infraklaviküler ve “Rotter” nodları dahil.

N2: Bir diğerine ya da diğer yapılara fiks, ipsilateral aksiller lenf nodüllerine metastaz

N3: İpsilateral mamma interna lenf nodüllerine metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var (ipsilateral supraklaviküler, servikal ya da kontralateral mamma interna lenf nodlarına yayılım da dahil)

Meme Kanserinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Comission on Cancer-AJCC) Evreleme Sistemi:

Evreler	Tümör Boyutu	Nodül Durumu	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N1-N2	M0
	T (herhangi bir)	N (herhangi bir)	M0
Evre 4	T (herhangi bir)	N (herhangi bir)	M1

(1).

Moleküler sınıflamada ise Luminal A, Luminal B, Triple Negatif ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER-2) overekspresiyonu olarak 4 ana grup tanımlanmıştır. Bu sınıflamada hastaların uygulanan tedavilerinin, histolojik yapılarının ve klinik evrelerinin aynı olmasına rağmen prognozlarının farklı olabileceği görülmüştür. Hastaların gen ekspresyon profillerine göre farklı klinik ve patolojik özellik gösterirler. Yaşam süreleri açısından da farklıdırlar (1,2).

1.2. Meme Kanseri Belirtileri

Meme kanseri, ilk aşamada genellikle belirti göstermemektedir. Belirtiler kanserli dokunun oluşup ilerlemesiyle ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. Meme kanserinin belirtileri arasında en yaygın olanı memedeki kitlenin sert, düzensiz ve ağrısız sınırlar içerisinde olmasıdır. Diğer belirtileri ise;

- Meme ya da koltuk altında içe çökme, şişlik
- Meme başı akıntısı

- Meme derisinin tahrişi, ülserasyonu, portakal kabuğu görünümü, renginin değişmesi
- Meme başının içe doğru çekilmesi
- Memede ağrı
- Memede inflamasyon belirtilerinin gözlemlenmesidir (1,3).

1.3. Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etiyolojisi tam olarak bilinmese de bazı risk faktörlerinin olduğu bilinmektedir (4).

- Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla meme kanseri görülme sıklığı daha fazladır.
- Yaş: Artan yaş önemli risk faktörlerindendir.
- Aile öyküsü veya genetik yatkınlık: Aile öyküsünde meme kanserinin olması riski arttırmaktadır. Kalıtsal yatkınlık kısmen meme kanseri ile ilgili BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonuna bağlıdır.
- Menarj, doğum yaşı, laktasyon ve menopoz: Erken menarj, geç menapoz, ilk gebeliğin geç yaşta olması gibi üreme faktörleri riski arttırmaktadır.
- Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı: Uzun süreli hormon tedavisi meme kanseri için risk oluşturmaktadır.
- Obezite: Kanser riskini arttırmaktadır.
- Metabolik sendrom ve insülin direnci: Kanser riskini arttırmaktadır.
- Radyasyona maruz kalma: Kanser riskini arttırmaktadır.
- Yaşam tarzı: Alkol ve sigara kullanımı kanser riskini arttırmaktadır (5,6).

1.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) 2020 yılı verilerine göre dünyada her 5 kişiden 1'inin kansere yakalandığını ve 8 erkekten 1'inin, 11 kadından 1'inin ise kanserden öldüğünü bildirmektedir. Dünya genelinde kadınlarda kolorektal, akciğer, servikal ve tiroid kanserleri de yaygın olmasına rağmen teşhis edilen her 4 kanserden 1'ini meme kanseri temsil etmektedir (7).

Ülkemizde kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş en sık görülen 10 kanser arasında meme kanseri ortalama 100.000 kişide 47,7 kişi ile ilk sıradadır. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanseri yüzde 25,5'lik oranla en çok görülen kanser türü olarak belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı 2017 verilerine göre meme kanserinde tanı alma ortalama yaşı 53'tür (8).

1.5. Meme Kanserinde Erken Tanı

Meme kanseri erken evrede diğer kanser çeşitlerinden farklı olarak ilerleyen evrelere kadar herhangi bir belirti göstermeyebilir. Erken evrede tanı konulması tedavideki başarıyı ve sağ kalımı arttırmaktadır. Erken tanıda uygulanabilen temel yöntemlerden biri kendi kendine yapılan meme muayenesi, diğeri memede ele gelen kitle varlığı ve son yöntem 40-69 yaş aralığındaki kadınların mamografi tetkiklerini yaptırmalarıdır (9).

Kendi kendine meme muayenesi (KKMM): Kadının her ay düzenli olarak memesinin muayenesini yapması, kendi meme yapısındaki farklılıkları ve değişiklikleri en kısa sürede fark etmesini sağlayan bir yöntemdir (10). Kolaylıkla herkes tarafından uygulanabilir olması, mahremiyetin korunması, ekonomik ve zararsız oluşu bu yöntemi yararlı kılmaktadır. Bu muayene sayesinde memedeki kitlelerin %90 oranında kadınların kendisi tarafından fark edilmiş olup ve bu kitlelerin %20-25'inin malign olduğu düşünülmektedir (11,12).

Klinik meme muayenesi (KMM): Kadınlarda yılda bir uzman tarafından yapılan fizik muayene içinde yer alan, mamogramda görülemeyen kanserin tespitinde kullanılan bir tarama yöntemidir. Memenin fiziki muayenesi iki aşamada yapılır. Bunlardan biri hasta oturur pozisyondayken yapılan muayenedir. İnceksiyon yöntemiyle başlayan muayene palpasyon yöntemiyle devam eder. Lenfadenopati açısından aksilla bölgesinin de muayenesi önemlidir. Bir diğr aşama ise hastanın yatar pozisyondayken yapılan muayenesidir. Hasta sırt üstü yatar pozisyondayken memenin palpe edilmesiyle yapılır. Menstruasyon bittikten sonraki 5-7. günler üreme dönemindeki kadınlar için meme muayenesinde palpasyon bulgularının yanıltıcı olmaması için en uygun zamandır (4,11,12).

Mamografi: Günümüzde genellikle tarama için kullanılan mamografi, henüz klinik bulgu vermeyen tümörlerin erken dönemde tespitini sağlayan, memenin yapısını ayrıntılı izlemek amacıyla kullanılan en etkili görüntüleme yöntemidir. Herhangi bir şikayeti olmayan, meme kanseri risk faktörlerinden birini taşımayan ve muayeneleri normal bulunan kadınlar için tarama amaçlı yapılan mamografi Amerikan Kanser Derneği tarafından kadınlarda 40 yaştan itibaren başlanması gerektiğini belirtmektedir. Ailesinde meme kanseri tanısı alan, geçirilmiş meme kanseri olması, BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon saptanan kadınlarda 40 yaştan öncesinde tarama amaçlı mamografiye başlanması önerilmektedir (4,11,12,13).

1.6. Meme Kanserinde Tedavi

Biyopsi ile kesinleşen meme kanseri tanısı alan bireyle ilgili tedavi ve bakımın nasıl olacağına ekip karar vermektedir. Genellikle lokal kontrolü sağlamak için cerrahi onkoloğun, radyoterapi için radyasyon onkoloğun ve sistemik kontrolü sağlamak amacıyla tıbbi onkoloğun yer aldığı bir ekip tarafından planlanmaktadır. Hayati öneme sahip ekibin diğer üyeleri onkoloji hemşiresi, beslenme uzmanı ve psikologdur (2).

Cerrahi tedavi: Kullanılan yöntemler primer tedaviyi oluşturmaktadır. Lokal tedavide yaygın olarak kullanılan modifiye radikal mastektominin yerine erken evre meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Meme koruyucu cerrahide;

Lumpektomi; en az 1 cm'lik sağlam ve güvenilir bir cerrahi sınırı sağlayarak tümörün alınmasıdır.

Kadrantektomi; kanser hücrelerinin bulunduğu kadranı cilt ve fasya ile birlikte alınmasıdır.

Segmental ya da parsiyel mastektomi; kanser hücrelerinin bulunduğu segmenti cilt ile birlikte meme dokusuyla alınmasıdır.

Koltukaltı lenf nodu diseksiyonu; lenf bezleri ve koltuk altı yağ dokusunun birlikte alınmasıdır.

Total mastektomi; meme başı, areola ile birlikte cildin ve meme dokusunun alınmasıdır (1,2,10,12).

Modifiye radikal mastektomi; memenin aynı tarafında bulunan koltuk altındaki lenf bezlerinin, göğüs kaslarını saran zar tabakasının ve bazen de göğüs duvarı kaslarının da bir bölümünün eklenmesiyle tümünün alınmasıdır (1,2,12).

Mastektomi; kitle areola ve meme başını birlikte kapsadığında; memenin çok sayıda kadranını kapsayan geniş intraduktal bir yayılım gösterdiğinde ve 7 cm'den büyük kitle olduğunda; birey için radyoterapi kontrendike olduğunda tedavi seçeneği olarak kullanılır. Farklı kapsamlarda uygulanan mastektomi memenin tümüyle alınmasını içerir (1,2,10,12).

Radikal mastektomi; pektoralis majör ve minör kasının, aksillar dokunun, meme dokusunun tamamıyla birlikte alınmasıdır (14).

Geniş eksizyon; normal doku şeridinin tümörün derinliğine göre belirlenip tümörle birlikte alınması kullanılan cerrahi yöntemlerdir (15).

Radyoterapi: Yüksek enerjili röntgen ışınlarının kanser hücrelerini yok etmesi ve büyümelerini önlemesi için küratif ve palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. İnvaziv meme kanserinde kullanılan genellikle ameliyattan sonraki haftalarda yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra başlanan bir tedavi seçeneğidir (1,12,16).

Kemoterapi: Bazı ilaçlar kullanılarak lokal tedavilerden sonra oluşabilecek mikrometastazları yok etmek, kanser hücrelerinin büyümesini önlemek ya da bazı belirtileri azaltmak amacıyla uygulanan tedavidir (1,2,12,17).

Hormon tedavisi: Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda östrojen bağımlı reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler kanserli hücrelerin büyümesine yardımcı olmaktadır. Hormon tedavisi östrojenin bu reseptörlere bağlanmasını engellemek için uygulanan sistematik tedavidir (12).

2. Depresyon

Psikiyatride ruhsal çökkünlük anlamında kullanılan depresyon, psikolojik bir sorundur. Derin üzüntülü ve/veya derin bulantılı bir duygu durumla birlikte, bireyin yaşam içinde konuşma ve hareketliliğini azaltır. Güçsüzlük, karamsarlık, umutsuzluk, isteksizlik, kararsızlık gibi belirtilerin yaşanmasına neden olan bir sendromdur. Bireyin depresyon tanısını alabilmesi için bu gibi belirtilerin en az iki hafta devam etmesi, birkaç haftadan fazla süren hayata karşı kayıtsız kalma, kendini çökkün hissetme gibi belirtilerin devam etmesi durumunda depresyon söz konusu olmaktadır (18,19,20).

Depresyona sebep olan etkenler konusunda birçok varsayım öne sürülmüş olsada genetik, psikososyal, biyolojik etkenlerin sebep olduğu ve bu etkenlerin birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (21).

Sağlık problemleri de bir depresyon sebebidir. Özellikle kanser gibi bedensel hastalıklarda depresyon sıkça gözlenmektedir. Tedavileri sırasında ek sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Bu da tedaviye uyumu zorlaştırmaktadır (22).

2.1. Meme Kanseri ve Depresyon

Meme kanseri, diğer kanser türlerine göre hem daha sık görülmekte hem de duygusal ve zihinsel etkileri daha şiddetli olmaktadır (23).

Meme kanseri teşhisi konulduktan sonra hastaların çoğunda aylar veya yıllar sonra yorgunluk, depresyon ve/veya anksiyete ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar beden imajının bozulması, yaşam kalitesinin düşmesi ve cinsel yaşamın etkilenmesi gibi nedenlerle travmatik bir deneyim olarak görülmektedir. Hastalıklarına karşı öfke, inkar ya da korku duymalarına neden olmaktadır. Geçmişte anksiyete veya depresif bozukluk öyküsü, erken yaşta tanı alma, sosyal desteğin zayıf olması, külfetli somatik semptomlar, aktif kanser tedavisi almak, ölüm korkusu, beden imajının değişmesi, spesifik ilaç tedavileri, kadınlık, cinselliğin, çekiciliğin değişmesi gibi endişeler depresyon ve anksiyete riskinin artmasına neden olabilir (24).

Meme kanseri ve tedavisi kadınların fiziksel görünümünü değiştirebilir, bu da kadınlarda yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etkiye sebep olabilir. Meme kanseri

tedavisi olan mastektomi ve kemoterapi kadının vücudunda değişiklik oluşturduğu için depresyona neden olabilmektedir. Amerikan Kanser Derneği, kanserin hayatlarının bir parçası olduğunda hastaların ve çoğu yakınının korku, endişe veya depresyonla bir dereceye kadar karşı karşıya kaldıklarını belirtmektedir. Bu durum, yaşamsal değişikliklere verilen normal bir tepkidir (25).

Depresyonu, bazı araştırmacılar yaş, medeni durum, ekonomik durum, tedavi sayısı ve eğitim düzeyi gibi faktörlere bağlamıştır. Ancak bazı araştırmacılar depresyon riskini kemoterapinin azaltabileceğini, bazıları prognoz, tedavi çeşidinin depresyon riskini etkilemediğini, bazıları da adjuvan kemoterapinin depresyon riskini artırabileceğini düşünmektedir (17, 26).

Günümüzde, meme kanseri teşhis ve tedavi alanında gelişmeler hastaların sağ kalımını arttırmaktadır. Bu nedenle de yapılan müdahaleler hastaların ruhsal olarak sağlığında uzun süreli olumsuz etkiye neden olmaktadır. Depresyonun tanımlanması, teşhisi, tedavisi bireylerin yaşam kalitelerini, hayatta kalma oranlarını etkilemekte ve hastalıkla baş etme yeteneklerini arttırmaktadır (23).

3. Meme Kanseri ve Cinsellik

Cinsellik, doğumdan önceki dönemden başlayarak yaşam boyu devam eden, cinsel zevk almayı ve üremeyi de içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreç duygu, düşünce ve davranışsal birçok unsurun karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıkar. Bireyin cinselliğine ilişkin zihinsel, sosyal ve fiziksel refah durumunda olması cinsel sağlığı ifade etmektedir. Cinsel sorunlar bu bütünlüğü bozarak bireyde sosyal ve ruhsal sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (27,28,29).

3.1. Meme Kanseri Cinsel İşlev Bozukluğu

Sağlık sorunlarının cinselliği doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemesi cinsel işlevi bozmakla birlikte hastalarda fiziksel, sosyal ve ruhsal sorunlara da yol açabilmektedir. Kanser metabolik etkileri, tedavinin neden olduğu yan etkiler, psikolojik faktörler, hastanın ya da ailesinin dini tutumları, kullanılan ilaçlar, ek sağlık sorunları gibi nedenler üreme sağlığını ve cinselliği etkilemektedir. Meme kanserinin teşhisi, tedavi süreci ve sonrası cinsel işlev bozukluğu (CİB) yaşama riskini arttırmaktadır. CİB bireylerde cinsel yanıt döngüsündeki psiko-fizyolojik süreçteki rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. Bunlar cinsel ağrı, istek, uyarılma, orgazmik bozukluklar ve bu bozuklukların neden olduğu belirgin düzeydeki öznel sıkıntı olarak da ifade edilebilir (30,31,32,33,34).

Günümüzde CİB tanılmasında en sık kullanılan iki tanılamadan biri WHO'nun 1992'deki ICD-10 kriterleri, diğeri ise 1994'te Amerikan Psikiyatri Derneği'nin belirlediği DSM-IV kriterleri ile yapılmaktadır (35).

DSM-IV'e göre kadında CİB: Cinsel ilgi/uyarılma bozukluğu, orgazm bozukluğu, cinsel organlarda-pelviste ağrı/penetrasyon bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı CİB, tanımlanmış diğer bir CİB ve tanımlanmamış CİB'dir (36).

Meme kanserinin tedavisinde kullanılan;

- *Kemoterapi*; beden imajını ve benlik saygısını azaltabilmekte, isteği, uyarılmayı, orgazmı, lubrikasyonu, ağrı ve tatminde değişiklikler oluşturabilmektedir (34).
- *Radיותרapi*; ciltte döküntü, soyulma, kaşıntı, pullanma gibi belirtiler, yorgunluk, ağrı ve yanıklar, meme fibrozisi ve renk değişikliklerine neden olabilmektedir (1,34).
- *Endokrin tedavi*; bireyde kilo alımına neden olabileceğinden beden imajındaki değişiklik, çekiciliğini kaybettiği düşüncesi, menapoza neden olabilmesi cinsel istekte azalmaya ve vajinal atrofiye neden olabilmektedir (34).
- *Cerrahi tedavi*; ağrı, skar dokusu, beden imajındaki değişiklik, lenf ödem ve benlik saygısındaki kayıp kadının cinselliği konusunda olumsuz etkileri vardır. Özellikle mastektomi kadının cinselliğine, çekiciliğine, beden imajına, annelik duygularına ve benlik saygısına karşı tehdit oluşturmaktadır. Tedavilerin neden olduğu bu etkiler diğer kanser türlerine göre cinsel işlev bozukluğuna daha çok neden olabilmektedir (1, 34).

Kadınlarda sık karşılaşılan cinsel işlev bozukluğu cinsel istek ve uyarılma bozukluğu olarak görülmektedir (32). Meme kanserinden sonraki süreç bireylerde yaygın olarak endişe oluşturmaktadır (37).

Kişinin yaşamını tehdit eden meme kanseri aynı zamanda sosyal, ruhsal ve bedensel açıdan kişiyi olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Meme kanseri, hastanın tanı almasıyla başlayan ve tedavisiyle devam eden sıkıntılı bir süreçtir. Meme kanseri tanısı alan hastalarda depresyona yönelik sorunlara karşı dikkatli olmalıdır çünkü bu tür sorunlar hastaları olumsuz etkilemektedir (3,38,39).

Kadın sağlığının en önemli göstergelerinden biri cinsel sağlıktır. Kadınlarda meme kanseri tanısının neden olduğu depresyon veya uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak cinsel sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalara bakım verme aşamasında cinsel yaşamlarına ve obstetrik öykülerine ulaşmak sorunların tespitinde önemli bir noktadır (38,40).

4. KAYNAKLAR

1. Akyolcu N, Kanan N, Aksoy G. Meme cerrahi hastalıkları ve bakımı. Akyolcu N. Cerrahi Hemşireliği II. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul,2017:327-357
2. Akyolcu N, Özhanlı Y, Kandemir D. Recent Developments in Breast Cancer. Journal of Health Science and Profession 2019; 6(3): 583-94. DOI:10.5152/hsp.2019.440012
3. Çer E, Kahraman N, Yılmaz T. Kadınların meme kanseri korkusu ve erken tanı davranışları. Sadıç E, Altay B. IV. Uluslararası Kültür Sempozyumları: Uluslararası Sağlık Toplum ve Kültür Sempozyumu. Aralık 2019.
4. Özçelik MF. Memenin selim ve iltihabi hastalıkları, Özçınar B. Meme kanseri, Utkan NZ. Meme kanseri tedavisi, Meme kanseri tanı ve tedavisinde cerrahi teknikler, Yeniay L. Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik Okulu Ders Notları. Türk Cerrahi Derneği Yayınları, 1. Baskı, Ankara, Nisan 2018
5. Açıkgöz A, Yıldız EA. Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 2017;5(1):45-56
6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci 2017;13(11):1387-1397 doi: 10.7150/ijbs.21635
7. Globocan 2020: New global cancer data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> Erişim Tarihi: 31.03.2022
8. Kara F, Keskinlik B. Türkiye kanser istatistikleri 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara,2021; 22-23
9. TC.Sağlık Bakanlığı.MemeKanseri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/meme-kanseri.html> Erişim Tarihi: 31.03.2022
10. Karadakovan A, Aslan FE. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Nobel Kitabevi, Adana,2010:982.
11. Güzel N, Bayraktar N. Kadınların meme kanserinin erken tanısına yönelik farkındalıklarının ve uygulamalarının belirlenmesi. Huhemfad-Johufon 2019,6(2),101-110
12. Karadakovan A, Aslan FE. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Akademisyen Kitapevi, 4.Baskı, Ankara, 2017.
13. Alpaslan N. Meme kanseri tanısı için derin öznitelik tabanlı karar destek sistemi. S.Ü. Müh. Bilim ve Tekn. Derg. 2019;7(1):213-227 DOI: 10.15317/Scitech.2019.193
14. Ateş A, Dikmen BT. Meme Kanseri Cerrahisi ve Hemşirelik Bakımı: Bir Derleme. Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences 2021;6(10):10-15 Doi Number: <http://dx.doi.org/10.46648/gnj.142>

- 15.Tiftikcioğlu YÖ, Yeğin ME. Melanomun anatomik lokasyonuna göre güncel cerrahi yönetimi. İşken T, Demir A, editörler. Malign Melanom. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2021. p.62-66
- 16.Arslan SA. Meme kanseri hastalarında radyoterapi sonuçlarımız ve etki eden faktörler. Abant Tıp Dergisi 2019;8:2 doi: 10.5505/abantmedj.2019.93899
- 17.Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50:33 doi: 10.1186/s40659-017-0140-9
- 18.Zengin L, Gümüş F. Hemşirelerde Anksiyete, Depresif Belirti ve İlişkili Faktörler. JAREN 2019;5(2):116-122 doi:10.5222/jaren.2019.40469
- 19.Tekir Ö, Yaşar Ö, Çevik C, Dikoğlu M, Kaymak GÖ. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin depresyon ve benlik saygısı düzeylerinin incelenmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2018; 8(1): 15-21
- 20.Balcı Ş, Baloğlu E. Sosyal medya bağımlılığı ile depresyon arasındaki ilişki: üniversite gençliği üzerine bir saha araştırması. 2018;29:209-234 DOI: 10.16878/gsuilet.500860
- 21.Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. Journal of Contemporary Medicine 2016;6(1):51-66 DOI: <https://doi.org/10.16899/ctd.03180>
- 22.Naser AY, Hameed AN, Mustafa N, et al. Depression and anxiety in patients withh cancer: a cross-sectional study. Front Psychol. 2021;12:585534 doi: 10.3389/fpsyg.2021.585534
- 23.Jafari A, Goudarzian AH, Nesami MB. Depression in women with breast cancer: a systematic review of cross-sectional studies in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(1): 1-7 doi: 10.22034/APJCP.2018.19.1.1
- 24.Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors. Asian Pac J Cancer Prey. 2018;19(6):1661-1669 doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661
- 25.Salibasic M, Delibegovic S, The quality of life and degree of depression of patients suffering from breast cancer. Med Arch.2018;72(3):202-205 doi: 10.5455/medarh.2018.72.202-205
- 26.Li J, Zhang F, Wang W,et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression among patients with breast cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021; 11(2): e041588 doi: 10.1136/bmjopen-2020-041588
- 27.Güç H, Mutlu HH. Obez ve obez olmayan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu sıklığının karşılaştırılması. Zeynep Kamil TıpBülteni,2020;51(4):186-191. <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.819993>

- 28.Bilgi K, Bilge Ç. Postpartum dönemin görünmeyen yüzü: Cinsel işlev bozukluğu. *Karya J Health Sci*, 2021;2(3):88-92 doi: 10.52831/kjhs.845668
- 29.Bekmezci E, Meram HE. Kadın cinsel işlev bozukluğu yönetiminde güncel yaklaşımlar ve kanıt temelli uygulamalar. *AndrolBul*2020;22:233-237 <https://doi.org/10.24898/tandro.2020.44977>
- 30.Özcan H, Beji NK. Kadın cinsel fonksiyon bozuklukları: 2018 güncelleme. *Androl Bul* 2018; 20:133-137 <https://doi.org/10.24898/tandro.2018.42204>
- 31.Ooi PS, Draman N, Muhamad R, et al. Sexual dysfunction among women with breast cancer in the northeastern part of West Malaysia. *Sex Med* 2021;9(3):100351 doi: 10.1016/j.esxm.2021.100351
- 32.Günaydın D, Tiryaki A, Aykut DS, Arslan FC. Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası evli hastalarda cinsel işlev bozukluğu sıklığı ve sosyodemografik veriler ile ilişkisi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2019;11(3):416-423 DOI: 10.18521/ktd.476231
- 33.Durma G, Ülbe S, Dirik G. Kadında cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde bilinçli farkındalık temelli müdahaleler: sistematik bir derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2020;12(1):72-90 doi: 10.18863/pgy.470683
- 34.Akıncı AÇ, Aksoy SD. Kanserli kadınlarda cinsel sorunlar. *Jaren* 2019;5(2):156-162 doi:10.5222/jaren.2019.09709
- 35.Yılmaz A, Mutlu A, Çokar AÖ, Çelik RGG, İslam S, YılmazED, Ünal Ö, Özer F. Epileptik hastalarda yaşam kalitesinindepresyon ve cinsel işlev bozukluğu ile ilişkisi.*Epilepsi*2019;25(3):128-135 doi:10.14744/epilepsi.2019.8941036.
- 36.Gündüz CS, Gürkan ÖZ. Cinsel işlev bozukluklarında kanıtadayalı geleneksel ve tanımlayıcı tedavi uygulamaları.*Journal of Integrative and Anatolian Medicine*.2021;2(3):67-77 DOI: 10.53445/batd.868415
- 37.Taylor CE, Meisel JL. Management of breast cancer therapy-related sexual dysfunction. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(10);726-729
- 38.Ertem G, Dönmez YC, Bilge A. Meme kanserinde cinsel yaşamdan doyuma yolculuk. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017; 6(1): 171-176
- 39.Hamurcu HD. Meme kanseri hastalarında grup psikoterapisi uygulamaları. Çayköylü A, editör. *Psikoonkoloji-Kanserli Hastaya Psikososyal Bakış*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021;34-40.
- 40.Yıldırım DF, Özsoy S. Kadınların cinsel haklarını kullanım durumu ve hemşirenin rolü. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi* 2021;7(2);120-124

18. Bölüm

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

Ayhan ATIGAN¹

¹ Dr.Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, dratigan@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7257-0593

Giriş

Overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) için kontrollü over hiperstimülasyonunun (KOH) en ciddi komplikasyonudur [1]. KOH daha fazla oosit üretmeyi amaçlar; bununla birlikte, bazen ciddi komplikasyonları ile birlikte OHSS gelişir. OHSS; overlerin kistik genişlemesi ve kapiller geçirgenlik artışı nedeni ile intravasküler alandan üçüncü vücut boşluklarına sıvı kaybıdır. İnsidansı çeşitli sınıflandırmaları olması nedeniyle literatürde farklılıklar göstermektedir. İn vitro fertilizasyon (IVF) sırasında gonadotropin kullanılarak %8.4 - 23 arasında hafif, %0.005 - 7 arasında orta, %0.008 - 10 arasında şiddetli formda OHSS gelişirken, klomifen sitrat kullanımında ise %13.5 hafif, %3 - 6 arasında orta, %0,1- 2 arasında şiddetli form görülmektedir [2]. OHSS'nin başlangıç formunda, yumurtalık boyutundaki artışa batin rahatsızlık hissi eşlik eder. Yumurtalıklar daha kistik hale gelir. Ekstravasküler kompartmanda proteinden zengin eksuda birikimi ve intravasküler volüm azalması ile hemokonstrasyonda artış, abdominal distansiyon, ağrı, bulantı ve kusma görülebilir. Daha şiddetli formlarda ise hastanın abdominal ölçülerinde artışa neden olabilecek batin içi asit birikimi söz konusudur. Antinatriüretik faktörlerin aktivasyonu, hipoalbüminemi, hipovolemi, oligüri ve elektrolit dengesizliği gerçekleşebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve tromboembolik hadiseler gerçekleşebilir. Bunun sonucunda OHSS ölümcül boyuta ulaşabilir [2-4].

Patofizyoloji

Hastalığın patogenezi net olarak tanımlanmamak ile birlikte, vazoaaktif maddeler olan interlökin, tümör nekrozis faktör (TNF- α), endotelin-1 ve VEGF'nin overlerden salınımı sonucu vasküler geçirgenliğin artışı ile ilişkilendirilmiştir [5-7]. Human koriyonik globulin (hCG), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını uyarmaktadır. VEGF, vasküler geçirgenliği artırarak asit birikimine neden olur [8-10]. Büyüyen overler ve batin içi artan asit birikimi ile periton irritasyonu gerçekleşmekte, bu nedenle bulantı kusma şikayetlerine neden olmaktadır [11]. Benzer mekanizmalarla (sistemik kapillerden kaçış ve peritoneal aralıktan akım ile) asit plevral kavitede birikerek efüzyona neden olabilir. Bunun sonucunda ciddi vakalarda solunum sıkıntısı oluşabilir. Üçüncü boşluklarda artan sıvı ve intravasküler sıvı kaybı hipotansiyon ve taşikardiye neden olur. Glomerüler perfüzyonda azalma ve hemokonsantrasyon gerçekleşir. Bu durum böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve tromboembolik hadiselerle zemin oluşturabilir.

Risk Faktörleri

OHSS'yi tamamen ortadan kaldıracabilecek bir yöntem olmasada, risk grubuna özellikli yönetiminin olması nedeniyle riskli grubu belirlemek önemlidir. OHSS takibinde serum E2 seviyeleri ve ultrason ile izlem hayati öneme sahiptir [12]. Özellikle KOH sırasında OHSS riskini kontrol etmek için E2 seviyeleri yakın takip edilmelidir. Tablo 1’de hem tedavi öncesi başlangıç riskleri hemde KOH tedavisine yanıt olarak oluşabilecek riskler sunulmuştur. Genç yaş, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), PCOS tanılı olmak, geçirilmiş OHSS öyküsü, anti-müllerian hormon seviyesinin yüksek olması, antral folikül sayısının artmış olması tedavi öncesinde bulunmaları nedeniyle primer risk faktörlerinin bileşenleridir. KOH’a cevaben büyümüş folikül sayısının çok bulunması, östrodiol seviyesinin hızlı artışı ve yüksekliği ise sekonder risk faktörleridir.

Tablo 1. OHSS Risk Faktörleri [2,12-20]

Primer Risk Faktörleri (Gonadotropin uygulamasından önce- başlangıçta mevcut risk faktörleri)	Sekonder Risk Faktörleri (Overyan cevap ile ilişkili faktörler- KOH’a overin yanıtı olarak)
➤ Genç yaş ➤ Düşük VKİ ➤ Polikistik over sendromu (PCOS) ➤ Önceki OHSS öyküsü ➤ (AMH) düzeyi >3,36 ng/mL ➤ AFS≥24 {(orta-şiddetli OHSS risk ile ilişkili)}	➤ 11 mm çapında, >14 folikül olması (ovulasyonun tetiklendiği gün) ➤ Oosit sayısının fazla olması ➤ Östradiol düzeylerinde hızlı artış ve >2500 pg/mL serum E2 düzeyi

AFS: Antral folikül sayısı, AMH: Anti –müllerian hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi E2: Östrodiol

Klinik Belirtiler ve Sınıflandırma

OHSS'nin patogenezindeki ana olay, over volüm artışı, vazoaaktif maddelerin sekresyonu, asit ve interstisyel boşluğa sıvının akut ekstrasvazyonundan kaynaklanan hipovolemidir [12, 21, 22]. OHSS, semptomların ciddiyetine, belirtilere ve laboratuvar bulgularına göre 4 kategoride sınıflandırılır [Tablo 2] [12, 21-24].

Tablo 2. OHSS Sınıflandırması

Derece	Hafif	Orta	Şiddetli	Ciddi
Ultrasonografi	<i>Bilateral over volüm artışı (<8 cm) (Multipl folikül ve korpus luteal kisti)</i>	<i>Bilateral over volüm artışı (8-12 cm) + Asit</i>	<i>Bilateral over volüm artışı (>12 cm) + Asit (± Hidrotoraks)</i>	<i>Şiddetli asit veya hidrotoraks</i>
Klinik	<i>Abdominal şişkinlik hissi + Hafif karın ağrısı</i>	<i>Gastrointestinal semptomlar (Bulantı, Kusma, İshal) + Hızlı kilo alımı (>3 kg)</i>	<i>Hipovolemik şok + Oligüri (<300 mL/gün veya <30 mL/saat) + Tromboembolik olaylar</i>	<i>Oligüri veya anüri + Tromboembolizm veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)</i>
Laboratuvar			<i>-Hematokrit >%45 -Hiperkalemi (potasyum >5 mmol/L) -Hiponatremi (sodyum <135 mmol/L) -Hipo-ozmolarite (ozmolarite <282 mOsm/kg) -Hipoproteinemi (serum albümini <35 g/L) -Kreatinin 1.1-1.5 mg/dL</i>	<i>-Hematokrit >%55 -Lökosit >25000/mL -Kreatinin ≥1.6 mg/dL -Kreatinin klirensi <50 mL/dk</i>

Komplikasyonlar

OHSS komplikasyonları nadir görülse de hayati öneme sahiptirler. Bu komplikasyonlar arasında hidrotoraks, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), over torsiyonu, overyan hemoraji ve tromboembolizm bulunmaktadır. Özellikle büyüyen over folikülleri vücut hemodinamisini bozacak şekilde rüptüre olarak hemorajiye neden olabilmektedir. Ayrıca büyüyen over folikülleri ile overin volümünün artmasıyla torsiyone olma ihtimali de artmıştır. Bu iki durum kliniği birbirine benzer şekilde akut batın bulguları yanı sıra anemiye içerir. Tedavilerinde girişimsel laparoskopi veya laparotomi gerektirir. Tromboembolizm de OHSS'de hayati tehdit edebilecek düzeyde olan

komplikasyonlardandır. OHSS'de artan östrojenin hiperkoagulabiliteye yol açması ve hipovolemi nedeniyle hemokonsantrasyon oluşturması esas nedenleridir.

Tedavi

Hafif derecede OHSS

OHSS tedavisi gerektiğinde destekleyicidir. Gebelik oluşursa semptomlar uzun sürebileceği gibi şiddetlenebilir. Hafif derecede OHSS olan kadınlar, hastaneye yatış gerektirmeyecek şikayetleri olsa da karın çevresi büyümesi, akut kilo alımı, karın rahatsızlığı için en az 2 hafta veya adet kanaması başlayana kadar izlenmelidirler [7].

Orta derecede OHSS

Orta derecede OHSS tedavisi, gözlem, yatak istirahati, yeterli sıvı sağlanması ve kistlerin boyutunun sonografik olarak izlenmesinden oluşur. Serum elektrolit konsantrasyonları, hematokrit ve kreatinin seviyeleri de değerlendirilmelidir. 1000 mL/gün'den az alım ve çıkış olması veya sıvı dengesinde 1000 mL/gün'den fazla tutarsızlık endişe vericidir [25]. Hastanın şikayetlerine göre günlük veya iki güne bir ultrasonografi ile değerlendirme yapılır. Ardışık iki değerlendirme de kistlerin küçüldüğünün görülmesi ve klinik semptomların gerilemesi iyileşmeyi gösterir. Devam eden kilo alımı, mevcut semptomların şiddetinin artması veya şikayetlere kusma, ishal, dispne gibi bulguların eklenmesi OHSS'nin şiddetlendiğini gösterir [26].

Şiddetli derecede OHSS

Takibinde mutlak hospitalizasyon ve deneyimli ekip gerekmektedir. OHSS içinde nadir bir yeri olmasına rağmen oldukça tehlikelidir. Şiddetli ve kritik formlar öldürücü olabilen durumlardır. Anamnez ve fizik muayene önemlidir. Günlük fizik muayeneyede, mutlak kilo ve karın çevresi ölçümü yapılmalıdır. Yatak istirahati gereklidir. Aldığı-çıkardığı her 4 saatte takip edilerek sıvı dengesi sağlanmalıdır [7]. İntravasküler kan hacminin korunulması ana hedeftir. Tedavi de bozulan sıvı ve elektrolit dengesini düzenlemek, asit ve hidrotoraksın sekonder komplikasyonlarını rahatlatmak ve tromboembolik olayları önlemek amaçlanır.

Esas müdahale hipovoleminin düzeltilmesine yönelik olarak sıvı yönetimidir. Böylece, idrar çıkışının devamı ve hematokritin dilüsyonu sağlanmış olacaktır. İlk olarak normal salin hızlı intravenöz olarak başlanır. Normal salin veya normal salin içerisinde %5 dekstroz, dört saatlik idrar takibine göre 125-150 cc/saat hızında infüze edilir. İdrar çıkışı toparlarsa, idame tedavisine geçilebilir. Hasta aşırı hidrasyonun klinik belirtileri açısından yakın takip edilmelidir. Kullanımı

daha nadir olmakla birlikte mannitol ve taze donmuş plazma tedaviye eklenebilir. İdrar çıkışı az ve hipovolemi mevcutken diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Öncelikle hipovolemi düzeltildikten sonra diüretik kullanımı daha güvenilirdir [7, 26]. 0,5 mg dozunda dostinex (kabergolin) haftada iki kez 3 haftaya kadar kullanımında IVF gebelik şansını etkilemeden VEGFR-2 kaynaklı damar geçirgenliği azaltarak OHSS tedavisinde etkili bulunmuştur [27, 28]. Özellikle OHSS'li kadınların gebeliklerinin ilk trimesterinde tromboz insidansı IVF gebelik olmayanlara göre arttığından dolayı profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. En azından birinci trimester sonuna kadar önerilen DMAH için hematoloji uzmanı ile görüşülerek dozu ayarlanabilir [29]. Ayrıca düşük doz aspirin kullanımında OHSS gelişimi daha az saptanmıştır. Bir diğer non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç olan meloksikam'ın OHSS'de artmış olan over ağırlığını ve VEGF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [7].

Korunma

OHSS, over stimülasyonunun iyatrojenik bir komplikasyonudur. OHSS gelişimindeki risk faktörleri belirlenerek korunmada bireyselleştirilmiş yönetim gerçekleştirilir. Tüm çabalara rağmen tamamen OHSS'den korunmak henüz mümkün değildir. Primer korunmada, OHSS için risk faktörleri tanımlanarak overyan stimülasyon protokolü bireyselleştirilir. Sekonder korunmada ise gonadotropinlere aşırı yanıt veren hastalar belirlenir. Aynı zamanda tedavi aşamasının değerlendirilerek OHSS riskinin azaltılması hedeflenir [30].

Gonadotropin dozu

Foliküler gelişimde kullanılan gonadotropin tedavisinin minimum doz ve süreyle kullanılarak kişisel overyan stimülasyon protokolü oluşturulmasıdır. Risk faktörleri kısmında belirtilmiş olan primer riskleri taşıyan hastalara başlangıçta daha düşük doz başlanarak takibe göre doz ayarlanmalıdır.

GnRH antagonist protokol kullanımı

Erken Lütein yapıcı hormon (LH) artışının inhibisyonunun yanı sıra, GnRH antagonistleri, GnRH agonistlerine kıyasla daha az yan etki ile ilişkilidir. Antagonistik etki hızlı etkilidir. LH pikinin baskılamak için uygulandığında stimülasyon süresini dahada kısaltır ve hipoöstrojeneminin neden olduğu yan etkiler görülmez. GnRH antagonistleri ve agonistleri arasında canlı doğum oranları açısından klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak GnRH antagonist kullanımında daha düşük OHSS insidansı tespit edilmiştir [31].

hCG dozunun azaltılması

Ovulasyonun tetiklenmesi ile ilgili olarak, hCG'nin tarihsel dozu 10.000 IU'dur. Bu dozun yarıya kadar çekilmesi ile IVF başarısını etkilemediği ve OHSS insidansını azalttığı gösterilmiştir [32]. Ayrıca hCG luteal faz desteği olarak kullanıldığında da OHSS insidansının arttığı görüldüğünden, luteal faz desteği olarak hCG yerine progesteron veya GnRH analogları kullanılmalıdır [33].

In vitro maturasyon

OHSS'yi önlemenin en güvenli yolu overleri uyarmamaktır. Oositlerin in vitro maturasyonunda, tamamen uyarılmamış overlerden oositler alınır ve kültür ortamında 24-48 saat olgunlaştırılır. In vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile döllenmeden sonra her zamanki gibi bekleme süresi sonrası embriyo transferi yapılır. Başta OHSS riskinin azalması yanında ilaç maliyetinin azalması, hasta ziyaretinin azalması gibi avantajları mevcuttur. Ancak daha az sayıda canlı doğum oranları, tekniğinin zor olması ve kromozomal anomali artışına neden olmasıyla yaygın olarak kullanılmamaktadır [32].

Metformin

Metformin, vücut ağırlığını, damar geçirgenliğini, dolaşımdaki progesteron ve östradiol artışını azaltarak OHSS'yi önleyen yararlı bir etkiye sahiptir. Bu etkisini vazoaktif moleküller olan VEGF, COX-2 ve NOS'un artmasını engelleyerek gerçekleştirir [34]. Metformin, ayrıca PCOS'da androjen seviyelerini azaltır, ovulasyon ve menstrüel döngüyü düzenler, erken gebelik kayıplarını azaltır [34, 35].

Coasting

Oositlerin gelişimini sağlayan gonadotropin tedavisinin kesilip sadece GnRH antagonist ya da agonistin devam edilmesi ile küçük oositlerin gerilemesi amaçlanır. Yüksek estradiol seviyelerinin ilacın stoplanması sonrası gerilemesi beklenir. Folikül uyarıcı hormon (FSH) durdurulduğunda büyük oositler olgunlaşmaya devam ederler. 4 gün ve üzerinde coasting tercihi, oosit kalitesini etkilemezken, implantasyon ve gebelik oranlarını azaltır [36].

Siklus iptali

OHSS riskinin olduğu siklusta hCG vermemek ve siklusu iptal etmek OHSS'den korunmada en etkili yöntemdir. Ancak siklus iptali hem hekim hem hasta açısından motivasyon kaybına neden olabilir.

GnRH agonist trigger

OHSS riski belirlenmiş ve GnRH antagonist protokol uygulanmış sikluslarda GnRH agonisti uygulanması ile endojen LH ve FSH artışı ile oosit olgunlaşması tetiklenir. Bu protokol ile OHSS nadiren izlenmiştir. Ancak bu olgulara mutlak luteal faz desteği sağlanmalıdır.

Embriyoların dondurulması

Oositlerin elde edilmesi sonrası transfer yapılmayarak tüm embriyolar dondurularak sonraki sikluslar için saklanır. Embriyoların dondurulması ile erken OHSS önlenemese dahi hastanede uzun yatış gereken ve geç OHSS vakalarında tedaviye yanıtı kolaylaştırır. Ayrıca dondurulmuş embriyolar ile gebelik şansı korunmuş olur. Ancak diğer yöntemlerin etkili olması nedeniyle nadir kullanıma sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(5):901-7. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00492-1.
2. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):559-77. doi: 10.1093/humupd/8.6.559.
3. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, David A, Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet*. 1965;2:1213-5.
4. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology*. 1995;27:344-6.
5. Morris RS, Paulson RJ. Ovarian derived prorenin-angiotensin cascade in human reproduction. *FertilSteril*. 1994;62:1105-14.
6. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and ideas. *Hum Reprod*. 1997;12:1129-37.
7. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):70-5. doi: 10.4103/0974-1208.86080.
8. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, Soong YK. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3300-8. doi: 10.1210/jcem.87.7.8651.
9. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, Marmé D, Breckwoldt M. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(6):1967-71. doi: 10.1210/jcem.80.6.7775647.
10. Gridelet V, Perrier d'Hauterive S, Polese B, Foidart JM, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:343.
11. Wiser A, Levron J, Kreizer D, Achiron R, Shrim A, Schiff E, Dor J, Shulman A. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Hum Reprod*. 2005;20(4):910-4. doi: 10.1093/humrep/deh713
12. Namavar Jahromi B MD, Parsanezhad ME MD, Shomali Z MD, Bakhshai P MD, Alborzi M MD, Moin Vaziri N MD PhD, Anvar Z PhD. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248-60.

13. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90:188–93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.034.
14. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2008;23(1):160–7. doi: 10.1093/humrep/dem254.
15. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012;98(3):657–63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.042.
16. Mathur RS, Tan BK. British Fertility Society Policy and Practice Committee: Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2014;17:257–68. doi: 10.3109/14647273.2014.961745
17. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczynski W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15:234–8.
18. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay N, Wilson C, Lower AM, Grudzinski JG. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum Reprod*. 2001;16(1):24–30. doi: 10.1093/humrep/16.1.24.
19. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: Guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010;94:389–400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.028
20. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(1):8–13. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60040-5
21. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: Prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992;58:249–61.
22. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: In vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril*. 1999;71:482–9.
23. Shmorgun D, Claman P, Joint Sogc-Cfas Clinical Practice Guidelines C. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:1156–62. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35085-X

24. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2007;10(2):75-85. doi: 10.1080/14647270601111239
25. Whelan JG, 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73:883-96
26. Speroff L, Fritz M. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*; pp. 1999-2000.
27. Faghih M, DiPaolo L, Willoughby K, Karnis M, Hughes E, Neal M. Dostinex use for OHSS prevention does not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008;90:234. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.570
28. Soares SR, Gomez R, Simon C, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:321-33
29. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(1):61-4. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30070-1
30. Corbett S, Shmorgun D, Claman P; Reproductive endocrinology infertility committee; special contributor. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(11):1024-33. doi:10.1016/S1701-2163(15)30417-5.
31. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2593-7. doi:10.1093/humrep/der251.
32. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121-8. doi:10.1007/s10815-010-9387-6
33. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3
34. Elia EM, Quintana R, Carrere C, Bazzano MV, Rey-Valzacchi G, Paz DA, Pustovrh MC. Metformin decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):62. doi: 10.1186/1757-2215-6-62.
35. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):956-60. doi: 10.3109/09513590.2012.705368.
36. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod*. 2003;18(5):937-40. doi: 10.1093/humrep/deg230

19. Bölüm

Radikal Sistektomide Perioperatif Bakım Kılavuzları: (ERAS®) Önerileri

Ediz VURUŞKAN¹
Kadir KARKİN²

1 Op. Dr.,Başasistan, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, e-mail: evuruskan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3446-0430

2 Op. Dr.,SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, e-mail: kadir_karkin@msn.com, ORCID iD: 0000-0002-4324-3032

Mesane kanseri, yaklaşık 573.000 yeni vaka ve 213.000 ölüm ile dünya çapında en sık teşhis edilen 10. kanserdir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygın olup, sırasıyla insidans ve ölüm oranları 100.000'de 9,5 ve 3,3'tür ve bu oran dünya genelinde kadınların yaklaşık 4 katıdır. Hastalık, erkeklerde en yaygın 6. kanser ve kanser ölümlerinin 9. önde gelen nedenidir [1]. Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu (%90) ürotelyal karsinomlardır ve bu grubun %20'sinde kasa invaziv hastalık mevcuttur. Radikal sistektomi (RS), kasa invaziv mesane kanserlerinde ve ayrıca yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde uygulanan altın standart tedavidir [2, 3]. Ancak pelvik lenf nodu diseksiyonu ve intestinal üriner diversiyon ile birlikte uygulanan radikal sistektomi, morbiditesi ve uzun hastanede kalış süresi olan komplike bir ameliyattır. Postoperatif kardiyopulmoner yetmezlik, derin ven trombozu, ileus ve metabolik problemler gibi birçok potansiyel komplikasyona sahiptir [2, 4].

Kompleks cerrahilerde hastaların perioperatif bakımındaki varyasyonu azaltarak iyileşme dönemini hızlandırmaya yardımcı multimodal ve interdisiplinler stratejiler tanımlanmıştır. Literatürde, bu kavramı tanımlamak için “ameliyat sonrası geliştirilmiş iyileşme” (ERAS-Enhanced Recovery After Surgery), “sistektomi sonrası geliştirilmiş iyileşme” (ERAC), “geliştirilmiş iyileşme programı” (ERP), “hızlandırılmış iyileşme yolu” ve “bakım koordinasyon yolu” gibi birçok terim kullanılmıştır [2, 4]. Tüm bu yaklaşımlarda ortak olan, RS'nin morbiditesine katkıda bulunan faktörlerin mümkün olduğunca modifiye edilmesi ve hastaların cerrahi öncesi ve sonrasında nasıl bakılacağına optimize edilmesidir. ERAS, tedavi sırasındaki (perioperatif) çeşitli müdahalelere dayanır. Morbiditenin azaltılması, iyileşmenin hızlandırılması ve RS sonrası hastanede kalış sürelerinin azaltılması için tasarlanmıştır.

Ameliyat sonrası geliştirilmiş iyileşme (ERAS) ilk olarak 1997 yılında Kehlet [5] tarafından kolorektal cerrahide multimodal yaklaşımın bir parçası olarak tanıtıldı. ERAS çalışma grubu ise 2005 yılında, kolorektal kanserli hastalar için kanıta dayalı bir ERAS protokolü yayınlamıştır [6]. Protokolde, normal fonksiyona hızlı dönüşün, postoperatif komplikasyon oranını, ağrı ve stresi azaltabileceği vurgulanmıştır [6, 7]. O zamandan beri ERAS, kalp, akciğer, jinekolojik onkoloji, meme rekonstrüksiyonu, baş ve boyun onkolojisi, karaciğer, pankreas ve gastrointestinal sistem ile ilgili olanlar dahil olmak üzere çeşitli cerrahi prosedürlerde uygulanmaktadır. Ürolojide ise mesane kanserli hastaların radikal sistektomilerinde ERAS kullanılmaktadır. Herhangi bir ERAS protokolündeki 4 temel öge şunları içermektedir [2]:

1. uygun preoperatif değerlendirme, yatış öncesi hasta tanımlama ve hazırlık
2. cerrahi ve anestezinin intraoperatif bakımında bir dizi değişiklik yoluyla operasyonun fiziksel stresini azaltma
3. ağrı kesici ve beslenme de dahil olmak üzere hemen ameliyat sonrası bakıma yönelik yapılandırılmış yaklaşım
4. erken mobilizasyon

Genel olarak ERAS önerileri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif elementler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir.

1. Preoperatif ERAS Elementleri

1.1 Preoperatif Danışmanlık ve Eğitim

Ameliyat öncesinde cerrahi işlem detayları, yatış süresi, taburculuk kriterleri, multipl kateterler, stoma ve neobladder konusunda yapılacak ayrıntılı bilgilendirme ve eğitim ile hasta ve refakatçısının korku ve anksiyetesi azaltılabilir, daha iyi yara iyileşmesi ve postoperatif iyileşme sağlanabilir ve komplikasyonlar azaltılabilir. Kolorektal literatürde, yeterli preoperatif stoma eğitiminin olmamasının, hastalarda gecikmiş taburculuk için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [2, 7-9].

1.2 Preoperatif Medikal Optimizasyon

Preoperatif dönemde diyabet, hipertansiyon ve anemi gibi hastalıkların optimizasyonu, fiziksel egzersiz yapılması, sigara, uyuşturucu veya alkolün kesilmesi gibi önlemlerin uygulanmasının radikal sistektomi sonrası komplikasyonları azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [10, 11]. Alkol bağımlılarında ameliyat sonrası morbiditede iki ile üç kat artış vardır ve en sık görülen komplikasyonlar kanama, yara komplikasyonları ve kardiyopulmoner komplikasyonlardır. İyileşmeyi olumsuz etkileyen bir diğer hasta faktörü sigaradır. Sigara içenlerin postoperatif pulmoner ve yara komplikasyonları açısından yüksek riskleri vardır. Komplikasyonların insidansını azaltmak için sigara ve alkolden bir ay uzak durulması önerilmektedir [12, 13]. Ayrıca preoperatif malnütrisyonun, yüksek postoperatif komplikasyon ve mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14]. Preoperatif yedi günlük oral immünnütrisyon desteği alımının, RS hastalarında ameliyat sonrası komplikasyonları, hastanede yatış süresini, postoperatif ileusu ve piyelonefriti azalttığı gösterilmiştir [15]. Preoperatif beslenme durumunu iyileştirmeye yönelik olarak besin takviyeleri ve bağışıklık artırıcı takviyelerin (arginin, glutamin, nükleik asit, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar) kullanılması önerilmektedir [14, 16].

1.3 Oral Mekanik Bağırsak Hazırlığı

Kolon cerrahisinde mekanik bağırsak hazırlığının hastalarda laksatif kullanımına bağlı stres, uykusuzluk ve huzursuzluk yarattığı, dehidratasyona bağlı peroperatif sıvı gereksinimi artırdığı, elektrolit imbalansı, fizyolojik stres ve uzun süreli ileusa neden olabildiği gösterilmiştir. Mekanik bağırsak hazırlığı yapmanın hiçbir yararı olmadığı, aksine sıvı gaitaya bağlı anastomoz kaçağı ve yara komplikasyonları ile ilişkili morbiditede artmaya sebep olduğu bulunmuştur [17]. Ürolojik literatürde ise bağırsak hazırlığı yapılmayan hastalarda morbidite, hastanede kalma süresi ve ilk bağırsak hareketliliğine kadar geçen sürenin bağırsak hazırlığı yapılanlarla benzer olduğu bulunmuştur [18, 19]. Sonuç olarak preoperatif bağırsak hazırlığı artık önerilmemektedir.

1.4 Preoperatif Karbonhidrat Yüklemesi

Preoperatif karbonhidrat yüklemesinin susuzluğu azalttığı, perioperatif insülin duyarlılığını iyileştirdiği, kolorektal cerrahide yağsız vücut kütlesi ve kas gücünün korunmasına yardımcı olduğu, hastanede kalış süresini ve postoperatif bulantı ve kusma insidansını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [2, 20]. Karbonhidrat içeceği ve immünnütrisyon kullanımının, RS sonrası bağırsak fonksiyonunun daha erken geri dönüşü ile ilişkili olduğu bulunmuştur [21]. ERAS programlarında ameliyattan iki saat öncesine kadar verilebilen karbonhidrat yüklemesi standart bir bakım tekniği olarak önerilmektedir.

1.5 Preoperatif Açlık

Standart olarak pulmoner aspirasyon korkusuyla genel anestezi gerektiren durumlarda, gece yarısından sonra katı veya sıvı alımına izin verilmez. Ancak bu dogmanın arkasında bilimsel bir kanıt yoktur. Avrupa Anestezi Kılavuzlarında, anestezi indüksiyonundan iki saat öncesine kadar berrak sıvılara ve altı saate kadar katı gıdalara izin verilmektedir [22, 23].

1.6 Preanestezi Medikasyon

Sistektomi ve üriner diversiyon, özellikle stoma endike olduğunda anksiyeteye neden olur. Anksiyetenin postoperatif ağrı şiddeti ile pozitif ilişkisi mevcuttur. Preoperatif bilgilendirme ve danışmanlık anksiyeteyi azaltsa da, ameliyat öncesi anksiyolitiklerle farmakolojik müdahale endike olabilir. ERAS protokolleri, postoperatif iyileşmeyi ve mobilizasyonu artırmak için uzun etkili sedasyondan kaçınılmasını önermektedir. Ayrıca, uzun etkili benzodiazepinler yaşlılarda bilişsel bozulma ile ilişkilidir. Midazolam gibi kısa etkili benzodiazepin ilaçlar güvenli bir şekilde uygulanabilir ve hastaya pozisyon verilmesini ve epidural kateter yerleştirilmesini kolaylaştırabilir [11, 24].

1.7 Tromboembolik Profilaksi

Radikal sistektomide venöz tromboemboli riski (VTE) %5-8.5 arasında değişmektedir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda postoperatif VTE riski daha fazladır. Tüm majör pelvik ameliyatlarda olduğu gibi semptomatik tromboz riskini azaltan düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) veya unfragmente heparin kullanan tromboprofilaksi önerilmektedir. Kompresyon çorapları ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazlarının eklenmesi ile risk daha da azaltılabilir. Onkolojik pelvik cerrahiden sonra dört haftaya kadar uzayan tromboprofilaksi, semptomatik derin ven trombozu insidansını önemli ölçüde azaltır. Uygulama ile perioperatif kanama olaylarında veya 30 günlük yeniden yatış oranlarında bir artış olmaksızın VTE olaylarının oranlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir [25-27].

ERAS protokolünde RS uygulanan hastalar için VTE profilaksi programı:

- Preoperatif subkutan heparin kullanımı
- Erken ambulasyon
- Yatan hastada farmakolojik ve mekanik profilaksi (mekanik: ambulasyona kadar)
- Taburculuk sonrası LWMH (4 hafta)
-

1.8 Preoperatif Alvimopan Uygulaması

RC sonrası en sık görülen komplikasyon olan postoperatif ileus, ERAS protokollerinin özel bir odak noktasıdır. Postoperatif ileus hastanın beslenme durumunu bozabilir, morbidite olasılığını, hastanede kalış süresini ve maliyetleri artırabilir [2]. Alvimopan (periferik etkili bir μ -opioid reseptör antagonisti) kullanımı, abdominal cerrahi ve RS'den sonra azalmış bir hastanede kalış süresi ve bağırsak fonksiyonunun daha hızlı iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir [28]. Lee ve ark. [28] tarafından yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmada (büyük oranda açık RS hastaları mevcut), alvimopan kullanan hastalarda daha kısa bir yatış süresi (7,4'e karşı 10.1 gün), bağırsak hareketine daha hızlı geçiş (5.5'e karşı 6.8 gün) ve %20 daha az postoperatif ileus ile ilişkili morbidite (tekrar nazogastrik yerleştirilmesi, uzamış yatış, ileusa nedeniyle yeniden yatış) elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca minimal invaziv cerrahide de (robotik radikal sistektomi) alvimopan uygulamasının, bağırsak fonksiyonunun geri dönüş süresini (5'e karşı 6 gün) ve diyetle başlama süresini (6'a karşı 7 gün) azalttığı gösterilmiştir [29].

2. İntraoperatif ERAS Elementleri

2.1 Antimikrobiyal Profilaksi ve Cilt Hazırlığı

Sistektomi "temiz-kontamine" bir cerrahi olarak kabul edilmektedir. Üriner trakt enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları, yeniden yatışların en yaygın nedenlerinden biridir. Radikal sistektomi uygulanan hastalarda antibiyotik profilaksisi olarak cilt insizyonundan bir saat önce, tek doz 2. veya 3. kuşak sefalosporin verilmesi önerilmektedir. Optimal cilt hazırlığı ile ilgili olarak, ERAS kılavuzlarında, cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek için ameliyattan önce bir klorheksidin-alkol kullanılarak cilt hazırlığının yapılması önerilmektedir. Klorheksidin-alkol ile cilt hazırlığı yapılan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu prevalansının povidon-iyodin kullanılan hastalardan %40 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, alkol bazlı cilt solüsyonlarının mevcudiyetinde diatermi kullanılırsa, yanık yaralanmaları riski olduğu akıld tutulmalıdır [2, 11, 24].

2.2 Epidural Anestezi

Cerrahi sebebiyle oluşan ağrı, nosiseptif uyarılarla fizyolojik stres yanıtına sebep olur. Katekolamin ve proinflatuar sitokin salınımı artar. Fizyolojik stres yanıt aynı zamanda insülin rezistansı oluşumunu sağlar. Açık kolorektal cerrahide epidural anestezi kullanımı ile ağrının daha iyi giderildiği, stres yanıtın azaldığı, buna bağlı olarak gastrointestinal sistem fonksiyonlarının geri kazanımında hızlanma, insülin rezistansında azalma ve kardiyopulmoner komplikasyonlarda azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte parasetamol ve nonsteroid antiinflatuarlarla kombine epidural analjezi uygulanması, sistemik opioid analjezi ihtiyacını, bağırsak disfonksiyonunu, solunum depresyonunu ve mide bulantısı ile ilişkili yan etkileri azaltır ve sıklıkla ortadan kaldırır. Torasik (T6-T11) epiduraller, ürolojide mevcut fast-track protokollerde kullanılmaktadır. Optimal torasik epidural anestezi süresi postoperatif dönemde 72 saat olarak önerilmektedir [2, 30, 31].

2.3 Minimal İnvaziv Yaklaşım

Açık bir yaklaşım yerine minimal invaziv cerrahi kullanılarak, hastalarda inflammatuar cevabın, postoperatif dönemde ileus riskinin, komplikasyonların ve hastanede kalış süresinin azaltılması amaçlanmaktadır. Ancak robotik radikal sistektominin fizyolojik zorlukları da mevcuttur. Pnömoeritoneum oluşturulması ve uzun süreli dik Trendelenburg pozisyonunun kullanılması özellikle de çoklu komorbiditeleri olan yaşlı popülasyonlarda dramatik fizyolojik düzensizliklere neden olabilir. Robotik RS, daha küçük insizyonlar gerektirir, analjezik kullanımını, bağırsak manüplasyonunu ve kan kaybını azaltır, daha az

hastanede kalış süresi sağlar. Açık radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında komplikasyonları ve onkolojik sonuçları benzer bulunmuştur [32, 33]. Tan ve ark. [34] yaptıkları çalışmada, intrakorporeal robotik radikal sistektomi kohortunda ERAS uygulanmasının, 90 günlük genel ($P < 0.001$) ve gastrointestinal sistem ile ilgili komplikasyonları ($P = 0.001$) önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca kapsamlı bir ERAS programının, 90 günlük yeniden yatış oranlarını artırmadan, intrakorporeal robotik RS uygulanan hastalarda hastanede kalma süresini önemli ölçüde azaltabildiğini vurgulamışlardır.

2.4 Rezeksiyon Bölgesi Drenajı

Genel olarak ameliyat bölgesindeki sıvı birikimi ve enfeksiyon riskini azaltmak, anastomoz kaçaklarını erken saptamak, lokal hematoma ve seromaları önlemek, idrar kaçağı gibi sorunları tespit etmek, sızıntı olması durumunda idrar drenajına izin vermek için ameliyat sonrasında dren bırakılmaktadır. Bununla birlikte, drenin bağırsak iyileşmesini etkileme potansiyeli de vardır. Kolorektal cerrahide drenin erken çıkarılmasının cerrahi sonuçları etkilemediği ve kullanılmasının komplikasyonları azaltmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle rutin olarak dren kullanılması önerilmemektedir. Radikal sistektomide ise idrar kaçağı bağırsak iyileşmesini etkileyebileceğinden kolorektal cerrahiden farklıdır. Ancak, robotik RS cerrahisi sırasında, idrar kaçağı kanıtı yoksa, postoperatif birinci günde drenin çıkarılması önerilmiştir. İdrar kaçağı kontrolünün, ameliyat sonrası sabahında dren sıvısından kreatinin seviyesi gönderilerek doğrulanabileceği bildirilmiştir. Genel olarak ERAS kılavuzlarında, drenlerin mümkün olan en kısa sürede çıkarılması önerilmektedir [35, 36].

2.5 Standart Anestezi Protokolü

Uygun anestezi tekniklerinin uygulanması ile, anestezinin organ fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi, gastrointestinal fonksiyonların daha hızlı geri dönmesi (ileus profilaksisi), erken mobilizasyon ile tüm vücut fonksiyonlarındaki geri dönüşün hızlandırılması amaçlanır. Cerrahi stres yanıtını azaltmak için, torasik epidural analjezi (T9-11) kullanılması, opioidlerin en aza indirilmesi, kısa etkili anestezi ajanlarının (remifentanil) kullanılması, hipoksi ve hipotermi önlenmesi, normovolemi ve yeterli oksijenizasyonun idamesinin sağlanması önerilmektedir [kan kaybı sınırlandırılır: kontrollü hipotansiyon (80 mmHg), antifibrinolitikler, zamanında transfüzyon (>500 ml tahmini kan kaybı)]. Ayrıca normoglisemi ve yeterli akciğer ventilasyonu korunmalıdır [24].

2.6 Perioperatif Sıvı Tedavisi

Kalp debisi hedeflenerek ve aşırı hidrasyondan kaçınılarak sıvı dengesi optimize edilmelidir. Radikal sistektomi uygulanan hastalarda idrar çıkışı genellikle intraoperatif olarak ölçülemediğinden sıvı yönetimi zor olabilir. Hem sıvı fazlalığı hem de hipovolemi, splanknik hipoperfüzyonu provoke edebilir ve bu da ileus, artmış morbidite ve daha uzun hastanede kalış süreleri ile sonuçlanabilir. Sıvı ve inotropik tedaviyi yönlendirmek için transözofageal Doppler cihazı gibi kardiyak output monitörlerini kullanan hedefe yönelik sıvı tedavisi tanımlanmıştır [2, 37]. İnvaziv arteriyel basınç takibi ve santral venöz basınç hattından santral mikst venöz oksijen saturasyonunun birlikte kullanıldığı intraoperatif bireyselleştirilmiş sıvı tedavisi ile kalp debisi ve dolayısıyla doku perfüzyonu ve oksijenasyonunun optimize edilmesi amaçlanır. Hedefe yönelik sıvı tedavisi, dokulara kan akışını optimize ederek, bağırsak perfüzyonunu iyileştirmeyi, böylece hipoperfüzyon insidansını ve dolayısıyla gizli bağırsak iskemisi ve postoperatif ileusu azaltmayı amaçlar. Randomize kontrollü bir çalışmada, RS hastalarında hedefe yönelik sıvı tedavisi ile yara enfeksiyonu oranlarında, ileus ve ilk bağırsak hareketi süresinde, 24. ve 48. saatlerde bulantı ve kusma insidansında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir [38].

2.7 İntraoperatif Hipoterminin Önlenmesi

Major cerrahilerde perioperatif hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$) termoregülatuar vazokonstriksiyonu tetikleyerek cerrahi yara enfeksiyonunu artırabilir. Subkutan oksijen tansiyonunu azaltır ve kollajen birikimini azaltarak yara iyileşmesini bozabilir. Hipotermi ayrıca bağışıklık fonksiyonunu doğrudan bozar. Kolorektal cerrahide intraoperatif hipotermiden kaçınılması enfeksiyöz komplikasyon insidansını azaltır, perioperatif koagülopatiyeye karşı korunma sağlar ve hastanede kalış süresini azaltır. Radikal sistektomide termoregülasyonun bozulmasına neden olan benzer fizyopatoloji göz önüne alındığında, normotermiinin sürdürülmesi kuvvetle önerilmektedir. En etkili ısıtma stratejileri, hava ısıtma battaniyeleri ve ısıtılmış intravenöz sıvılardır [2, 24, 39].

3. Postoperatif ERAS Elementleri

3.1 Nazogastrik Entübasyon

Nazogastrik tüpler, mide distansiyonu ve kusmadan kaynaklanan ameliyat sonrası rahatsızlığı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Radikal sistektomi olgularında hastanın mobilizasyonunu ve dolayısıyla ERAS protokolüne katılımı geciktirmemek için ameliyatın sonunda nazogastrik tüpün çıkarılması önerilmektedir. Nazogastrik tüp kullanımının sadece gereksiz değil, aynı zamanda zararlı olduğunu gösteren kolorektal ve gastrik cerrahi ile ilgili kanıtlar

mevcuttur [9, 40]. Abdominal cerrahi sonrasında rutin nazogastrik tüp kullanılmayan hastalarda bağırsak fonksiyonunun daha erken geri döndüğü ve pulmoner komplikasyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir [41]. ERAS kılavuzlarında postoperatif dönemde nazogastrik tüpün rutin olarak kullanılmaması veya erken çıkarılması önerilmekte, kullanımının ise uzamış postoperatif ileus vakaları ile sınırlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır [9, 24, 42].

3.2 İdrar Drenajı

İleal mesane subtitusyonu ve ileal konduit hastalarında stent kullanımı etkisini araştıran bir çalışmada, üreteroileal anastomozda stent kullanılmayan ve stent kullanılıp 5-10 gün sonra çıkarılan hastalar karşılaştırıldı. Üreteroileal anastomozun stentlenmesi ile erken postoperatif dönemde üst üriner sistem dilatasyonunun önemli ölçüde azaldığı, bağırsak fonksiyonunun daha erken düzeldiği ve metabolik asidoz sıklığının azaldığı bulunmuştur [43]. Bununla birlikte, RS'den sonra üreter stentinin çıkarılması için en iyi zaman net olarak belirlenmemiştir [2, 39].

3.3 Postoperatif İleusun Önlenmesi

Preoperatif alvimopan, sıvı monitörizasyonu, minimal invaziv bir yaklaşım uygulanması ve üreteral stentleme gibi tedavilere ek olarak sakız çiğneme ile hem açık hem de robotik gruplarda ilk bağırsak hareketi ve gaz çıkışına kadar geçen sürenin önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Postoperatif ileusu azaltmak için sakız çiğnemeye ameliyat sonrası birinci günde başlanmalı ve yatış boyunca devam edilmelidir [11, 44]. Eritromisin ve metoklopramid gibi prokinetik ajanlar, gaz çıkarma veya ilk bağırsak hareketi süresini azaltmada hiçbir fayda göstermemiştir [45]. Bununla birlikte, RS hastalarında ERAS protokolünden metoklopramid çıkarılması, postoperatif bulantı ve kusmada önemli bir artışa neden olması ve erken oral alım toleransını zorlaştırması nedeniyle yeniden kullanılmasına yol açmıştır [46]. Normal bağırsak fonksiyonuna daha erken dönüş ve defekasyona kadar geçen sürede azalma ile ilişkili oldukları için profilaktik oral laksatiflerin de ameliyat sonrasında kullanılması önerilmektedir [11].

3.4 Erken Beslenme

Beslenmenin ancak bağırsak fonksiyonunun geri gelmesinden (gaz çıkışı veya defekasyon) sonra başlanması gerektiğine dair geleneksel cerrahi dogma mevcuttur. Erken beslenmenin (ameliyattan sonraki 24 saat içinde) bağırsak komplikasyonları riskini artırdığı düşünülmüştür. Ancak RS ve intestinal cerrahi

uygulanan hastalarda, ameliyat sonrası mümkün olan en kısa sürede oral beslenmenin teşvik edilmesi önerilmektedir. Erken beslenme insülin dencini azaltabilir, kas fonksiyonu, yara iyileşmesi ve sepsis üzerinde yararlı etkileri mevcuttur [2]. Majör abdominal cerrahilerde erken beslenme ile pnömoni, anastomoz ayrılması, yara enfeksiyonu ve mortalite olasılığının azaldığı, bağırsak hareketine ve gaz çıkışına kadar geçen sürenin, ayrıca hastanede kalış süresinin iyileştiği bulunmuştur [47]. Bununla birlikte, postoperatif erken oral alımın bulantı ve kusma riski mevcuttur. Bulantı ve kusmayı önlemek için erken oral alımla birlikte anti-emetikler, sakız, kolinerjik uyarıcılar, laksatifler, prokinetik ajanlar ve narkotik uygulamada sınırlamalar gibi aktif müdahaleler planlanmalıdır. Postoperatif bulantı ve kusma için yüksek risk altındaki hastalar, sigara içmeyenler, kadınlar, ve taşıt tutması öyküsü olan hastalardır. Ayrıca inhalasyon anesteziikleri, nitröz oksit ve opioidler de postoperatif bulantı ve kusmaya katkıda bulunur. Erken beslenmeye ek olarak, aşırı sıvı yüklenmesi ve bağırsak ödemi önlemek için postoperatif dönemde intravenöz sıvı verilmesi en aza indirilmelidir [46]. Parenteral sıvılara ihtiyaç duyulursa, elektrolit bozulmasına (hiperkloremik metabolik asidoz) karşı korumak için normal salin yerine Ringer laktat solüsyonu gibi dengeli kristaloid solüsyonların kullanılması önerilmektedir. Cerrahiye takiben enteral beslenmede 5-7 günden fazla bir gecikme beklenmedikçe hastalara rutin olarak total parenteral nutrisyon verilmesi önerilmemektedir [2, 39, 48].

3.5 Postoperatif Analjezi

Uygun analjezi, erken postoperatif mobilitiyi kolaylaştırır, bu da insülin direncini azaltabilir, tromboembolik olayları ve akciğer enfeksiyonu oranlarını azaltabilir, kas gücünü artırabilir ve muhtemelen ileusu azaltabilir. Analjezi sağlamak ve özellikle opioidlerle ilişkili yan etkileri en aza indirmek amacıyla, bölgesel veya lokal anestezi ile birlikte multimodal opioid koruyucu analjezi kullanımı ERAS'ın önemli bileşenlerinden biridir. Subfasyal yara kateter yerleştirilmesinin analjeziyi önemli ölçüde iyileştirdiği ve opioid gereksinimlerini azalttığı bilinmektedir. Ameliyattan 24-72 saat sonra yara infiltrasyonu veya rektus kılıfı kanülleri ile torasik epidural analjezi kullanılması önerilir. Diğer tanımlanan teknikler ise anterolateral karın duvarındaki afferent sinirleri bloke eden transversus abdominis plane (TAP) kateterleri, paravertebral analjezi ve intratekal opioid kombinasyonlarıdır. Düzenli intravenöz veya oral parasetamolün yanı sıra non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, RS uygulanan hastalar için ERAS protokollerinde tanımlanmıştır [49].

3.6 Erken Mobilizasyon

Erken mobilizasyon insülin direncini azaltabilir, kas kaybını ve pulmoner atelektaziye önleyebilir, pulmoner fonksiyonları artırabilir, bağırsak motilitesini artırarak ileusu azaltabilir, hastanede kalış süresini ve morbiditeyi azaltır, tromboembolik olayları önleyebilir ve cerrahi iyileşmeyi hızlandırabilir. Uygun analjezi, erken postoperatif mobilitiyi kolaylaştırır. Erken ambulasyon, RS için ERAS protokollerinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Hastaların ameliyat günü 2 saat, postoperatif 1. gün 6 saat olmak üzere erken dönemde (ilk 24 saat) mobilize edilmesi önerilmektedir [7, 50].

3.7 Taburculuk Kriterleri

ERAS programları, hastaların yeterli oral alıma sahip olması, etkili oral ağrı yönetimi ile normal bağırsak fonksiyonu elde edilmesi, stoma veya neobladder mesane yeterliliği dahil olmak üzere başka hiçbir klinik veya biyokimyasal problem kalmaması durumunda taburculuğun gerçekleşmesini önermektedir. Stoma bakımı ile ilgili olarak, ilk perioperatif dönemde hasta katılımının sağlanması önemli bir rol oynamaktadır [39].

ERAS'ın Sonuçları

ERAS programları hastanın iyileşmesini geliştirmeyi amaçlar. ERAS etkinliğinin değerlendirilmesini için evrensel olarak kabul edilmiş bir "iyileşme" tanımı yoktur. ERAS programlarında en sık bildirilen iyileşme sonuç ölçüsü hastanede kalış süresidir. ERAS programlarının, hastaneye yeniden kabul oranlarını artırmadan, RS ve üriner diversiyondan sonra hastanede kalış süresini önemli ölçüde kısalttığına dair net kanıtlar mevcuttur. Kontrollere kıyasla ERAS uygulanan hastalarda daha düşük morbidite (ateş, yara iyileşme bozuklukları ve tromboz), analjeziklere daha az talep, daha yüksek fiziksel ve duygusal yaşam kalite skorları tanımlanmıştır [39, 49, 51, 52].

Peerbocus ve ark. [53] 2005 ile 2021 yılları arasında 953'ü ERAS ve 900'ü kontrol olmak üzere toplam 1853 katılımcının dahil edildiği bir meta-analiz yayınladılar. Meta-analiz biri retrospektif, diğerleri ise prospektif olan toplam 15 çalışmadan oluşmaktaydı. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda kullanılan ERAS elementleri sayısı 7 ile 16 arasında değişmekteydi. On üç çalışmadan elde edilen verilerin analizinde, ERAS uygulanan grubunun, ERAS uygulanmayan gruba kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($P < 0.00001$, 1471 katılımcı). Genel komplikasyonlar yüksek dereceli, düşük dereceli (Clavien-Dindo sınıflandırması) ve postoperatif ileus olarak tanımlanmış ve 12 çalışmadaki genel komplikasyon oranları analizinde ERAS'ın komplikasyon riskini azaltmadığı bulunmuştur (ERAS grubunda %44,3, ERAS

olmayan grupta %44,8, $P = 0.41$, 1507 katılımcı). Ayrıca, ERAS protokollerinin, geleneksel protokollerle karşılaştırıldığında advers olay riskini artırmadığı da bildirilmiştir. Meta-analizde, kullanılan diversiyon tipinden bağımsız olarak ERAS grubunda ilk bağırsak hareketine kadar geçen sürenin daha düşük olduğu gösterilmiştir ($P < 0.00001$, 1216 katılımcı, 10 çalışma). Bununla birlikte, ERAS uygulanmasının hastaların RS sonrasında yeniden yatış olasılığını önemli ölçüde azaltmadığı da vurgulanmıştır. Yeniden yatış oranı, ERAS grubunda %15,7 iken, ERAS uygulanmayan grupta ise %15,3 olarak bulunmuştur. ($P = 0.52$, 1077 katılımcı) [53].

Sonuç

Radikal sistektomide ERAS protokollerinin benimsenmesi ile ilgili, postoperatif iyileşmeye dair kanıtlara rağmen bazı engeller mevcuttur. Bunlar arasında bazı kanıtların kolorektal cerrahi literatüründen tahmin edilmesi, çoğunlukla farklı protokoller arasında tutarlılığın olmaması, ERAS protokollerinin bazı kurumlarda uygulanmasını ve sürdürülmesini etkileyebilecek multidisipliner iş birliği gereksiniminin olması sayılabilir. Gelecekteki uygulamalar, sadece hastanede yatış sırasında değil, taburcu olduktan sonra da hastanın perspektifinin ve yaşam kalitesinin etkisini içermelidir. Uygun hasta danışmanlığı, fiziksel kondisyon ve preoperatif medikal durum yanı sıra nütresyonel koşulların optimize edilmesi yaygın bir uygulama olarak kullanılmalıdır. İmmün beslenme ve TAP kateterlerinin kullanımı, mevcut ERAS protokollerini ve hasta sonuçlarını iyileştirmede umut verici rolü olabilecek gelecekteki potansiyel yönlerdir. Her bir maddenin farklı etkilerini değerlendirmek ve en uygun ERAS yolunu belirlemek için yüksek kaliteli, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sürekli protokol uyumluluğu denetimi, ERAS protokolünün sonuçlarını en üst düzeye çıkarmak açısından önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49.
2. Chenam A, Chan KG. Enhanced Recovery After Surgery for Radical Cystectomy. *Cancer Treat Res.* 2018;175:215-39.
3. Mukhtar S, Ayres BE, Issa R, Swinn MJ, Perry MJ. Challenging boundaries: an enhanced recovery programme for radical cystectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013 Apr;95(3):200-6.
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):164-74.
5. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997 May;78(5):606-17.
6. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005 Jun;24(3):466-77.
7. Sung LH, Yuk HD. Enhanced recovery after surgery of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):2986-96.
8. Smart NJ, White P, Allison AS, Ockrim JB, Kennedy RH, Francis NK. Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model. *Colorectal Dis.* 2012 Oct;14(10):e727-34.
9. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-95.
10. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1231-7; discussion 37.
11. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):285-305.

12. Tonnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg.* 1999 Jul;86(7):869-74.
13. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2003 Jul;238(1):1-5.
14. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):90-6.
15. Bertrand J, Siegler N, Murez T, Poinas G, Segui B, Ayuso D, et al. Impact of preoperative immunonutrition on morbidity following cystectomy for bladder cancer: a case-control pilot study. *World J Urol.* 2014 Feb;32(1):233-7.
16. Khaleel S, Regmi S, Hannah P, Watarai B, Sathianathan N, Weight C, et al. Impact of Preoperative Immunonutrition on Perioperative Outcomes following Cystectomy. *J Urol.* 2021 Nov;206(5):1132-38.
17. Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25(1):CD001544.
18. Tabibi A, Simforoosh N, Basiri A, Ezzatnejad M, Abdi H, Farrokhi F. Bowel preparation versus no preparation before ileal urinary diversion. *Urology.* 2007 Oct;70(4):654-8.
19. Xu R, Zhao X, Zhong Z, Zhang L. No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. *Int Urol Nephrol.* 2010 Dec;42(4):947-50.
20. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr.* 2013 Feb;32(1):34-44.
21. Patel SY, Trona N, Alford B, Laborde JM, Kim Y, Li R, et al. Preoperative immunonutrition and carbohydrate loading associated with improved bowel function after radical cystectomy. *Nutr Clin Pract.* 2022 Feb;37(1):176-82.
22. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 (4):CD004423.
23. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 Aug;28(8):556-69.
24. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder

- cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations. *Clin Nutr*. 2013 Dec;32(6):879-87.
25. Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, Steinberg J, Najjar PA, Steele GS, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *Eur Urol Focus*. 2020 Jan 15;6(1):74-80.
 26. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):242-51.
 27. Pariser JJ, Pearce SM, Anderson BB, Packiam VT, Prachand VN, Smith ND, et al. Extended Duration Enoxaparin Decreases the Rate of Venous Thromboembolic Events after Radical Cystectomy Compared to Inpatient Only Subcutaneous Heparin. *J Urol*. 2017 Feb;197(2):302-07.
 28. Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):265-72.
 29. Tobis S, Heinlen JE, Ruel N, Lau C, Kawachi M, Wilson T, et al. Effect of alvimopan on return of bowel function after robot-assisted radical cystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Oct;24(10):693-7.
 30. Mir MC, Zargar H, Bolton DM, Murphy DG, Lawrentschuk N. Enhanced Recovery After Surgery protocols for radical cystectomy surgery: review of current evidence and local protocols. *ANZ J Surg*. 2015 Jul-Aug;85(7-8):514-20.
 31. Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 Jan-Feb;36(1):63-72.
 32. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):196-201.
 33. Novara G, Catto JW, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):376-401.
 34. Tan WS, Tan MY, Lamb BW, Sridhar A, Mohammed A, Baker H, et al. Intracorporeal robot-assisted radical cystectomy, together with an

- enhanced recovery programme, improves postoperative outcomes by aggregating marginal gains. *BJU Int.* 2018 Apr;121(4):632-39.
35. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006 May;8(4):259-65.
36. Collins JW, Patel H, Adding C, Annerstedt M, Dasgupta P, Khan SM, et al. Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View. *Eur Urol.* 2016 Oct;70(4):649-60.
37. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):637-46.
38. Pillai P, McEleavy I, Gaughan M, Snowden C, Nesbitt I, Durkan G, et al. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of Doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy. *J Urol.* 2011 Dec;186(6):2201-6.
39. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, et al. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):176-87.
40. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014 Sep;101(10):1209-29.
41. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18(3):CD004929.
42. Adamakis I, Tyritzis SI, Koutalellis G, Tokas T, Stravodimos KG, Mitropoulos D, et al. Early removal of nasogastric tube is beneficial for patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Int Braz J Urol.* 2011 Jan-Feb;37(1):42-8.
43. Mattei A, Birkhaeuser FD, Baermann C, Warncke SH, Studer UE. To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):582-6.
44. Choi H, Kang SH, Yoon DK, Kang SG, Ko HY, Moon du G, et al. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or

- robotic radical cystectomy for bladder cancer: a prospective randomized comparative study. *Urology*. 2011 Apr;77(4):884-90.
45. Traut U, Brugger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23(1):CD004930.
 46. Smith J, Pruthi RS, McGrath J. Enhanced recovery programmes for patients undergoing radical cystectomy. *Nat Rev Urol*. 2014 Aug;11(8):437-44.
 47. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jul;35(4):473-87.
 48. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Mar;13(3):569-75.
 49. Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF. Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):363-71.
 50. Patel HR, Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, et al. Enhanced recovery after surgery: are we ready, and can we afford not to implement these pathways for patients undergoing radical cystectomy? *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):263-6.
 51. Daneshmand S, Ahmadi H, Schuckman AK, Mitra AP, Cai J, Miranda G, et al. Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2014 Jul;192(1):50-5.
 52. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):335-40.
 53. Peerbocus M, Wang ZJ. Enhanced Recovery After Surgery and Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Rep Urol*. 2021;13:535-47.

20. Bölüm

Kardiyotorasik Cerrahi Geçiren Hastalarda Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Elif KARAHAN¹
Mediha Didem KOÇOĞLU AĞCA²
Sevim ÇELİK³

1 Doç. Dr., Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, ekarahan@bartin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6371-871X

2 Yüksek lisans öğrencisi , Bartın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, mdidemkocoglu@gmail.com, ORCID ID:0000-0003-3374-1756

3 Prof. Dr., Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, scelik@bartin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2016-5828

Giriş

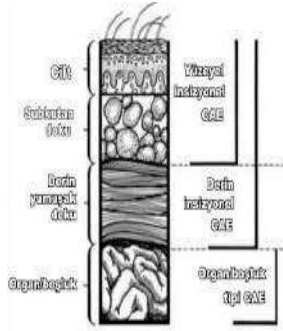
Gelişen teknoloji ile birlikte verilen sağlık hizmetleri ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki ilerlemelere rağmen sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar bu hizmeti almakta olan bireyler için risk oluşturmaktadır. Enfeksiyon Kontrolü ve Epidemiyoloji Uzmanları Derneği (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2021) tarafından “Hastalara tıbbi bakım alırken bir sağlık kuruluşunda bulaşabilecek enfeksiyonlar” olarak ifade edilen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi (2017)’nde “Hastaya bir sağlık kurumunda bakım ya da sağlık hizmeti sunulması sırasında gelişen ve o kuruma başvuru sırasında var olmayan ya da kuluçka döneminde olmayan enfeksiyonlar” olarak tanımlanmaktadır. Amerika’da faaliyet göstermekte olan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease and Prevention, CDC) 2018 verilerine göre hastanede yatan her 31 hastadan birinde en az bir sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon görülmektedir. Ülkemizde ise yapılan araştırmalara göre hastane yatışlarının %11’ini hastane hizmetleriyle temas sonucu sağlık durumu etkilenen bireyler oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019). Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, hasta güvenliğine yönelik ciddi bir tehlike olarak karşımıza çıkmakta ve hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır (Şen ve ark., 2019).

Cerrahi alan enfeksiyonları dünya genelinde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Ameliyat olan her üç kişiden birinde görülen cerrahi alan enfeksiyonları gereksiz antibiyotik kullanımını, sağlık hizmeti maliyetini ve hastane yatış süresini, morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır (Allegranzi ve ark., 2016; Boisson ve ark., 2019; Sganga ve ark., 2021). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi (2017) verilerinde cerrahi alan enfeksiyonlarının ülkemizdeki hızı %0,72 olarak açıklanmıştır. Cerrahi alan enfeksiyonu tanısı konan hastalardan %77’sinin ölüm sebebinin bu enfeksiyon olduğu belirtilmiştir (Anderson ve ark., 2014). Kardiyotorasik cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonu insidansı %3 ila 10,5 arasında değişmektedir (Wang ve ark., 2021). Hem ülke hem de dünya çapında yaygın olarak görülen ve ameliyat sonrası dönemde ciddi bir komplikasyon olan cerrahi alan enfeksiyonlarının %35 oranında önlenabilir olması, enfeksiyon kontrol önlemlerini sağlık bakımının kalitesinin yükseltilmesinde ön koşul haline getirmiştir (Sandström ve ark., 2021). Tüm dünyada sıfır enfeksiyon hedefiyle başlayan enfeksiyon paket önlemlerinin ve kanıta dayalı önerilerin uygulanması cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi için sağlık profesyonellerinin üzerinde durması gereken ciddi bir konudur. Bu kitap bölümünde kardiyotorasik cerrahi

geçiren hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu için risk faktörlerine ve cerrahi alan enfeksiyonunu önlemek amacıyla yapılan çalışmalarla birlikte kanıta dayalı önerilere yer verilmiştir.

Kardiyotorasik Cerrahi Ve Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) bir ameliyat sonrasında ilgili insizyon yeri, organ veya boşlukta görülen enfeksiyonlardır. Ameliyatı takip eden 30 - 60 gün içerisinde gelişmesi CAE tanısı için önemli bir kriterdir (CDC, 2019; Işık Andsoy ve Erbozkurt Çetin, 2020). Cerrahi alan enfeksiyonları tanısı görüldüğü bölgeye bağlı olarak üç farklı sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar; yüzeysel insizyonel, derin insizyonel ve organ/bosluk cerrahi alan enfeksiyonlarıdır (Şekil 1), (Balkan ve Çelebi, 2020; Kalkan ve Karadağ 2017; T.C. Sağlık Bakanlığı H.S.G.M., 2018).



Şekil 1: Cerrahi alan enfeksiyonları sınıflandırması

Kaynak: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar->

[db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/CERRAHI_ALAN_ENFEKSIYONU_SURVEYANSI.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/CERRAHI_ALAN_ENFEKSIYONU_SURVEYANSI.pdf)

Kardiyotorasik cerrahi, torasik boşluğun içindeki organların cerrahi tedavisinin yapıldığı tıp alanıdır. Genel olarak kardiyotorasik cerrahi ile kalp, akciğerler, plevral ve mediastinal yapılara müdahale edilmektedir. Kardiyak cerrahi, sadece göğüs insizyonu veya hem göğüs hem greft yeri insizyonunun yapıldığı koroner bypass ameliyatlarını, kapakçıklar ve septum dahil kalp üzerindeki ameliyatları içerir. Toraks cerrahisi ise kardiyak ya da vasküler olmayan torasik cerrahi; pnömonektomi ve hiyatal herni onarımını içermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı H.S.G.M. Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, 2018).

Kardiyak cerrahi sonrası gelişebilecek cerrahi alan enfeksiyonlarını osteomiyelit, myokardit, perikardit, endokardit, intraabdominal enfeksiyon ve mediastinit, toraks cerrahisi sonrası gelişebilecek cerrahi alan enfeksiyonlarını da osteomiyelit, mastit, intraabdominal enfeksiyon ve alt solunum yollarının diğer enfeksiyonu şeklinde sıralayabiliriz (T.C. Sağlık Bakanlığı H.S.G.M. Bulaşıcı

Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, 2018). Telli Dizman ve ark. (2019) yürüttükleri bir çalışmada kardiyotorasik cerrahi geçiren 238 hastada en sık görülen enfeksiyonun cerrahi alan enfeksiyonu olduğunu tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada kardiyak cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonun görülme sıklığı %6.6, torasik cerrahide ise cerrahi alan enfeksiyonu görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur. Cvijanovic ve ark. (2019), torasik cerrahi ameliyatı uygulanan 3370 hastadan 190'ında cerrahi alan enfeksiyonu geliştiğini ortaya koymuşlardır. Silva ve Barbosa (2012) yaptıkları bir araştırmada, kalp cerrahisi geçiren 384 hastadan 36'sında cerrahi alan enfeksiyonu geliştiğini ve bu hastaların 14'ünde de mortalite olduğunu saptamışlardır. Lemaigen ve ark. (2015), yürüttükleri bir sörveyans çalışması ile kardiyak cerrahi uygulanan 7.170 hastadan 292'sinde cerrahi alan enfeksiyonu geliştiğini tespit etmişlerdir. Akil ve ark. (2016), kardiyak cerrahi sonrasında derin sternal yara enfeksiyonları insidansının %1,3-8 olduğunu, bu enfeksiyonların %9.8-14'lük bir oranda mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Gelijns ve ark. (2014) araştırmalarında kardiyak cerrahi sonrasında hastaların %5'inde majör enfeksiyon geliştiğini saptamışlardır. Bu araştırmaya göre kardiyak cerrahi geçiren hastalarda en çok görülen derin cerrahi alan enfeksiyonları sırasıyla; mediastinit, miyokardit, perikardit ve endokardittir.

Kardiyotorasik Cerrahi Geçiren Hastalarda Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Kardiyotorasik cerrahi sonrası gelişen cerrahi alan enfeksiyonları için risk faktörlerini hastaya, ameliyata ve hastane sürecine ait risk faktörleri şeklinde sıralayabiliriz.

Hastaya Ait Risk Faktörleri

Hastaya ait faktörler olan yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kitle indeksi, ASA skoru, ameliyat öncesi enfeksiyon varlığı gibi değişkenlerin torasik cerrahi sonrasında cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirtilmektedir. (Cvijanovic ve ark., 2019). Telli Dizman ve ark. (2019), araştırmalarında ASA skoru yüksek olan hastaların kardiyotorasik cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonu risklerinin arttığı bulgusunu elde etmişlerdir. Balachandran ve ark. (2016), sternal komplikasyonlar için risk faktörlerini; kadın cinsiyet, aktif sigara kullanımı, diyabet hastalığı ve obezite olarak sıralamıştır. Vitartaite ve ark. (2021) yaptıkları bir incelemede koroner bypass sonrası derin sternal yara enfeksiyonu geçiren bireylerin beden kitle indekslerinin obezite ile uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre beden kitle indeksi 25kg/m² nin üzerinde olan hastalarda mediastinit riski 1,15 kat artmıştır. Palling ve ark. (2018)' nın çalışması sonucunda kardiyotorasik cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonu için hastanın ameliyat öncesi dönemde S. Aureus

kolonizasyonunu ve diabetes mellitus tanısının olması orta derecede risk olarak tespit edilmiştir. Pongbangli ve ark. (2021) S. Aureus burun taşıyıcılığının elektif kalp cerrahisi geçiren hastalarda yüzeysel cerrahi alan enfeksiyon riskini artırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Ameliyat öncesi dönemde hipotalbüminemi (<3.0 g/mL) ve kötü beslenmenin de sternal enfeksiyonları arttırdığı belirtilmektedir (Lazar ve ark., 2016). Kronik obstrüktif hava yolu hastalığının varlığı da hastaya ait risk faktörleri arasındadır (Cardiothoracic Interdisciplinary Research Network ve diğerleri, 2019).

Ameliyata ve Hastane Sürecine Ait Risk Faktörleri

Toraksik cerrahi ameliyatlardan sonra cerrahi alan enfeksiyonu oluşumunun yoğun bakım ünitesine yatış, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, santral venöz kateter kullanımı, ameliyat süresi, cerrahi yöntem, göğüs tüpü kullanımı ve drenin kalış süresi, kontamine ve kirli/enfekte yara gibi değişkenlerle anlamlı seviyede ilişkili olduğu belirlenmiştir (Cvijanovic ve ark., 2019). Balachandran ve ark. (2016), ikili internal meme arter

grefti kullanımının, sternumun birden fazla açılmasının ve kan ürünü ihtiyacının sternal enfeksiyon riskini artırdığını belirtmişlerdir. Bell ve ark. (2017), ameliyat sırası döneme ait risk faktörlerini; uzamış kardiyopulmoner bypass zamanı (>150 dk.), acil cerrahi ameliyat, bilateral internal meme arter greftleme ve intra aortik balon pompası kullanımı olarak sıralamışlardır. Ameliyat sonrasındaki risk faktörlerini ise; kan transfüzyonları, yara bakımının prosedürlere uygun yapılmaması, inotropoların ya da mekanik ventilasyonun 24 saatten uzun kullanılması ve revizyon ameliyatları şeklinde belirtmişlerdir. Antibiyotik profilaksisinin tipi ve süresi ile ameliyat sonrası enfeksiyon gelişiminin ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gelijns ve ark., 2014). Ayrıca uygun olmayan el hijyeninin ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında cerrahi alan enfeksiyonları için risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bell ve ark., 2017; Lemaigren ve ark., 2015).

Kardiyotorasik Cerrahi Sonrası Gelişen Cerrahi Alan Enfeksiyonunun Önlenmesinde Kanıta Dayalı Öneriler

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC,2017) kanıta dayalı önerilerin kanıt düzeylerini teorik temel, literatür desteği ve uygulanabilirlik yönlerinden değerlendirerek aşağıdaki gibi kategorize etmiştir:

Kanıt Düzeyleri Açıklaması
Kategori IA; Yüksek ila orta kalitede kanıtlarla desteklenen güçlü bir öneri
Kategori IB; Düşük ila çok düşük kaliteli kanıtlarla desteklenen güçlü bir öneri
Kategori IC; Eyalet veya federal düzenlemelerin gerektirdiği güçlü bir tavsiye
Kategori II; Klinik yararlar ve zararlar arasında bir değiş tokuş olduğunu öne süren herhangi bir kalitede kanıtla desteklenen zayıf bir öneri.
Tavsiye yok; Çözülmemiş sorun. Hakkında yayınlanmış kanıt yok.

Ameliyat Öncesi Dönemde Kanıta Dayalı Öneriler

Hastanın hazırlanması

- Elektif cerrahi ameliyatlardan önce hastada enfeksiyon durumu tanımlanmalı ve varsa tedavi edilene kadar ameliyat ertelenmeli. (Kategori IA)
- Tüm uzak ekstratorasik enfeksiyonlar, kardiyak cerrahi öncesinde tedavi edilmeli. (Kategori IC)
- Staphylococcus nazal taşıyıcılarını belirlemek için kardiyak cerrahi öncesinde hastalardan nazal sürüntü alınıp MRSA taraması yapılmalı. (Kategori IA)
- PCR testinin ya da MRSA taramasının pozitif olmadığı tüm kalp cerrahisi prosedürleri için rutin mupirosin uygulaması önerilir. (Kategori IA)

Walsh ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada kardiyotorasik cerrahi öncesinde tüm hastalara rutin olarak burun dekolonizasyonu uygulamış ve kardiyotorasik cerrahi sonrasında gelişen cerrahi alan enfeksiyonlarında %93 oranında azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Yine kardiyotorasik cerrahi geçiren hastalarla yapılan başka bir çalışmada da mupirosin kullanımının yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu gelişimini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2021).

- Tüy temizliği sadece gerekli olduğunda yapılmalı, yapılacaksa ameliyattan hemen önce yapılmalı ve tüy temizliğinde jilet yerine elektrikli kesme makinesi (clipper) kullanılmalı. (Kategori IA)
- Diyabet hastası olsun veya olmasın tüm hastaların kan glikoz düzeyleri kontrol altına alınmalı ve 200mg/dL' den düşük seviyede tutulmalı. (Kategori IA)
- Hasta sigarayı bırakmaya veya en azından ameliyat öncesi en az 30 gün uzak durmaya teşvik edilmeli. (Kategori IB)
- Hastanın ameliyat öncesi gece antiseptik ajanlar ile duş/banyo yapması sağlanmalı. (Kategori IB)

Wei ve ark. (2021), yürüttükleri bir meta analiz çalışması sonucunda kardiyak cerrahi öncesinde klorheksidin ile duş uygulamasının yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğunu ortaya koymuşlardır.

- Antimikrobiyal profilaksi sağlanmalı. (Kategori IB)
- Hipoalbuminemi ve kötü beslenme durumu ameliyat öncesi dönemde mümkünse düzeltilmeli. (Kategori IB)

Cerrahi ekip için el/önkol antisepsisi

- Lavabolar sıçrama riskini azaltacak şekilde tasarlanmış olmalı. (Kategori II)
- Cerrahi el hazırlığına başlamadan takılar çıkarılmalı. (Kategori II)
- Ellerde gözle görünür kirlenme varsa öncelikle sabunla yıkanmalı. (Kategori II)
- Tırnaklar 2mm'den kısa olmalı ve takma tırnak kullanılmamalı. (Kategori IB)
- Tırnak temizleyicisi ile tırnak altları akan suyun altında temizlenmeli. (Kategori II)
- Oje sürme konusunda tavsiye yok. (Çözülmemiş sorun)

Yıldırım Tank ve Çelik (2018) 33 ameliyathane hemşiresi ile yaptıkları bir çalışmada taze sürülmüş ojenin bakteriyel kolonizasyonun oluşmasını artırmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

- Cerrahi el hazırlığı için fırça önerilmez. (Kategori IB)
- Cerrahi el antisepsisi uygun bir antimikrobiyal sabun veya alkol bazlı el ovucu kullanılarak yapılmalı. (Kategori IB)
- Cerrahi el antisepsisinde eller ve ön kollar kullanılan antimikrobiyal sabunun üretici firması tarafından önerilen süre boyunca (genellikle 2-5 dakika) ovulmalı. (Kategori IB)
- Alkol bazlı el ovucu kullanılacaksa üretici firma talimatında geçen süre boyunca ve yalnızca kuru ellere uygulanmalı. (Kategori II)

Enfekte veya kolonize cerrahi personel yönetimi

- Cerrahi personele eğitim verilmeli ve bulaşıcı hastalık belirtilerine sahip olduklarında iş sağlığı hizmeti denetçilerine iletmeleri konusunda teşvik edilmeli (Kategori IB)
- Cerrahi personelde bulaşıcı bir hastalık tespit edildiğinde izlenecek politika açık olarak belirlenmeli (Kategori IB)

- Cerrahi personelde akıntılı lezyon varsa uygun kültürler alınmalı ve bu personelde enfeksiyon durumu dışlanana kadar veya lezyon iyileşene kadar personel görevden uzaklaştırılmalı. (Kategori IB)
- Cerrahi personel ile hastaneden kaynaklanan enfeksiyon yayılımı arasında epidemiyolojik olarak bir ilişki bulunmadığı sürece; S. Aureus, A grubu streptokok gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu tespit edilen personel görevden rutin olarak uzaklaştırılmamalı (Kategori IB)

Antimikrobiyal profilaksi

- İlk olarak intravenöz yol kullanılmalı. Antibiyotiğin serum ve dokulardaki etkin düzeyi ameliyat boyunca ve ameliyathanede kesinin kapatılmasından birkaç saat sonrasına kadar korunmalı. (Kategori IA)
- Sefalosporin türevi antibiyotik cilt insizyonundan 60 dakika önce intravenöz olarak verilmeli ve 48 saatten fazla sürmemeli. (Kategori IA)

Ameliyat Sırası Dönemde Kanıta Dayalı Öneriler

Antimikrobiyal profilaksi

- Sternotomi içeren tüm cerrahi prosedürlerde sternum kesisi atılmadan ve kapanmadan önce kesik kenarlarına topikal antibiyotikler uygulanmalı. (Kategori IB)
- Sefalosporin türevi bir antibiyotik ameliyat başlangıcından 60 dakika içinde uygulanmalı ve 4 saatten uzun süren ameliyatlara için yeniden uygulanmalı. Doz ayarlaması hasta ağırlığına göre yapılmalı. (Kategori IA)

Havalandırma

- Ameliyathanede pozitif basınçlı havalandırma sağlanmalı. (Kategori IB)
- Ameliyathane odasındaki hava, havalandırma sistemi tarafından saatte en az 15 kez değiştirilmeli, bunun da en az 3'ü taze hava olmalı. (Kategori IB)
- Dışarıdan alınan taze hava veya tekrar kullanılacak olan oda havası mutlaka standart filtrelerce filtre edilip odaya sonra verilmeli. (Kategori IB)
- Hava ameliyat odasının tavanından verilip, tabandan geri emilmeli. (Kategori IB)
- Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek için ameliyat odasında ultraviyole ışın kullanılmamalı. (Kategori IB)
- Sadece personel, hasta, malzeme geçişine izin verilmeli, gerekli durumlar haricinde ameliyat odasının kapısı daima kapalı tutulmalı. (Kategori IB)
- Ameliyat odasına gereksiz giriş çıkışlar önlenmeli. (Kategori II)

Çevre temizliği ve yüzeylerin dezenfeksiyonu

- Yüzeylerde gözle görünür kirlenme veya kan ve vücut sıvılarıyla kontaminasyon olduğu durumlarda bir sonraki ameliyattan önce etkilenen bölgeleri temizlemek için EPA onaylı bir hastane dezenfektanı kullanılmalı. (Kategori IB)
- Ameliyathane girişinde yapışkan paspaslar kullanılmamalı. (Kategori IB)
- Günün veya gecenin son ameliyatından sonra ameliyat odasının zemini EPA onaylı bir hastane dezenfektanı ile ıslak olarak vakumlanmalı. (Kategori II)

Cerrahi aletlerin sterilizasyonu

- Tüm cerrahi aletler yayınlanmış kılavuzlara göre sterilize edilmeli. (Kategori IB)
- Flaş sterilizasyon yalnızca hemen kullanılması gereken durumlarda tercih edilmeli. (Kategori IB)

Cerrahi kıyafet ve örtüler

- Cerrahi maske ameliyat odasına girilirken, ameliyat başlamışsa, başlamak üzereyse veya steril cerrahi ekipman açılmışsa, ağız ve burun tamamen kapanacak şekilde ameliyat boyunca takılmalı. (Kategori IB)
- Ameliyat odasına girilirken tüm saçlar kapatılacak şekilde bone takılmalı. (Kategori IB)
- Galoş giyilmemeli. (Kategori IB)
- Sıvı geçişini engelleyen cerrahi önlük ve örtüler kullanılmalı. (Kategori IB)
- Gözle görülür derecede kirlenen veya kanla teması olan takımlar değiştirilmeli. (Kategori IB)

Asepsi ve cerrahi teknik

- İntravasküler cihazlar, spinal veya epidural anestezi kateterler yerleştirilirken veya intravenöz ilaç uygulamaları sırasında aseptik ilkelere uyulmalı. (Kategori IA)
- Doku nazikçe tutulmalı, etkili hemostaz sağlanmalı ve yabancı cisimler en aza indirilmeli. (Kategori IB)
- Özellikle enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda sternum sekiz rakamı tekniği ile kapatılmalı. (Kategori IIB)

- Drenaj gerekliyse boşaltmak için kapalı aspiratör kullanılmalı, dren ameliyat kesinden uzak bir yere yerleştirilmeli ve mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalı. (Kategori IB)

Glisemik kontrol

- Serum glukoz düzeyinin <180 mg/dL olması için sürekli insülin infüzyonu başlanmalı. (Kategori IA)

Ameliyat Sonrası Dönemde Kanıta Dayalı Öneriler

Ameliyat sonrası kesi bakımı

- Ameliyattan sonraki 24 saat içerisinde burun içine mupirosin uygulanmalı ve nazal sürüntü testi pozitif olan hastalarda 5 gün süreyle devam edilmeli. (Kategori IB)
- Ameliyat sonrasında birincil olarak kapatılmış steril insizyon yara örtüsü 24-48 saat korunmalı. (Kategori IB)
- Pansuman değişiminden önce ve sonra veya cerrahi alanla herhangi bir temasta eller yıkanmalı. (Kategori IB)
- Pansuman değişiminde steril teknik uygulanmalı. (Kategori II)
- Sternal ayrılma ve enfeksiyon insidasyonunu sınırlayabileceği düşünüldüğünden dış göğüs destek yelekleri önerilir. (IIB)

Antimikrobiyal profilaksi

- Antibiyotik tedavisine ameliyat sonrası dönemde 48 saatten fazla devam edilmemeli. (Kategori IA)
- Serum glukoz düzeyi <180 mg/dL tutmak için en az 24 saat sürekli insülin infüzyonu başlatılmalı. (Kategori IA)

Diğer faktörler

- Kanamaya bağlı tekrarlayan ameliyatlara engellemek için hemostaz sağlanmalı.
- Ekstübasyon mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmeli.
- Kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateterlerin mümkün olan en kısa zamanda çıkarılması sağlanmalıdır.

(Alleganzi, 2016; Cardiothoracic Interdisciplinary Research Network ve diğerleri, 2019; CDC, 2017; Kalkan ve Karadağ, 2017; Lazar ve ark., 2016; World Health Organization, 2009)

SONUÇ

Cerrahi alan enfeksiyonları kardiyotorasik cerrahi sonrasında hastaların hastanedeki yatış sürelerini uzatan, antibiyotik kullanımını artırarak maliyetin artmasına yol açan, hastalarda strese, yaşam kalitelerinin düşmesine, fonksiyonel bozukluklara ve hatta ölüme sebep olabilen istenmedik bir tablodur. Cerrahi alan enfeksiyonlarının önemli düzeyde önlenabilir olması ve bu alanda sürekli yeni araştırmaların yapılması tüm sağlık profesyonellerinin farkında olması gereken bir durumdur. Sağlık bakım hizmetini sağlayan ekibin vazgeçilmez bir parçası olan hemşirelerin, kardiyotorasik cerrahi geçiren hastalarda cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi için risk faktörlerini tanıması, enfeksiyon önlem paketlerine ve kardiyotorasik cerrahi alanında ortaya konulmuş kanıta dayalı uygulamalara hakim olması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Akil, A., Schnorr, P., Wiebe, K. (2016). Strategies for the treatment of postoperative sternal infections. *Zentralblatt fur Chirurgie*, 141(1), 93-101. doi: 10.1055/s-0035-1558097.
2. Allegranzi, B., Bischoff, P., Jonge, S., Zeynep Kubilay, N., et. all. (2016). New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), 276-287. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30398-X
3. Anderson, D. J., Podgorny, K., Berrios-Torres, S. I., Bratzler, D. W., et al. (2014). Strategies to prevent surgical site infections in Acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 35(6), 605-627. doi: 10.1086/676022
4. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). (2021). What are healthcare-associated infections?. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: https://apic.org/monthly_alerts/what-are-healthcare-associated-infections/
5. Balachandran, S., Lee, A., Denehy, L., Lin, K. Y., et al. (2016). Risk factors for sternal complications after cardiac operations: A systematic review. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102, 2109-2117. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.047
6. Balkan, A., Çelebi, C. (2020). Cerrahi alan enfeksiyonları. *Black Sea Journal of Health Science Open Access Journal*, 3(2), 46-50.
7. Bell, X. Z., Hinderer, K. A., Winter, D. M., Alessandrini, E. A. (2017). Preventing sternal wound infections after open-heart surgery. *Nursing*, 47(4), 61-64. doi: 10.1097/01.NURSE.0000511807.60464.ed.
8. Boisson, M., Corbi, P., Kerforne, T., Camilleri, L., et. all. (2019). Multicentre, open-label, randomised, controlled clinical trial comparing 2% chlorhexidine–70% isopropanol and 5% povidone iodine–69% ethanol for skin antisepsis in reducing surgical-site infection after cardiac surgery: the CLEAN 2 study protocol. *BMJ Open*, 9(6), e026929. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026929
9. Cardiothoracic Interdisciplinary Research Network, Rogers, L., Vaja, R., Bleetman, D. et. all. (2019). Interventions to prevent surgical site infections in Adults undergoing cardiac surgery (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews, 5. doi: 10.1002/14651858.CD013332.
10. Centers for Disease and Prevention (CDC). (2017). Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2623725>

11. Centers for Disease and Prevention (CDC). (2018). Healthcare-associated infections. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hai/data/index.html>
12. Centers for Disease and Prevention (CDC). (2019). What is a surgical site infection?. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/hai/ssi/faq_ssi.html
13. Cvijanovic, V. S., Ristanovic, A. S., Maric, N. T., Vesovic, N. V. et al. (2019). Surgical site infections incidence and risk factors in thoracic surgical procedures: A 12- year prospective cohort study. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 13(3), 212-218. doi: 10.3855/jidc.11240.
14. Gelijns, A. C., Moskowitz, A., J., Acker, M. A., Argenziano, M., et al. (2014). Management practices and major infections after cardiac surgery. *Journal of The American College of Cardiology*, 64(4), 372-81. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.052.
15. Işık Andsoy, I., Erbozkurt Çetin, E. (2020). Ameliyathane çalışanlarının cerrahi sürece ilişkin cerrahi alan enfeksiyonlarını risk faktörleri bilgi durumunun belirlenmesi. *Cerrahi Ameliyathane Sterilizasyon Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Dergisi*, 1(3), 1-14.
16. Kalkan, N., Karadağ, M. (2017). Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede güncel yaklaşımlar ve hemşirelere yönelik önleme girişimleri algoritması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 280-289.
17. Lazar, H. L., Salm, T. V., Engelman, R., Orgill, D., Gordon, S. (2016). Prevention and management of sternal wound infections. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(4), 962-972. doi: 10.1016/j.jtevs.2016.01.060
18. Lemaigen, A., Birgand, G., Ghodhbane, W., Alkhoder, S., et al. (2015). Sternal wound infections after cardiac surgery: incidence and risk factors according to Clinical presentation. *Clinical Microbiology Journal*, 21(7): 674, e11-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.025
19. Palling, F. P., Olsen, K., Ohneberg, K., Wolkewitz, M., et. all. (2018). Risk prediction for *Staphylococcus aureus* surgical site infection following cardiothoracic surgery; A secondary analysis of the V710- P003 trial. *Plos One*, 21(13), e0193445. doi: 10.1371/journal.pone.0193445
20. Pongbangli, N., Oniem, N., Chaiwarith, R., Nantsupawat, T., Phrommintikul, A., Wongcharoen, W. (2021). Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and surgical site infections rate among patients undergoing elective cardiac surgery. *International Journal of Infectious Diseases*, 106, 409-414. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.024

21. Sandström, N., Magnusson, A., Wickbom, A., Friberg, Ö. (2021). Addition of benzylpenicillin to antibiotic prophylaxis reduces deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Infection Prevention in Practice*, 3(3), 100161. doi: 10.1016/j.infpip.2021.100161
22. Sganga, G., Baguneid, M., Dohmen, P., Giamarellos Bourboulis, E. J., et. all. (2021). Management of superficial and deep surgical site infection: an international multidisiplinary consensus. *Updates In Surgery*, 73(4), 1315-1325. doi: 10.1007/s13304-021-01029-z.
23. Silva, Q. C. G., Barbosa, M. H. (2012). Risk factors for surgical site infection in cardiac surgery. *Acta Paulista de Enfermagem*, 25(2), 89-95. doi: 10.1590/S0103-21002012000900014
24. Şen, S., Uğur, E., Afacan, S., Sönmezoğlu, M. (2019). Yoğun bakım enfeksiyonlarının önlenmesinde bakım paketlerinin kullanımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 23(1), 27-35.
25. Telli Dizman, G., Aktaş, F., Sökülmez Yıldırım, S., Uğraş Dikmen, A. (2019). Kardiyotorasik cerrahi sonrası cerrahi alan enfeksiyonları insidansı ve risk faktörlerinin araştırılması. *Klinik Dergisi*, 32(2), 182-189. doi: 10.5152/kd.2019.40
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2017). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ulusal_Saglik_Hizmeti_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Rehberi_Versiyon_1.pdf
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. (2018). Cerrahi Alan Enfeksiyonu Sürveyansı. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/CERRAHI_ALAN_ENFEKSIYONU_SURVEYANSI.pdf
28. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. (2019). Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40564/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf>
29. Vitartaite, M., Vaičiulytė, D., Vencloviene, J., Širvinskas, E., et. all. (2021). Risk factors associated with an increased risk of deep sternal wound infections in patients after coronary artery bypass grafting and heart defect surgery. *The Heart Surgery Forum*, 24(4), 741-745. doi: 10.1532/hcf.3935
30. Walsh, E. E., Greene, L., Kirsner, R. (2011). Sustained reduction in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery.

Archives of Internal Medicine, 171(1), 68-73. doi: 10.1001/archinternmed.2010.326

31. Wang, L., Ji, Q., Hu, X. (2021). Role of targeted and universal mupirocin-based decolonization for preventing surgical-site infections in patients undergoing cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 21(5), 416. doi: 10.3892/etm.2021.9860
32. Wei, J., He, L., Weng, F., Huang, F., Teng, P. (2021). Effectiveness of chlorhexidine in preventing infections among patients undergoing cardiac surgeries: a meta- analysis and systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10(1), 140. doi: 10.1186/s13756-021-01009-3.
33. World Health Organization, (2009). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. Erişim tarihi: 10.07.2022. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70126/WHO_IER_PSP_2009.07_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
34. Yıldırım Tank, D., Çelik, S. (2018). Effect of use of nail polish on bacterial colonization after surgical handwashing in operating room nurses: a preliminary study. *Cukurova Medical Journal*, 43(3), 698-705. doi: 10.17826/cumj.383360

21. Bölüm

Sağlık Kurumlarında Temel Ergonomik İlkeler

Emel TUĞRUL¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi , Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, emelturul@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-9046-0681

Hastanelerde ve diğer sağlık kurumlarında çalışan sağlık çalışanlarının ortama bağlı olarak fiziksel, kimyasal, biyolojik, çevresel ve psiko-sosyal risklere maruz kalmaktadır. Sağlık kurumları bu risklerin azaltılması ya da ortadan kaldırılması için bir takım çalışmalar yürüterek gerekli önlemleri almalıdır. Bunun yanında çalışma ortamının fizyolojik olarak uygun hale getirilmesi, kullanılan malzemelerin bireylere ve kullanıldığı yere uyumlandırılması konuları da sağlık kurumlarında ergonominin temelini oluşturmaktadır (1,14).

Türkiye’de 2012’de 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu yürürlüğe girmiştir. Bu kanuna göre; işveren kurumlar, çalışanların maruz kaldığı riskleri önlenmek, gerekli tedbirleri almak, ihtiyaç duyulan malzemeleri temin etmek, çalışma ortamını iyileştirmek gibi düzenlemeleri yapmaktan sorumludur (11).

Sağlık kurumlarında ergonomi ilkeleri tüm sağlık çalışanlarının çalışma koşullarını dikkate almalıdır. Sağlık kurumlarında, özellikle yoğun bakım servislerinde, özel bakım veren kuruluşlarda, sürekli yatağa bağımlı hastaların bulunduğu kurumlarda fiziksel ergonomi ilkelerine dikkat edilmelidir. Bununla beraber; biyolojik ve kimyasal etkenlerde çalışma ortamının düzenlenmesinde önemlidir. Hastanelerde, ilaç hazırlama kuralları (özellikle kemoterapi ilaçları), delici- kesici aletlere maruz kalma, kan ve kan ürünleri ile enfekte olma, hastane enfeksiyonları, temizlikte kullanılan dezenfektanlar ve sterilizasyon üniteleri (civa ve glutelaldehit), radyasyona maruz kalma, ameliyathanelerde toksik gazlara maruz kalma ve diğer kimyasallar da çalışma ortamında önemli risk faktörleridir (6, 13,20). Bu risklerin yanında çalışma temposunun yoğun olması, çalışma saatlerinin uzun ve kesintisiz olması, ergonomik olmayan fiziksel ortamlar sağlık çalışanlarının diğer meslek gruplarına göre mesleki risklerle karşılaşma oranı daha fazladır. Bu durum çalışanların hem fiziksel hem de psikolojik olarak sağlıklarını olumsuz etkilemektedir (9,16).

Hastane planlanırken; hasta ve personelin gereksinimleri dikkate alınmalıdır. Hasta gereksinimleri; gizlilik, yatak çevresinde oturacak bir yer, gereksinimlerini karşılayacak oda düzeni ve kalkabilen hastalar için görüşme odası ve yemek odası sayılabilir. Hemşire gereksinimleri; hastaları kolayca gözlemleme ve ulaşma kolaylığı, acil durumlarda ekibi çağırma düzeni, hasta odalarına yakın tedavi odası, servis içinde ayrı bir hemşire odası sayılabilir. Hekimler için ise; hastayı yeterli gizlilikte muayene edeceği bir oda, gerektiğinde hastayı izole edeceği bir oda, hemşireye ulaşabileceği bir sistem gibi gereksinimler sayılabilir (18, 21).

Sağlık kurumlarında ergonomik riskleri azaltmak için alınabilecek önlemler şu şekilde gruplanabilir:

1. Mühendislik kontrol çalışmaları: Bu çalışmalar risklerin en alt seviyeye indirgenmesini ve kalıcı çözüm önerilerinin ortaya konması için yapılan çalışmalardır. Kurumun fiziki yapısı, klinik tasarımı ve çalışma ortamlarını düzenleyerek yürütülen çalışmalardır.

2. İdari birimlerin çalışmaları: sağlık kurumlarında idari birimler çalışanların çalışma saatlerinin ve vardiyalarının düzenlenmesinden, eğitim programlarının planlanmasından ve çalışanlar arasında iletişimin artırılmasından sorumludur. Verimlilik artışı için bu konularda gerekli düzenlemeleri yapar ve görev dağılımını planlar.

3. Sağlık çalışanlarının psiko-sosyal durumlarına ilişkin çalışmalar: sağlık kurumlarındaki çalışma ortamı ve yoğun görevler çalışanların davranışlarını etkiler. Bu çalışmalar çalışanların iletişim ve davranış kontrolleri ile ilgili eğitimler düzenlemek ve gerekli durumlarda psikolojik destek sağlamak ile ilgili çalışmaları yürütür (4).

Sağlık kurumlarında ergonomi ilkeleri şu başlıklar altında düzenlenebilir:

1. Fiziksel faktörler ve alınacak önlemler
2. Kimyasal faktörler ve alınacak önlemler
3. Enfeksiyona yol açabilecek faktörler ve alınacak önlemler
4. Ergonomik faktörler
5. Psiko- sosyal faktörler (20).

1. Fiziksel Faktörler Ve Alınacak Önlemler

Gürültü: Grup ve bireylerde istenmeyen fizyolojik ve psikolojik etkiler üretebilen herhangi bir ses olarak tanımlanabilir. Gürültü düzeyleri neden oldukları olumsuz etkilere göre şu şekilde derecelendirilmektedir:

1. Derece: $L = 30 \text{ dB(A)} - 65 \text{ dB (B)}$: Konforsuzluk, rahatsızlık, öfke, kızgınlık, konsantrasyon ve uyku bozukluğu.
2. Derece: $L = 65-90 \text{ dB(B)}$: Fizyolojik tepkiler; kan basıncının artması, kalp atış ve solunumun hızlanması, beyin sıvısında basınç azaltması, ani refleksler.
3. Derece: $L = 90-120 \text{ dB(B)}$: Fizyolojik tepkilerin artması, baş ağrıları.
4. Derece: $L > 120 \text{ dB(B)}$: İç kulakta sürekli hasar ve dengenin bozulması.
5. Derece: $L > 140 \text{ dB(B)}$: Ciddi beyin tahribatı (15).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hastanelerde gürültü düzeyi gündüz 40 dB, gece ise 30 dB'li geçmemelidir. Hastanede özellikle gündüz kalabalığın yoğun olduğu yerlerde, (laboratuarlarda, polikliniklerde, yemekhanelerde) gürültü daha fazla olmaktadır. Hastanede gürültü hem hastaları hem de çalışanları olumsuz etkiler. Yoğun bakım ünitelerinde gürültü derecelerini ölçen bir çalışmada, Pugh ve arkadaşları, gürültü düzeyinin 70 dB'e kadar çıktığını tespit

etmişlerdir. Gürültünün nedenleri arasında; monitör sesleri, aspirasyon sesleri, çalışanların konuşmaları, kapı kapatırken çıkan sesler, telefon sesleri, televizyon sesi, nebülizatör sesi, İnfüzyon pamp cihazlarının sesi, ayak sesleri gibi faktörlerin etkili olduğu ortaya konmuştur. Sadece yoğun bakımlarda değil aslında hastane ortamında da gürültünün kaynağı olarak bu faktörler sayılabilir (22, 24).

Gürültüyü azaltmak için alınacak önlemler şu şekilde sıralanabilir.

- Hastane ortamında yüksek sesle konuşmamalıdır.
- Özellikle çalışanlar gürültü çıkarmayacak ayakkabılar tercih etmelidir.
- Gece 23 ile 05 saatleri arasında radyo, televizyon açılmamalı, telefon sesleri kısılmalıdır.
- Kapılar otomatik açılıp kapanan özellikte tercih edilmelidir.
- Monitör alarmlarının sesleri minimum düzeye indirgenmelidir.
- Kullanılan tıbbi cihazların sesleri duyulabilecek seviyeden daha yüksek seviyeye çıkarılmamalıdır. Düzenli olarak bakımları yapılmalıdır.
- Tekerlekler plastikle kaplanmalıdır (21,22).

Havalandırma ve nemlendirme:

Hastanelerde havalandırma sistemleri, uygun sıcaklığı, nemi ve çalışanların ve hastaların sağlığını koruyacak özellikte bir hava akımını sağlamalıdır. Havalandırmada filtreli sistem tercih edilmelidir. Özellikle nazokomyal enfeksiyonlardan korunmak için ameliyathane, yoğun bakım odaları ve basınç sistemlerinin kullanıldığı odalardaki nem oranları ve havalandırma sistemleri dikkatle ayarlanmalıdır. Hastane ortamında nem oranı % 30 ile %60 arasında olmalıdır. Sıcaklık ise, ortalama 18- 25 derece olmalıdır (19).

Aydınlatma:

Doğal aydınlatma; yeterli ve doğal aydınlatma için pencere alanı döşeme alanının 1/5-1/7'si kadar olmalıdır. Yapay aydınlatmada; duvara monte edilen 90 watt ile odalar aydınlatılmalıdır. Gece ise 20 watt'lık ampuller kullanılmalıdır (19).

Mobilyalar:

Hasta odalarında; her hasta için odada bir koltuk, etajer, çöp kovası ve yemek için yatak üzerinde hareket edebilen bir masa olmalıdır. Hasta karyoları; ayak ve baş ucu kalkabilen, yanlarda parmaklığı olan ve tekerleklerini sabitleyen emniyet kilidi olan türden olmalıdır. Yataklar ise; mümkünse yaylı olmalıdır. Hastanın vücut postürünün bozulmaması için yatak sert fakat rahat olmalıdır. Sünger yataklar kullanılmamalıdır. Yastıklar; çeşitli

boy ve kalınlıkta sünger kırıntıları ve pamuktan olmalıdır. Battanîyeler; tüy dökmeyen, açık renkli olanlar tercih edilmelidir. Sandalyeler; birey oturduğunda ve sırtını yasladığında ayakları yere değmeli ve yanlarda kollarını koyacakları yerler olmalıdır. Etajerler; hasta yatağındaiken kolayca ulaşabileceği ve içindeki malzemeyi alabilecek şekilde kapakları hastaya doğru açılmalıdır (21).

2. Kimyasal Faktörler ve Alınacak Önlemler

Hastane ortamında enfeksiyonların önlenbilmesi için işlemlerde kullanılan ve vücut sıvılarıyla temas eden tüm malzemelerin, patojen mikroorganizmalardan arındırılması gerekmektedir. Bunun için dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemleri uygulanmaktadır. (9, 18) Dezenfeksiyon; yalnızca cansız maddelerde patojen mikroorganizmaların fiziksel ya da kimyasal yöntemlerle etkilerinin durdurulması ya da öldürülmesi süreci olarak tanımlanabilir. Bu amaçla kullanılan kimyasal maddelere ise, dezenfektan adı verilir (9). Sterilizasyon; cansız maddelerde sporlar dahil olmak üzere tüm mikroorganizmaların öldürülmesi sürecidir. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemlerini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Mikroorganizma yoğunluğu, sayısı, türü, direnç mekanizması, lokalizasyonu ve kullanılan dezenfektanın içeriği, yoğunluğu, yüzeylerin özellikleri bunlardan bazılarıdır (9).

Dezenfeksiyonda; alkoller, aldehitler, halojenler, fenol bileşikleri, yüzey aktif bileşikleri (deterjanlar), ağır metaller (civa, gümüş), gazlar, peroksijen bileşikleri kullanılabilir (25). Sterilizasyonda kullanılan kimyasal maddeler ve dezenfektanlar dışında; anestezi maddeler, latex, solvent, farmasötik maddeler ve sitotoksik maddeler de çalışanları etkilemektedir (13).

Kullanılan kimyasal maddeler, kişilerde solunum yolları hastalıkları (latex ve solvent gibi), alerjik reaksiyonlar, deri bütünlüğünün bozulması, sinir sistemi hastalıkları (kurşun zehirlenmelerinde) gibi birçok rahatsızlığa neden olabilmektedir (10,17).

Kimyasal maddelerin etkilerinden korunmak için alınacak önlemler şunlardır:

1. Her işlem öncesi ve sonrası el yıkama işlemi yapılmalıdır. El yıkama birçok kimyasal etkenden ve enfeksiyondan korunmanın en kolay yoludur.
2. Koruyucu önlük, maske, yüz koruyucusu, gözlük ve eldiven kullanılmalıdır.
3. Dezenfektanların ve antiseptik maddelerin kullanımında prosedürlere uyulmalıdır.
4. Temizlik personeli kimyasal maddelerin kullanımı ile ilgili eğitilmelidir.

5. Kimyasal maddelerle temas edildiği takdirde temas edilen bölge bol su ile yıkanmalıdır.
6. Latex alerjisi olan kişiler eğer varsa pudrasız eldiven kullanmalıdırlar. Pudralı eldiven kullanmadan önce yağ içerikli kremler kullanılmamalı. Eldiveni çıkardıktan sonra, mutlaka eller yıkanmalıdır. Alerjisi olan kişilerde gerekli önlemler alınmalı ve alerji semptomları yönünden dikkatli olunmalıdır.
7. Yüksek riskli ilaçların üzerine uyarı etiketi yapıştırılmalıdır.
8. Riskli bölümlerde çalışan personelin sağlık taramaları düzenli olarak yapılmalıdır.
9. Yüksek riskli bölümlerde çalışan personelin güvenliklerini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır (2, 9, 11, 15, 18).

3. Enfeksiyona Yol Açabilecek Faktörler Ve Alınacak Önlemler

Bulaşıcı hastalıklar günümüzde önlenebilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen ölüme yol açan nedenlerden biridir (23). Hastane ortamı enfeksiyonların sık görüldüğü ortamlardır. Sağlık çalışanları çalışma ortamlarında sıklıkla enfeksiyon etkenleri ile karşı karşıya gelmektedirler. Bu durum hem çalışanlar için hem de hastalar için tehdit oluşturmaktadır. Sağlık çalışanları özellikle kan ve vücut sıvılarıyla bulaşan hastalıklar açısından risk altındadır (11).

Kan yoluyla bulaşan hastalıklar dışında, damlacık yoluyla ve temas yoluyla da bulaşan hastalıklar yönünden risk altındadırlar (20). Kan yoluyla bulaşan hastalıkların en büyük nedenlerinden biri kesici-delici malzemelerdir. Kontamine olmuş kesici delici malzemeler önemli oranda enfeksiyona yol açmaktadır. Sağlık çalışanlarında dikkatsizlik ve zaman kısıtlılığı gibi nedenlerle uygulamalar sırasında yaralanmalar görülmektedir (18).

Kan yoluyla bulaşan hastalıklarda bulaş riskleri şu şekildedir:

- HBsAg (+) ve HBeAg (+): %37- 62
- HBsAg (+), HBeAg (-): % 23- 37
- Hepatit C: % 2- 3.
- Siroz hastalığı
- Hepatosellüler karsinom
- HIV: kesici-delici alet yaralanmalarında; %0,3, vücut sıvıları ile temasta; %0,09.(11).

Enfeksiyondan korunmak için uyulması gereken standart önlemleri yanında bazı mikroorganizmalara karşı alınması gereken özel önlemler de vardır. Bu önlemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Her hasta ile temastan önce ve sonra eller yıkanmalıdır.
2. Hastadan hastaya geçerken eldivenler değiştirilmelidir.
3. Kan ve diğer vücut sıvıları ile bulaş riski varsa, maske, gözlük ve önlük kullanılmalıdır.
4. Bazı özel enfeksiyonların varlığında izolasyon önlemleri alınmalıdır (Hava yolu izolasyonu, damlacık izolasyonu, temas ya da sıkı temas izolasyonu).
5. Hava izolasyonu gereken durumlarda hasta negatif basınçlı ayrı bir odaya alınmalıdır. Sağlık çalışanları da ağız ve burunlarını da içeri alacak şekilde % 95 filtreli özel maskeler kullanmalıdırlar.
6. Temas ve sıkı temas izolasyonunda ise, hasta ayrı bir odaya alınmalı ve kullanılan malzemeler o oda dışında kullanılmamalıdır. Kullanılan önlük, tansiyon aleti, stetoskop, termometre gibi araçlar odada kullanıldıktan sonra asla dışarı çıkarılmamalıdır.
7. Kan teması sonrasında; ilk yapılması gereken, ellerin bol su ile yıkanmasıdır. Daha sonrası için gerekli farklı bir önlem varsa, tedavi süreci başlamalıdır.
8. Sağlık çalışanları mümkünse aşılmalıdır.
9. Kesici- delici alet yaralanmalarından korunmak için; iğnelerin kapakları ele alınarak değil bir zemin üzerinde kapatılmalıdır, tıbbi atık- evsel atık ayrımı yapılmalıdır ve kesici- delici alet kutuları kullanılmalıdır.
10. Kesici- delici alet yaralanmalarından sonra, yaralanmanın meydana geldiği bölge sıkılarak kanatılmamalıdır.
11. Hastanelerde Kesici- delici alet yaralanması bildirim formu kullanılmalıdır (2, 7, 9, 18).

Enfeksiyonlardan korunmak için hastane ortamının da iyi ve düzenli bir şekilde temizliğinin yapılması gerekir. Temizlik personeline hangi dezenfektanı nerede, ne zaman ve hangi oranlarda kullanması gerektiği anlatılır. Hastane ortamındaki temizlik uygulamaları şunları içerir;

- Atıkların toplanması
- Oda zeminlerinin temizlenmesi
- Hasta odasında bulunan mobilyaların ve buzdolabının temizlenmesi
- Pencereilerin temizlenmesi
- Hasta odasında bulunan banyonun, tuvaletin ve lavabonun temizlenmesi

Atıkları toplanması:

- Hasta odalarında bulunan çöp kutularına mavi (evsel atık) renkli poşetler kullanılır
- Çöpler toplanırken ağız kısımları bağlanır
- Eğer varsa tıbbi atık poşetleri ve tuvalette bulunan atıklar en son toplanır
- Hasta odasında bulunan çöpler uygun dezenfektan ile haftada en az iki kez yıkanır

Temizlik yapılırken, odalarda, lavabolarda, hemşire odasında, hekim odasında, tedavi odasında kullanılan malzemeler ayırt edilmelidir. Hasta odalarında kullanılan malzemeler diğer alanlarda kullanılmamalıdır. Kullanılan kova rengi ve bez renkleri farklı olmalıdır. (12, 18, 20, 21).

4. Ergonomik faktörler

Ergonomide amaç, çalışanlarla yapılan iş arasında iyi bir uyum sağlamak ve çalışanların fiziksel olarak zorlanmalarını önlemektir. Ergonomik düzenlemelerde verimliliğin artması ve iş doyumunun artması hedeflenmektedir. Ergonomide, bireylerle yapılan iş arasında istenen uyumun sağlanması için, öncelikle bireyler yeteneklerine uygun işleri yapmaya yönlendirilir. Çalışma temposunun yoğunluğu, uzun saatler ve aralıksız çalışmak, uygun olmayan çalışma ortamları gibi nedenler sağlık çalışanlarının diğer mesleklerle göre daha fazla riskle karşılaşmasına ve sağlık problemleri yaşamasına neden olmaktadır (14).

Sağlık çalışanlarının karşılaşılabilceği ergonomik riskler; çalışma ortamından kaynaklanan istenmeyen yaralanmalara, strese ya da rahatsızlığa yol açan veya bunların oluşumunu destekleyen risklerdir (7).

Kas- iskelet sorunları

Sağlık çalışanlarının maruz kaldığı ergonomik riskler olarak karşımıza kas-iskelet sorunları çıkmaktadır. Bu sorunlar, çalışma ortamından ya da gün içindeki uygulamalardan kaynaklanabilir. Islak zeminler, basamaklar, zemindeki bozukluklar nedeniyle düşme, kayma, burkulma gibi riskler ortaya çıkmaktadır (20).

Kas-iskelet sistemi sorunlarının oluşmasında statik kas yüklenmesinin etkili olduğu görülmektedir (24,28) Statik kas yüklenmesi yorgunluğun ve ağrının artmasına neden olur. Oturulan koltuk/sandalyenin uygun olmaması, çalışma ortamının ergonomik standartlara uygun düzenlenmemesi ve birey ile yaptığı iş arasındaki uyumsuzluk statik kas yüklenmesini artıran nedenlerdendir (5).

Kas-iskelet sistemi ile ilgili problemlerin oluşmasında etkili olan faktörler şu şekilde sıralanabilir;

- Sürekli aynı tekrarlayıcı hareketlerin yapılması
- Duruş (postür) bozuklukları
- Aşırı kuvvet kullanımı (6).

Büker ve arkadaşlarının hekimlerle yaptıkları bir çalışmada problemlerin daha çok bel bölgesinde görüldüğü, bunun yanı sıra el, ayak, el ve ayak bileği, omuz ve boyun bölgelerinde de problemlerin sıklıkla görüldüğü belirlenmiştir (5).

Ergonomik risklere karşı alınması gereken önlemler:

Ayakta durma: Uzun saatler ayakta çalışmak, ayak ve bacaklarda ödem, kan dolaşım problemleri, sırt ağrıları ve kas yorgunluklarına neden olur. Bu nedenle ayakta çalışma sürelerinin mümkün olduğunca azaltılması ve dinlenme aralarının verilmesi önerilir.

Ayakta çalışma sırasında uyulması gerek kurallar;

- Yapılan iş ayakta çalışmayı gerektiriyorsa, bireylerin belirli aralıklarla dinlenebilecekleri sandalye veya tabure sağlanmalıdır.
- Bir şeye uzanırken sırt dönme, eğilme ve uzanma hareketleri yapmamalıdır.
- Çalışma masaları ve sandalyeleri farklı yükseklikteki işlere göre ayarlanabilir olmalıdır.
- Ayaklar için destekler kullanılabilir. Ayak yüksekliğinin zaman zaman değişmesi sırt ve bacaklardaki acı ve ağrıları önler (Özellikle cerrahi operasyonlar sırasında).
- Zeminler düz ve kaymayan malzemeden yapılmalıdır.
- Hastane ortamında, alçak topuklu ve tabanı destekli ayakkabılar tercih edilmelidir (11,17).

Hasta transferleri ya da hastalara pozisyon verilmesi

Hasta transferleri sırasında hastalar yataklarından sedyeye, sedyeden tekrar başka bir yatağa ya da sandalyeye alınabilir. Bu sırada vücut mekanikleri ilkelerine uyulmaması sonucunda sağlık çalışanlarının birçoğunda zamanla ya da o sırada sağlık problemleri ortaya çıkabilir. Bu problemler arasında; bel ve sırt ağrıları, syatik sinir zedelenmesi, epikondil enfeksiyonları ve carpal tunnel sendromu sayılabilir (6,16).

Uyulması gereken ilkeler.

1. Hastanın durumu gözden geçirilmelidir. Eğer hasta size yardımcı olabilecek düzeyde ise, hastadan yardım alabilirsiniz.
2. Hastanın kilosuna göre birkaç kişi transferi ya da pozisyonlamayı yapmalıdır.
3. Eğer kurumda transferde kullanılan yardımcı gereçler varsa bu gereçlerden faydalanılmalıdır.
4. Hastalara banyo ve tuvalet sırasında tutunabilecekleri yerler yapılmalıdır.
5. Hastaya pozisyon verme sırasında birlikte çalışılmalı ve hasta taşıma ilkelerine uyulmalıdır.
6. Hastane personeline bu konuda eğitim verilmelidir (6,7,8).

5. Psiko- sosyal faktörler

Sağlık çalışanlarını etkileyen en önemli etkenlerden biri de vardiyalı çalışma sistemidir. Çalışma saatlerinin uzun olması, iş yükünün fazla olması, çalışma yılı, hastane ortamındaki iletişim problemleri ve hastanede eleman yetersizliği gibi etkenler çalışanlarda, fiziksel ve psikolojik etkiler oluşturmaktadır (29). Ayrıca kişilerin uyku düzenleri, aile yaşantısı, çocuklarla olan iletişimleri de olumsuz etkilenmektedir (26,27). Tükenmişlik sendromu yaşayan çalışanların sayısı azımsanmayacak düzeydedir (3).

Öneriler:

- Hastanelerde sağlık çalışanlarının karşılaştıkları güçlükleri ve buna yönelik çözüm önerilerini konuşabilecekleri ortamlar düzenlenmelidir. Bunun için belirli aralıklarda toplantılar planlanmalıdır.
- Özellikle çalışma saatleri ayarlanırken çalışanların özel yaşamı dikkate alınmalı ve dinlenme aralıkları bırakılmalıdır.
- Sağlık çalışanlarının başarılarının paylaşılarak ödüllendirilmelidir (eğitim fırsatları, başarı sertifikası, maddi kazanım, vb.) (27).

Kaynaklar:

1. Aarås, A., Westgaard, R. H., & Stranden, E. (1988). Postural angles as an indicator of postural load and muscular injury in occupational work situations. *Ergonomics*, 31(6), 915-933.
2. Altıok, M., Kuyurtar, F., Karaçorlu, S., Ersöz, G., & Erdoğan, S. (2009). Sağlık çalışanlarının delici kesici aletlerle yaralanma deneyimleri ve yaralanmaya yönelik alınan önlemler. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim Ve Sanatı Dergisi*, 2 (3): 71- 81.
3. Altunal, L.N., Çakar, Z.Ş., Özel, A. S., & Karagöz, G. (2019). Kan ve Vücut Sıvılarına Maruz Kalan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi. *Flora*, 24(2), 101-106.
4. Barutçu, E., & Serinkan, C. (2008). Burnout syndrome: an important problem today, and a research study conducted in Denizli. *Ege Academic Review*, 8(2), 541-561.
5. Buzak, A., Muhammed, A. & Celep, G. (2019). Sağlık Çalışanlarında Ergonomik Risklerin Değerlendirilmesi. *Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 3(2), 84-90.
6. Buker, N., Aslan, E., Altuğ, F., & Cavlak, U. (2006). Hekimlerde Kas-İskelet sistemi problemlerinin analizi. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, 10, 163-170.
7. Bork, B. E., Cook, T. M., Rosecrance, J. C., Engelhardt, K. A., Thomason, M. E. J., Wauford, I. J., & Worley, R. K. (1996). Work-related musculoskeletal disorders among physical therapists. *Physical therapy*, 76(8), 827-835.
8. Conrad, K. M., Reichelt, P. A., Lavender, S. A., Gacki-Smith, J., & Hattle, S. (2008). Designing ergonomic interventions for EMS workers: concept generation of patient-handling devices. *Applied ergonomics*, 39(6), 792-802.
9. Engels, J. A., Van der Gulden, J. W. J., & Senden, T. F. (1997). Prevention of musculoskeletal complaints in nursing: aims, approach and content of an ergonomic-educational programme. *Safety Science*, 27(2-3), 141-148.
10. Erdil F., Elbaş N., Ö. Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. III. Baskı, 72 Tasarım – Ofset Ltd. Şti., Ankara. 1999: 84- 90.
11. Eravcı, B, D. (2019). 6331 Sayılı İş Sağlığı Ve Güvenliği Kanunu ve İlgili Yönetmelikleri Çerçevesinde İşverenin Yükümlülükleri. *Hak İş Uluslararası Emek Ve Toplum Dergisi*, 8(22), 330-355.
12. Ertaş, H., & Güden, M. A. (2019). Hastanelerde Tıbbi Atık Yönetimi. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*, (1), 53-67.

- 13.Gürer, A. (2018). Sağlık hizmetlerinde çalışan güvenliği. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 2(1), 9-14.
- 14.Karadağ Ö.K. (2005). Solvent Nedenli Sağlık RisklerininYönetimi. *Türk Tabibler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 21- 28.
- 15.Kumbur, H., Özsoy, H.D., Özer, Z. (2003). Mersin İlinde Hassas Bölgelerde Gürültü Düzeylerinin 1998-2002 Yılları Arasındaki Değişiminin Araştırılması. *Ekoloji-Çevre Dergisi*, 13(49): 25- 31
16. Kutlu, A., Taşkapan, O., & Bozkanat, E. (2007). Sağlık personelinde lateks alerjisi. *Toraks Dergisi*, 8(3), 192-194.
- 17.Lehtela J. İş Sağlığı Güvenliği Avrupa Birliği'nin Ergonomi İçin Gereklilikleri. 2005. Çalışma Ortamı, 83 (1): 16-18.
- 18.Montana, Helena. Natural Rubber Latex Allergy.Workplace Prevention.Occupational Safety & Health Bureau, 1999.
- 19.O'Donnell, J. M., Goode Jr, J. S., Henker, R. A., Kelsey, S., Bircher, N., Peele, P., ... & Sutton-Tyrrell, K. (2012). An ergonomic protocol for patient transfer that can be successfully taught using simulation methods. *Clinical Simulation in Nursing*, 8(1), 3-14.
- 20.Owena, B. D., Keene, K., & Olson, S. (2002). An ergonomic approach to reducing back/shoulder stress in hospital nursing personnel: a five year follow up. *International journal of nursing studies*, 39(3), 295-302.
- 21.Özaras R. Sağlık Çalışanlarının Hastane Enfeksiyonlarından Korunması. İ.Ü. (2008). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 255- 257.
- 22.Özel F., & Hançer M. Z. (2005). Hastanelerde iklimlendirme Sistemleri. *Tesisat Mühendisliği Dergisi*, 89: 27-42.
- 23.Parlar S. (2008). Sağlık Çalışanlarında göz ardı Edilen Bir Durum: Sağlıklı Çalışma Ortamı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 7 (6): 547-554.
- 24.Pugh R., J., Jones C., & Griffiths R.,D. (2007).The Impact of Noise in the Intensive Care Unit. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 20: 942-949.
- 25.Samastı M. Hastanelerde Dezenfeksiyon Kullanım Esasları, Yapılan Hatalar. (2008). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Hastane Enfeksiyonları, Korunma ve Kontrol, Sempozyum Dizisi, 143-168.
- 26.Schüldt, K., Ekholm, J., Harms-Ringdahl, K., Németh, G., & Arborelius, U. P. (1987). Effects of arm support or suspension on neck and shoulder muscle activity during sedentary work. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine*, 19(2), 77-84.

27. Tsiou, C., Eftymiatos, D., Theodossopoulou, E., Notis, P., & Kiriakou, K. (1998). Noise sources and levels in the Evgenidion Hospital intensive care unit. *Intensive care medicine*, 24(8), 845-847.
28. Westgaard, R. H., & Winkel, J. (1997). Ergonomic intervention research for improved musculoskeletal health: a critical review. *International journal of industrial ergonomics*, 20(6), 463-500.
29. Yüksel İ. Vardiyalı ve Vardiyasız Çalışan Hemşirelerin İş Güçlüğü Ayırt Edici Değişkenlerin Belirlenmesi. (2002). *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 7 (1): 199- 210.

22.Bölüm

Diş Hekimliğinde Dijital Ve Geleneksel Ölçü Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Emine Begüm BÜYÜKERKMEN¹

¹ Sorumlu Yazar: Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Email:bbuyukerkmen@erbakan.edu.tr, Gsm: 0 5062620846

GİRİŞ

Ölçü, herhangi bir alanın negatifinin elde edilmesi anlamına gelmektedir. Diş hekimliğinde prepare edilmiş dişlerden, dişsiz ağızlardan, dişli ağızlardan, dental implantlardan, ya da ağız içi defektlerden yeterli ve doğru ölçü elde etme işlemi, sabit ya da hareketli protezlerin başarısında önemli bir adımdır. Ölçü ne kadar doğru alınırsa restorasyonun başarısı da o kadar artacaktır. Fakat ölçünün yetersiz olması diğer aşamalarda ardı sıra gelen hatalar zincirine sebep olmaktadır. Ayrıca yetersiz ölçü alınması halinde marjinal ve internal uyumu kötü olan ve bunlara bağlı gelişen plak tutulumuna, periodontal problemlere, yapıştırıcı simanın çözünmesine, çürük oluşumuna ya da renklenme gibi pek çok komplikasyona neden olabilmektedir. Ölçü alımı uygun olmayan materyal ya da koşullarda gerçekleştirildiğinde, mekanik ve biyolojik komplikasyonlar oluşturabilecek uyumlu olmayan protetik restorasyonların hazırlanmasına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak maliyet ve ölçü alma esnasında hastanın konforu da önemli bir faktördür (1).

Geleneksel Ölçü Yöntemleri

Sabit protetik restorasyonların yapımını sırasında başarılı sonuçlara ulaşabilmek için pek çok ölçü yöntemi geliştirilmiştir. Ölçü netliğinde doğru ölçü tekniğinin etkisi büyüktür (2, 3). Geleneksel ölçü teknikleri tek aşamalı ve çift aşamalı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Literatürde net bir ölçü elde etmenin, kullanılan materyalden çok ölçünün alım tekniğine bağlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,5).

Tek Aşamalı Ölçü Tekniği: Tek aşamalı bir ölçü tekniğidir ve genellikle medium yoğunlukta bir ölçü materyali kullanılır. Bu teknik ile elde edilen ölçülerde detay, çift aşamalı ölçülere göre daha azdır. Bunun nedeni ölçü materyalinin yüksek viskozite ve düşük akıcılığa sahip olmasıdır (6,7).

Çift Aşamalı Ölçü Tekniği: Çift aşamalı ölçü tekniği iki şekilde uygulanabilmektedir.

Çift aşamalı tek fazlı ölçü tekniği: Çift aşamalı tek fazlı ölçü tekniğinde iki tip ölçü materyali (akıcı ve yoğun kıvamlı) tek aşamada uygulanır. Hazırlanan iki farklı kıvamlı ölçü materyali aynı anda polimerize olur (8). Bu yöntemin klinik açıdan uygulama süresi kısadır (9).

Çift aşamalı çift fazlı ölçü tekniği: Çift aşamalı çift fazlı ölçü yönteminde ilk olarak yoğun kıvamlı ölçü materyali ile hastadan ölçü alındıktan sonra bu ölçünün içerisine akıcı kıvamlı ölçü materyali yerleştirilir ve polimerizasyonu ağızda tamamlanır. Bu teknik ile tek aşamalı ölçü tekniğinden daha yüksek netlikte ölçüler elde edilmektedir (3,10). Çift aşamalı çift fazlı ölçü tekniğinde yoğun kıvamdaki ölçüden sonra görülen polimerizasyon büzülmesi akıcı kıvamlı

ölçü aşaması ile giderilmektedir. Kondensasyon tip silikonların polimerizasyon büzülmesini azaltmak amacıyla bu teknik geliştirilmiştir (8,11).

Diş Hekimliğinde Dijital Ölçü

Günümüzde teknolojinin gelişmesiyle geleneksel ölçü yöntemi yerini dijital yöntemlere bırakmaktadır. İntraoral ve ekstraoral tarayıcı cihazları kullanılarak dijital ölçüler ile diş ve çevre dokuların 3 boyutlu dijital görüntüsü elde edilmektedir. Bu görüntülerin daha sonra bilgisayar destekli tasarım ve üretim sistemlerine aktarılması ile protezler üretilmektedir. Fakat geleneksel ve dijital ölçü yöntemlerinin birbirlerine göre pek çok avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır (1).

Doğru ölçü almak protetik restorasyonların başarısı için kritik öneme sahiptir. Ölçü aşamasında yapılan hatalar protez üretiminde ardışık hatalara sebep olabilir (12). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte geleneksel ölçü yöntemlerinde yaşanan dezavantajların önüne geçilmek istenmiş ve dijital ölçü sistemleri gelişmiştir (13).

Son yıllarda dijital ölçü sistemlerinin kullanımı giderek artmaktadır. Bu sistem hem hekimler hem de hastalar açısından hem pratik hem de konforlu olarak ölçü almayı sağlamaktadır. Geliştirilen sistemlerle hem ölçü hem de üretim aşamasını da beraber yapan sistemler üretilmektedir.

Dijital Ölçülerin Gelişimi

Günümüzdeki CAD/CAM sistemlerinin gelişmesinde öncelikle Duret ve Preston, Moermann ve Brandestini ve son olarak Anderson ön plana çıkmaktadır. Duret ve Preston 1970'lerde fonksiyonel şekle sahip kronları optik ölçü kullanarak üretmiş ve CAD/CAM'in gelişmesinde önemli etkisi olan Sopha sistemini geliştirmiştir. 1980'lerde ise CEREC sistemi geliştirilmiştir (14). Bu sistem ile tedavi sırasında hastadan ağız içi kamera ile direkt olarak, preparasyonu yapılan inley kavitesinin görüntüsü alınarak restorasyon tasarımı yapılmış ve sonrasında klinikte bulunan cihaz ile seramik bloktan inley üretilmiştir. Böylece klinikte tek seansta restorasyon yapılması mümkün olmuş ve bu sistem büyük bir yenilik oluşturmuştur. Anderson 1980'lerde Procera sistemini geliştirerek hassas dökümü zor olan titanyumun üretilmesi ve restorasyonların CAD/CAM teknolojisi ile elde edilmesini sağlamıştır. Bu sistem full seramik restorasyonların üretimi için dünya çapında kullanılabilen bir üretim merkezi halini almıştır (15). Teknolojinin gelişmesiyle dijital yöntemlerle inley ve onley dolguların, kronların, laminatelerin ve implant üstü protezlerin üretimini mümkün olmaktadır (13).

Dijital Ölçü Yöntemlerinde Kullanılan Görüntüleme Teknikleri

İndirekt Teknik

İndirekt teknikte ağız içi tarayıcı kullanılmadan geleneksel yöntemle ölçü alınır. Alınan ölçüyle elde edilen model üzerinde CAD/CAM sistemine ait mekanik ya da optik sistemlerle tarama işlemi gerçekleştirilir. Bazı sistemlerde alınan ölçüden alçı model elde edilmeden ölçü yüzeyinin taranmasıyla sanal model edilmektedir. Daha sonra istenilen restorasyon sanal model üzerinde uygulanabilir (16,17).

Direkt Teknik

Direkt teknikte geleneksel ölçü yöntemleri kullanılmamaktadır. Restorasyon için hazırlanan bölge ağız içi tarayıcılar ile taranır. Daha sonra bu veriler bilgisayara aktarılır ve sanal model elde edilir. Daha sonra istenilen restorasyon sanal model üzerine uygulanabilir (16,17).

Direkt teknik ile geleneksel ölçüde meydana gelen boyutsal stabilite ve ölçünün yırtılması gibi komplikasyonlar ortadan kalkmaktadır. Fakat dijital ölçüler tükürük akış hızı, sulkusta oluşan kanama, periodontal sağlık, aydınlatma, oda sıcaklığı, uygulayıcının tecrübesi ve veri kalitesi gibi faktörlerden etkilenmektedir (18).

CAD/CAM Sistemlerinin Çalışma Prensipleri

Tarama/veri elde etme

Restore edilecek bölgenin, model üzerinde ya da ağız ortamında taranması ile veriler elde edilmektedir. Verilerin elde edilme aşaması CAD/CAM sistemine göre farklılık göstermekle birlikte mekanik tarayıcı, ağız içi tarayıcı ya da optik tarayıcılar ile elde edilmektedir.

Mekanik tarayıcı; küre, pin ya da iğne ucu ile model üzerinde mekanik tarama yapılarak prepare edilen dişin haritasını oluşturur. Ağız içi tarayıcıda ise, ağız ortamında diş preparasyonu ve komşu yapıların görüntüsü kaydedilir ve 3 boyutlu dijital ölçü elde edilir. Optik tarayıcılar; model üzerinde lazer projeksiyonu, renkli ışık veya beyaz ışık kullanılarak optik tarama gerçekleştirilir (19). Optik tarayıcıların harekete duyarlı olması sebebiyle tarayıcının veya hastanın hareketi ölçü netliğini olumsuz etkileyebilmektedir (15). Üç boyutlu bilgisayar modeli elde etmek için optik yüzey tarayıcı alet kullanılır. Nesnenin tek ve uyumlu veri grubunun oluşturulması için CAD yazılımı ile üç boyutlu yüzey modelini oluşturmak için her bir taramadan elde edilen veri noktaları sıralanır, birleştirilir ve bileşke veri noktaları kullanılır. Ekranda üçgensel yüzeyli poligonlar kullanılarak üç boyutlu bilgisayar modeli oluşturulur (20).

Restorasyon tasarımı (CAD)

CAD/CAM yazılımlarının birçoğu bilgisayar üzerinde 3 boyutlu restorasyon tasarımı yapma imkanı vermektedir. Restorasyonun tasarım aşamasında CAD/CAM sisteminin otomatik olarak hazırladığı restorasyon direkt olarak uygulanabilir iken bu tasarımların üzerinde değişiklik yaparak kişiselleştirme imkanı da bulunmaktadır. Bilgisayar yazılımı ile bilgisayar ortamında kaydedilen veriler sanal bir modele dönüştürülmektedir. Bu model üzerinde düzeltme işlemleri yapılabilmektedir. CAD yazılımı tamamlanan restorasyon tasarımının sanal modeli CAM ünitesini kontrol eden komutlar dizisine çevirmektedir (18).

Restorasyon üretimi (CAM)

Restorasyonun tasarımı tamamlandıktan sonra frezeleme ve aşındırma ile restorasyon üretilmektedir. Bilgisayar destekli üretim cihazları 3 akslı, 4 akslı ya da 5 akslı olarak sınıflandırılır. Daha önceden hazırlanan restorasyon tasarımı CAM uygulamaları ile malzeme formuna geçmeye hazır hale getirilir.

Freze sistemi ile yumuşak zirkonya blokları aşındırılabilir. Ayrıca bu sistemle metal bloklardan da aşındırma yapmak mümkündür. CAD/CAM sistemleri ilk üretildiğinde istenilen forma ulaşmak için blok materyalden eksiltme yapılması gerekmekte idi. Eksiltme işlemi, elmas diskler ya da frezler ile keserek gerçekleştirilmektedir. Fakat bu sistemde bloğun yaklaşık %90'ı uzaklaştırıldığı için bu yöntemden farklı olarak ilaveli CAM yaklaşımı olan ve hızlı prototiplendirmede de kullanılan benzer bir teknoloji dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılmaktadır (18,20). Seramik ve metal restorasyonlar selektif lazer sinterleme ile üretilebilmektedir. Sistem, materyali metal ya da seramik tozlarının bulunduğu küvetten sinterler. Bu işlemi yapı tamamlandıktan sonra sürdürür (21).

Ağız İçi Tarayıcı Sistemler

CEREC Sistemi

CEREC sistemi 1980 yılında Mörmann ve Brandestini tarafından kullanılmaya başlanmıştır. CEREC kelimesi, Chairside Economical Restorations of Esthetic Ceramics kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır (16,22). CEREC 1 sistemi ile 2 boyutlu tarama yaparak hasta başında ilk defa inley restorasyonu yapılmıştır. 1985'te geliştirilerek inley, onley ve laminate veneer restorasyonlar üretilmiştir. Fakat yeterli kenar uyumu sağlayamaması ve okluzal şekillendirmenin yetersiz olması sebebiyle çok tercih edilmemiştir (22).

CEREC 2 sisteminin 1994'te geliştirilmesiyle full kron restorasyonu yapılmıştır ve optical impression (görsel ölçü) terimi literatüre CEREC 2 ile girmiştir. CEREC 2, CEREC 1'e göre daha iyi okluzal şekillendirme ve kenar

uyumu sağlayabilmektedir. Fakat bilgisayarlardaki kısıtlılıklar nedeniyle sistem yetersiz kalmıştır (22). 2000 yılında CEREC 3 sisteminin geliştirilmesi ile ağız içi tarayıcı eklenmiştir. 2003 yılında ise 3 boyutlu tasarım özelliği eklemiştir. Ayrıca bu sistemde antagonist dişler, restore edilecek bölge ve fonksiyonel kayıtlar da 3 boyutlu olarak görüntülenebilmektedir. 2005 yılında oklüzyon otomatik olarak ayarlanabilir sistem ve harici optik model tarayıcı ünitesi Eos geliştirilmiştir. Bu sistemle veri toplama, görüntü elde etme gibi işlemler hızlandırılmış ve aşındırma tasarım ünitesinden ayrılmıştır. Ayrıca restorasyonların kenar uyumları daha iyi olmuştur (14,23).

E4D Dentist

E4D Dentist (Dream, Design, Develop, Deliver) 2008 yılında piyasaya sunulmuştur. Sisteme ait lazer tarayıcı, tasarım ünitesi ve freze ünitesi vardır. Ağız içi tarayıcının yüksekliği kısa olması sebebiyle ağız açma kısıtlılığı olan hastalarda kullanımını kolaylaştırmıştır. İnley, onley, kron, köprü ve laminate veneer üretimi yapma imkanı sunmaktadır.

Sistemde yansıtıcı ajan kullanmadan görüntü elde edebilmesi önemli bir avantajdır. Sanal model indirekt ya da direkt teknik ile oluşturulabilmektedir. 3 boyutlu görüntülerde ICEverything View ile kronların çevresi, sert ve yumuşak dokunun fark edilmesi ve intraoral ortamın netliği görülmektedir (24). Cihaz “autogenesis” özelliği sayesinde anatomik yapılarla uyumlu kişisel tasarım yapılabilir ve ayrıca aynı anda 16 üyeye kadar restorasyon tasarımı yapabilmektedir. Dezavantajı ise kullanılabilecek malzeme çeşitliliğinin CEREC 3 kadar fazla olmamasıdır. Lösit ile güçlendirilmiş seramik bloklar, nano seramik, lityum disilikat bloklar ve geçici amaçla kullanılan bloklar E4D Dentist sistemi ile uyumludur (15).

iTero Sistemi

2007 yılında Cadent Inc tarafından piyasaya tanıtılmıştır. iTero sistemi paralel konfokal görüntüleme prensibine dayanan lazer ve optik tarama ile ağız içi yüzeyleri ve konturları yakalar. Bu sistem ile intraoral yapıları ve materyali toz sprey ile kaplamadan taramak mümkündür (24,25).

iTero tüm sabit ve implant destekli protezlerin, ortodontik aligner ve retainerların yapımında kullanılan bir tarayıcıdır. Açık sistemdir. Farklı CAD/CAM sistemine sahip diğer laboratuvarlara gönderilmek üzere dijital dosyaları dışa aktarır. Açık bir sistem olan iTero, DWOS gibi yazılımlarla uyumludur (26).

Lava C.O.S. Sistemi

Bu sistemde 2006 yılında geliştirilen ağız içi tarayıcı, 2008 yılında piyasaya sunulmuştur. Aktif dalga boyu örnekleme (AWS) prensibi ile çalışmaktadır (27). Lava C.O.S. sistemi (Lava Chairside Oral Scanner, 3M ESPE, Seefeld, Almanya) tarama işlemi yapılmadan önce CEREC AC Bluecam'a benzer şekilde, diş yüzeyine bir toz sprej uygulaması gerektirir. Taramalar tamamlandıktan sonra oluşturulan stereolitografik (.stl) model laboratuvara aktarılır. Bu sistem ile farklı markalara ait freze bloklarından restorasyonlar da üretilebilmektedir (28). Farklı yazılımlar ile uyumluluk gösteren yarı açık bir sistemdir (29).

TRIOS sistemi

2011 yılında piyasaya sürülmüştür. Trios ağız içi görüntü sisteminde dijital ölçü elde ederken herhangi bir yansıtıcı toz kullanımına gerek kalmadan direkt olarak intra oral dokulardan görüntü elde edilmektedir. Görüntüler elde edildikten sonra oluşturulan sanal modelden, tasarlanmak istenen restorasyon, laboratuvar ortamında ya da CAD/CAM sistemleri ile hazırlanır (26,30). Görüntüleme ile eş zamanlı tarama yapılmaktadır. Bu hekime kolaylık sağlamaktadır. Hekim tarama görüntüleri üzerinde çeşitli (büyütme, döndürme, fazlalıkları kesebilme) değişiklikler yapabilmektedir. Sistem hemen hemen tüm restorasyon materyallerini desteklemektedir. Hasta ile ilgili bilgiler (diş rengi, fotoğraflar) gibi kayıtlar laboratuvar ile paylaşılabilir. (26,31).

TRIOS 3 sistemi ile kron, köprü, laminate veneer, inley, onley, hareketli bölümlü protez, geçici restorasyon, diagnostik mumlama, post-core, implant dayanağı ve ortodontik alignerlar gibi geniş yelpazede tedaviler gerçekleştirilebilir. Bu sistemde veriler özel .dcm uzantılı dosyalar halinde saklanmaktadır ve CAD yazılımları aracılığıyla .stl uzantılı verilere dönüştürülebilmektedir. TRIOS sistemi; tarayıcı ünite ve CAD yazılımına sahiptir (26,31).

Geleneksel ve Dijital Ölçü Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Doğru bir ölçü protetik restorasyonların başarısı etkileyen önemli bir adımdır. Fakat doğru ölçü alınmaması halinde ardı sıra gelen hatalar meydana gelebilmektedir. Yetersiz ölçüler restorasyonların internal ve marjinal uyumu ve restorasyonların uzun ömürlülüğü üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bunlara ek olarak restorasyonun estetik başarısı, maliyeti ve ölçü materyaline hastanın toleransı da önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüz pratiğinde geleneksel ölçüler sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat bazı durumlarda geleneksel ölçüler yetersiz kalmaktadır. Bu durumlar; hekimin bilgi ve beceri düzeyi, ölçü materyalinin bozulması, su/toz oranı, yanlış ölçü kaşığı

seçimi, ölçü materyalinin akışkanlığındaki sınırlamalar, çıkarma esnasında ölçünün yırtılması ve deformasyonu, ölçü işleme ve dökme için uygun olmayan prosedürler, zamanlama nedeniyle hatalar, dezenfeksiyon prosedürleri ve teknik hatalar sayılabilmektedir. Bu değişkenlerden bir ya da daha fazlası ortaya çıkabilir ve ölçünün doğruluğunu etkileyebilir (32). Bu hataları minimize etmek ve teknolojinin de gelişmesiyle dijital ölçü sistemleri geliştirilmiştir. Fakat geleneksel ve dijital ölçü yöntemlerinin pek çok farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Klinik Başarı

Dijital ölçülerin klinik başarısını araştırmak için pek çok çalışma ve araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda intraoral tarayıcı cihazların hareket alanı ve ağız boşluğu içerisindeki zorlu ortam koşulları sebebiyle tarama doğruluğunun azaldığı bildirilmiştir (33-35). Fakat birçok çalışmada dijital ölçü yöntemleri ve geleneksel ölçü yöntemleri ile üretilen restorasyonların benzer uyum gösterdiği raporlanmıştır (36,37). Pradíes ve ark.(2015) silikon ve intraoral dijital ölçü teknikleri kullanılarak üretilen tam seramik tek kronların benzer internal ve marjinal uyum gösterdiğini bildirmişlerdir (38).

Fakat ölçülerden elde edilen alçı modellerde oluşabilecek hasarlar bazı problemlere neden olabilmektedir. Lim ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada, alçıda meydana gelen genleşme nedeniyle alçı modellerin taranmasının hatalı sonuçlar verebileceğinden, ekstraoral tarayıcı ile direkt olarak tarama yaptıklarını bildirmişlerdir (34). Birkaç in vitro çalışmada ise ana modelin taranmasıyla elde edilen dijital veriler ve ağız içi dijital ölçüler ile üretilen kronların uyumlarını kıyaslamıştır ve sonuç olarak her iki durumda da yüksek uyum rapor etmişlerdir (37, 39). Fakat halen ağız içi tarayıcıların özellikle full mouth restorasyonlarda, tam protezlerde ve implant destekli restorasyonlardaki kullanımlarının in vivo performanslarına ilişkin veriler yetersizdir (40-42).

Ağız ortamında görüntü elde edilirken taranacak olan yüzeye bir kaplama işlemi uygulanarak yüzey matlaştırılmakta ve taranacak olan yüzeydeki istenmeyen ışık yansımalarını önlemek amaçlanmaktadır. Nedelcu ve ark. (2014) tarafından yürütülen çalışmada 4 farklı intraoral tarayıcı arasındaki hassasiyet ve doğruluk incelenmiştir. Bu çalışmada yüzey kaplama işlemi yapılmasının herhangi bir farklılığa neden olmadığı raporlanmıştır (35). Ayrıca yüzey kaplama işleminin gereğinden fazla uygulandığı ve kalın bir katman oluşturulduğu durumlarda da taramalarda negatif bir etki yaratmadığı yine bu çalışmalarda bildirilmiştir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda tarayıcıda toz kullanılmasının başarıyı azalttığını bildirmiştir. Bu nedenle toz kullanan Bluecam'in yerini toz

kullanımı olmadan kesintisiz görüntü yakalama ile üç boyutlu tam renkli video taramaları üretebilen Omnicam almaya başlamıştır (43).

Ölçüsü Alınacak Alanın Uzunluğunun Ölçü Netliğine Etkisi

Intraoral tarayıcılarda netliği etkileyen bir diğer önemli nokta ise taranacak alanın uzunluğudur. Tam ark ve kısa dişsizlik vakaları arasında hassasiyet ve doğruluk farklılıkları olduğu birçok çalışmada görülmüştür (41, 44). Flügge ve ark. (2013) dijital taramanın pratik uygulamasını ve hassasiyetini değerlendirmek için yaptığı çalışmada iTero CAD/CAM sistemi ile on tam arkın intraoral tarama ve geleneksel ölçü alınmış ve bu ölçülere dayalı alçı kalıplar daha sonra iTero ve bir model tarayıcı ile tekrar taranmıştır. Çalışma sonucunda hastadan alınan iTero taramaları için en düşük kesinliğin ölçüldüğünü bildirilmiştir. Ayrıca iTero ile ekstraoral model taraması, hastanın iTero taramalarından daha yüksek bir hassasiyet göstermiştir. En yüksek hassasiyet ise alçı model taramasında ölçülmüştür (45). Güth ve ark. (2013) çalışmasında da dijital ve geleneksel ölçü tekniklerine dayalı tam ark ölçülerin doğruluğunu değerlendirilmiştir ve benzer yüksek doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (17). Bunlara ek olarak Ender ve Mehl (2017), dijital tam kavisli ölçünün gerçekliğinin ve hassasiyetinin, geleneksel ölçülerinkinden daha az doğru olduğunu bildirmiştir. Kısa dişsizlik vakalarında alınan ölçüleri karşılaştırdığında ise dijital yöntem ile elde edilen ölçülerin geleneksel yöntemlerle benzer olarak bulmuştur fakat Lava True Definition Scanner, Lava Chairside Oral Scanner, Cadent iTero, 3Shape Trios, 3Shape Trios Color, CEREC Bluecam Software 4.0, CEREC Bluecam Software 4.2 ve CEREC AC Omnicam dahil olmak üzere dijital ölçü sistemleri arasında hassasiyetin önemli ölçüde farklılık gösterdiği raporlanmıştır (41).

Bluecam sistemleri 3 boyutlu bir görüntü oluşturmak için birkaç tekli taramayı birleştirir ve üreticiye göre Bluecam tek diş restorasyonları için daha uygundur, Omnicam ise tam ark ve yarım kavisli taramalarda mükemmeldir. Çalışmalar tarama cihazında tozlu intraoral tarayıcıların tanısal ve küçük ark taraması için daha güvenilir olduğunu ve nem kontrolüyle ilgili faktörlerden dolayı tam ark ölçüleri için güvenilir olmadığını göstermiştir. Öte yandan, distal hedefler intraoral kameralarla taramak için zordur (13). Ayrıca, Omnicam kamera sarsıntısına karşı dayanıklıdır ve gerçeğe yakın görselleştirme üreten doğal renkte sanal bir model üretir. Bu, damak ve dişeti konturlarının tanımlanmasına ek olarak restorasyon benzeri kompozitler veya amalgamlar arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur. Bu özellikler hasta eğitimi ve danışmanlık için oldukça değerlidir (43).

Marjinal ve İnternal Uyumları

Marjinal ve internal uyum protezlerin uzun dönem başarısında önemlidir. Marjinal uyum sağlanamadığı takdirde periodontal problemler, çürükler, plak birikimi, estetik problemler ve simanın çözünmesi gibi problemler ile karşılaşılabilir. Ayrıca aksiyal duvarlar ve okluzal alanlarda oluşan uyumsuzluklar kırılmaya karşı direncin azalmasına sebep olabilmektedir (46,47).

Diş hekimliğinde geleneksel ölçü yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır ve birçok açıdan başarılı sayılabilmektedir. Fakat geleneksel ölçüde ölçü materyalinin boyutsal stabilitesindeki değişiklikler, ölçüde hava kabarcığı olması, düşük yırtılma direnci, marjinleri tam olarak aktarılamaması gibi riskler sık karşılaşılan problemlerdir. Bu problemler ölçü başarısını azaltmakta ve bununla beraber marjinal ve internal uyumda olumsuz etkilemektedir (18).

Geleneksel yöntemlerle hazırlanan seramik restorasyonlarda marjinal ve internal uyum preparasyon dizaynıyla ilgilidir. Uygun olmayan aksiyal ve okluzal açılar nedeniyle internal ve marjinal uyum değerlerinin her zaman aynı şekilde hazırlanamaması bu restorasyonlarda kırık riskini artırır. Dijital yöntemde ise marjinal uyum, basamak yüzeylerinin doğru olarak okunabilmesine bağlıdır(48).

Hasta Uymu

Yapılan pek çok çalışmaya göre dijital ölçü yöntemleri geleneksel ölçü yöntemlerine göre hastaların konfor düzeyini ve tedaviyi kabul etme düzeyini iyileştirdiğini göstermektedir. Ayrıca dijital ölçü alımı esnasında hastaların daha rahat olduğunu ve daha az anksiyeteye ve bulantı hissi yaşadıklarını belirtmiştir (32,49).

Geleneksel ölçü alımı sırasında hastalar; ölçü kaşığının boyutu, solunum güçlüğü, TME'de rahatsızlık, öğürme, ölçü maddesinin tadı ve kokusundan olumsuz olarak etkilenmektedir. Ayrıca geleneksel ölçünün yetersiz olması durumunda ölçünün tekrarlanması hastalar tarafından toleransı azaltmaktadır (49). Dijital yöntemlerde ise hastaların tarayıcıda kullanılan pudradan rahatsız oldukları bildirilmiştir (43). Günümüzde bu dezavantajı ortadan kaldırmak için iTero, Cerec Omnicom ve TRIOS gibi pudra kullanmayan tarayıcılar ile kullanılması hasta konforunu artırılmaktadır (49,50). Fakat Benic ve ark.(2014) yaptığı çalışmanın sonucuna göre dijital ve geleneksel ölçülerde hasta konforu açısından herhangi bir fark bulunmadığını bildirmiştir. (51)

Zaman

Hasta ve hekim için önemli olan faktörlerden birisi de zamandan tasarruf etmektir. Çoklu ve uzun seanslar hem hekim hem de hasta için yorucu olmakla beraber zaman kaybına neden olmaktadır. Zaman verimliliği açısından

geleneksel ve dijital ölçü yöntemleri incelendiğinde Benic ve ark. (2014) ve Wismeijer ve ark. (2014) geleneksel yöntemler ile alınan ölçülerin daha az çalışma süresi gerektirdiğini bildirmiştir (49,51,52). Ayrıca bazı araştırmacılar dijital yöntemlerle tarama yapmanın geleneksel yöntemlere göre daha fazla hazırlık süreci gerektirdiğini bildirmişlerdir (43,53). Tarayıcılar, özellikle pudra kullananlar, tükürük kontaminasyonu temizleme ve yeniden uygulama gerektirdiğinden ek tarama süresi gerektirir. Ayrıca hekimin deneyimi süre açısından önemli bir faktördür. Hekimin deneyiminin artmasıyla uygulama için harcanan zaman azalmaktadır. Sistemin kolaylık veya zorluğu da süreyi etkilemektedir.) Dijital yöntem ile tek bir adımda ölçü alınması ve okluzal kayıt ile birlikte karşıt arkın da ölçüsünün sağlanması hekime süre konusunda avantaj sağladığını bildirmiş ve teknolojinin ilerlemesiyle daha hızlı dijital sonuçlar vereceğini savunmuşlardır. Bunlara ek olarak yetersiz bir geleneksel ölçü alınması halinde işlemin tekrarlanması gerekmektedir.

Tek kron üretiminde yapılan çalışmalar sonucunda zaman tasarrufu açısından dijital yöntem ile alınan ölçülerin daha avantajlı olduğunu bildirilmiştir. Bazı çalışmacılar hibrit bir iş akışına kıyasla modelsiz tam dijital iş akışında laboratuvar zaman verimliliğinin önemli ölçüde arttığını bildirdi (54,55).

Fakat dijital ve geleneksel teknikte ölçüsü alınacak bölgenin genişliği ve hangi bölge olduğu, teşhis ve tedavi planlaması, hekimin bilgi beceri ve tecrübesi, tarayıcı türü (tozlu/tozsuz) gibi değişkenler uygulanan yöntemin süresini etkileyebilmektedir (43).

Maliyet

Hastalar için protez maliyetin yüksek olması önemli bir kriterdir ve dijital yöntemlerle üretilen protezler geleneksel yöntemlerle üretilen protezlere göre daha maliyetli yüksektir. Bunun öncelikle sebebi dijital yöntemlerin kullanılması için özel tasarım-üretim cihazları gerekmesidir. Dijital ölçü sistemleri seans sayısını azaltmakta ve geçici hazırlanması gibi basamakları ortadan kaldırarak maliyetten az da olsa kazanç sağlamasına rağmen hastalar için dijital ölçü sistemi ekonomik bir seçenek değildir. Fakat yapılan son çalışmalarla bu sistemlerin maliyeti azaltılmaya çalışılmaktadır (18).

Estetik

Günümüzde estetik algısının artmasıyla hastaların protezlerde estetik beklentisi artmıştır. Seramikler bu beklentiye en iyi karşılayan seçeneklerdendir. Protezlerde estetiği sağlamak için önemli faktörler; yarı saydamlık, opaklık ve farklı tonların ve yoğunlukların çeşitliliğidir. Buna ek olarak protezin formu da etkilemektedir. Kullanılan malzeme, dış boyama ve glazür işlemleri ile

geleneksel yöntemlerle üretilen seramikler estetik açıdan beklentiyi karşılamaktadır. CAD/CAM sistemlerinde ise genellikle metaller ya da monolitik blok kullanılmaktadır. Dijital yöntemlerde kullanılan seramik blokların monokromatik olması en büyük dezavantajıdır. Bu dezavantaj dış boyama ve glazür ile efekt verilerek ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar göre seramik restorasyonlarda; geleneksel yöntemler ve dijital yöntemlerle üretilen protezler benzer şekilde başarı sağlamak ve estetik beklentisini karşılayabilmektedir (56).

SONUÇ

Dijital ve geleneksel ölçülerin birbirlerine göre pek çok farklı avantajı bulunmaktadır. Dijital ve geleneksel ölçülerin hassasiyet ve netliği, klinik başarısı ve elde edilen restorasyonların internal ve marjinal uyumları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat ölçüsü alınan bölgenin tam ark ve kısa dişsizlik vakası olması yöntemlerin başarısında etkili olmuştur. Ölçüsü alınan bölge tam ark ise geleneksel ölçüler ile net ölçüler elde edilmiştir. Ayrıca ana modelin taranmasıyla elde edilen ölçü direkt teknik ile alınan ölçüye göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Kısa dişsizlik vakalarında ise her iki yöntemde başarılı olmakla beraber anlamlı fark görülmemiştir.

Hasta uyumu açısından dijital yöntemlerin çok daha hasta dostu olduğu görülmektedir. Dijital yöntemler ile hastalarda oluşan öğürme refleksi, anksiyete gibi problemler minimuma inmiştir. Dijital yöntemde de pudra kullanımının rahatsızlık verdiğini bildiren hastalar olmasına rağmen günümüzde pudra kullanımını ortadan kaldıran sistemler geliştirilmiş ve hasta konforu daha da arttırılmıştır.

Zaman açısından ise dijital ölçü yöntemlerinde model elde edilmesi ve artikülatör aşamaları kalkması hekim ve hasta açısından seans sayısını azaltmakta ve zamandan tasarruf sağlamaktadır. Fakat hekimin sisteme hakimiyeti, beceri ve tecrübesi de zaman tasarrufu açısından önemli bir faktördür. Son olarak maliyet açısından kıyaslandığında ise dijital ölçüler geleneksel ölçülere göre çok daha maliyetli işlemdir. Günümüzde bu dezavantaj azaltılmaya çalışılsa da henüz hastalar açısından maliyetli görülen bir yöntemdir.

23. Bölüm

İneklerde Kızgınlık Saptamada Uçucu Bileşiklerin Önemi

Emre DEMİRCİ¹
Eser AKAL²

1 Dr., Kastamonu Tarım ve Orman İl Müdürlüğü, KASTAMONU

2 Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuzmayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama A.D.,
SAMSUN

1. GİRİŞ

Hayvanlar, üreme faaliyetlerini koordine etmek için türler arasında iletişim kurar. İdrar ve dışkı, memeli feromonlarının en ilkel ve en yaygın iki kaynağıdır. Evcil hayvanlar için sinyal veren feromonların kimyasal olarak tanımlanması yetersizdir. Vücut sıvılarından üretilen östrusun koku alma sinyallerinin nihayetinde erkeğin östrusu tespit etmesine yardımcı olduğu artık kabul edilmektedir. Bireysel hayvan, tek bir kaynaktan birkaç uçucu bileşik üretebilir, ancak feromon aktivitesinin etkisi, bir bileşik veya bileşiklerin bir karışımı olabilir. Bu seminerin amacı; dişi hayvanlarda kızgınlıkların saptanmasında kullanılan uçucu bileşiklerin tanımlanması sağlamak ve önemini ortaya koymak adına araştırma sonuçlarını derlemektir.

2. İNEKLERDE SEKSÜEL SIKLUS

2.1. Puberta

Dişi hayvanlarda ovaryumun siklik aktiviteleri ancak türe ait belirli bir yaşa erişince başlar ve değişik sürelerde düzene girer. Bu cinsel olgunluğa erişme sürecine puberta (ergenlik) adı verilir (Sönmez, 2006).

Pubertas dişilerde ilk östrusun görülmesiyle beraber, hipofiz, hipotalamus ve ovaryum tarafından salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilir (Kalkan vd., 2002; Noakes et al., 2001). Oogenezis evcil memelilerde emrilyonal dönemde başlar, Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve Luteinleştirici hormon (LH) salgılanması yaklaşık olarak gebeliğin 2. ayından itibaren başlar ve doğumdan pubertaya kadar düşük düzeyde seyrederek (Sönmez, 2006). Pubertaya erişme süresi dişilerde ırk ve kalıtım, iklim, yaş, doğum mevsimi ve beslenme gibi faktörler rol oynar. İneklerde pubertaya erişme yaşı ortalama 7-18 ay olarak belirtilmiştir.

2.2. Irk ve Kalıtım

Etçi ırk inekler, sütçü ırklara göre daha geç pubertaya ulaşırlar (Sönmez, 2006). Genellikle etçi ırklar ortalama 12-14 aylık yaşlarda iken, sütçü ırklar genellikle 8-12 aylık yaşlarda pubertaya ulaşır (Ball and Peters, 2004; Alaçam, 1997; Noakes et al., 2001; Pineda et al., 2003; Senger, 2005).

2.3. İklim

Isı, nem ve gün ışığı süresi pubertaya ulaşma süresini etkiler. Özellikle sıcak iklim bölgelerinde siklik aktivite daha erken başlar (Sönmez, 2006).

2.4. Yaş ve Doğum Mevsimi

İnekler yıl boyu poliöstrik olmalarına rağmen bazı mevsimler üreme faaliyetlerinin etkiler. Sonbaharda doğanlar, hayatlarının ikinci 6 ayı boyunca uzun gün ışığına maruz kalırlar. Bu da pubertasyona ulaşma süresini hızlandırır (Ball and Peters, 2004; Alaçam, 1997; Noakes et al., 2001; Pineda et al., 2003; Senger, 2005).

2.5. Beslenme

Yetersiz ve dengesiz beslenen hayvanlarda pubertasyona erişim gecikir (Sönmez, 2006). Buzağının beslenmesi gebelik süresince annenin dengeli beslenmesiyle başlar (Noakes et al., 2001). Sütten kesim döneminde yapılan araştırmalarda yoğun beslenme pubertasyona daha erken ulaştığını gösterir.



Şekil 1. Erken sütten kesilen düvelerin yüksek konsantrasyonlu ve normal rasyonla beslenmeleri sonucu pubertasyona ulaşma süresi (Gasser et al., 2006).

2.6. Çevre ve Sosyal Durumlar

Erkek hayvanla birlikte bulunma ya da sürüde dişilerin sayısı olarak fazla olması etkileyen bir diğer faktördür (Ball and Peters, 2004; Berardinelli, 2007; Alaçam, 1997; Noakes et al., 2001; Pineda et al., 2003).

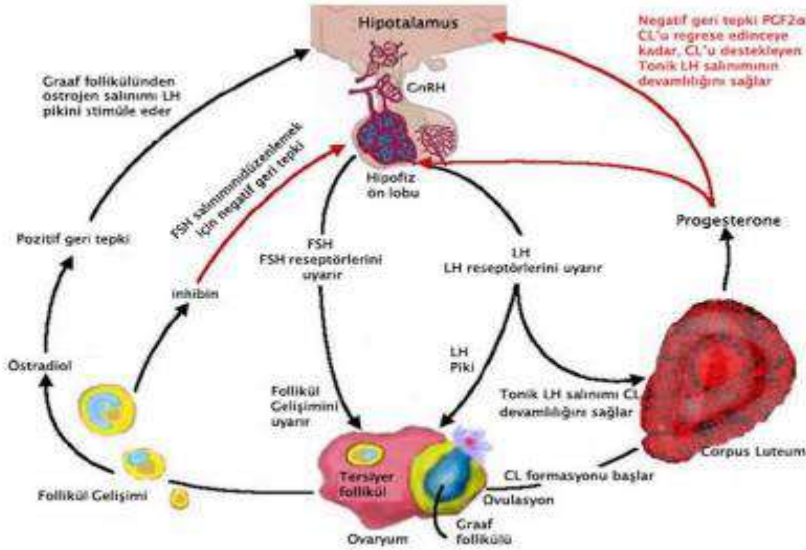
2.7. Diğer Faktörler

Egzersiz, yetiştirme şekli, feromonların sayıca miktarı, çevresel kaynaklı stres faktörleri, bulunduğu ortam değişikliği, hastalıklar, tiroit, böbrek üstü bezindeki bozukluklar vb. faktörler pubertasyona ulaşma süresini etkiler (Ball and Peters, 2004; Berardinelli, 2007; Alaçam, 1997; Noakes and., 2001; Pineda et al., 2003).

3. SEKSÜEL SIKLUSUN HORMONAL MEKANİZMASI

Seksüel siklus ineklerde hipotalamus, hipofiz ve ovaryum tarafından salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilir ve denetlenir. Ayrıca çeşitli endokrin bezler de yardımcı olur. Hayvanlar pubertaya ulaştıktan sonra, hipotalamustan salgılanan Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) adenohipofizi uyarak FSH ve LH salınarak kana verilmesini uyarır (Kalkan vd., 2002). Ovaryumlara gelen FSH follikül gelişmesini uyarır. Çok sayıda primer follikül gelişerek sırasıyla; sekonder, tersiyer ve graaf follikülü haline gelir. Bunlardan çoğunlukla bir tanesi graaf follikül haline dönüşür. Bir yandan folliküller gelişirken, diğer taraftan da granuloza hücrelerinden östrojen salgılanmaya başlanır. Östrojen miktarının kanda artması üzerine birtakım fiziksel ve psişik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Salgılanan östrojenin bu aşamada 3 görevi vardır:

- ➔ Östrusla ilgili davranışların ortaya çıkması
- ➔ Gebelik için üreme kanalının hazırlanması
- ➔ Ovulatrör LH'nın pik seviyeye ulaşması



Şekil 2. Hormonal mekanizma (Intervet, 2008).

Östrojen en yüksek seviyeye ulaşınca inhibin aracılığıyla hipofize negatif geri bildirim yaparak FSH salınımını engeller. Adenohipofizden LH salınımı meydana gelir ve kana karışır. LH etkisiyle oosit olgunlaşmayı tamamlar ve ovulasyon meydana gelir. Ovulasyonda teka ve granuloza hücreleri LH etkisiyle luteinize olarak corpus luteum şekillenir. Corpus luteum ineklerde 14-18 gün aktif olarak progesteron salgılar. Progesteron negatif feedback etkisi ile hipofiz bezinden FSH salınmasını engelleyerek yeni bir follikül gelişmesine mani olur. Ayrıca progesteron uterus bezini gebelik için uygun hale getirir. Gebelik şekillenmemesi halinde siklusun 16-18. günlerinde uterus epitelinin salgılanan Prostaglandin F2 α ovaryum arterlerine ve ovaryuma gelerek corpus luteum (CL)'un hızlıca regresyonunu sağlayarak hipofiz üzerindeki negatif feedback etkisinin ortadan kaldırır ve tekrardan siklusun başlamasını sağlar (Kalkan vd., 2002).

3.1. Seksüel Siklus

Seksüel siklus ineklerde ortalama 21 gündür. Bu süreye etki eden faktörler başlıca; beslenme durumu, hayvanın ırkı, ortamda boğanın bulunup bulunmaması ve ortamın durumuna bağlı olarak değişiklik gösterir. İneklerde seksüel siklus başlıca; proöstrus, östrus, metöstrus, diöstrus olmak üzere 4 evreden oluşur (Kalkan vd., 2002).

3.1.1. Proöstrus

Östrüstan önceki evre olup ortalama 2-3 gün sürer ve ovaryum etkinliğinde belirgin bir artış meydana gelir. Hipofiz üzerinde baskının kalmasıyla follikül gelişmeye başlar. Gelişen folliküllerde östrojen salgılanmasıyla hayvanda birtakım değişiklikler meydana gelir. Proöstrustaki hayvanlar diğer hayvanların üzerine atlamaya çalışır, flehman denilen vulva koklama davranışı sergilerler. Kendi üzere atlamalarına fırsat vermez ve çiftleşmeyi kabul etmezler. Uterus büyümüş, ödemli ve konjesyon, vulva ödemli ve hafif anemiyle karakterizedir (Kalkan vd., 2002).

3.1.2. Östrus

Östrüsün en önemli fiziksel belirtisi ise ineğin boğayı kabul etmesidir (Archunan, 2009). Ortalama 12-18 saat sürer. Vulvadan östrus döneminde meydana gelen servikal kökenli özel bir sıkı akıntısı şekillenir ve bu akıntı 'çara' olarak nitelendirilir. Çara; saydam, berrak, reksiz ve iplikli bir özelliktedir. Kızgın olan hayvanda hareketlerde artma, huzursuz, iştahta azalma vb. belirtiler meydana gelir. Vücut ısısı biraz artar. Östrus davranışları genellikle sabah 06:00-18:00 arasında meydana gelir. Süt üretimi arttıkça kızgınlık süresinde azalma

meydana gelir. Ovaryumlar muayene edildiğinde regrese olmuş CL ve olgunlaşan graff folikülü tespit edilir. Vajina mukozası hiperemik, ıslak ve ödemlidir (Kalkan vd., 2002).

3.1.3. Metöstrus

Metöstrus ovulasyonun meydana geldiği ve CL şekillendiği dönemdir. 3-4 gün sürer. Hayvanın çiftleşme isteği biter ve başka hayvanın üzerine atlamasına izin vermez. Ovulasyon bu dönemde LH zirve salgısından 24-30 saat, östrüsün bitiminden 8-12 saat sonra olur Ovulasyonun şekillenmesinden sonra östrojen aniden düşer ve endometriumdan peteşiyel kanamalar meydana gelir ve bu metöstrus kanaması adını alır (Kalkan vd., 2002; Noakes et al., 2001).

3.1.4. Diöstrüs

Metöstrusta şekillenen CL aktif olarak progesteron salgıladığı dönemdir. Yaklaşık olarak 12-16 gün sürer. Progesteron uterus endometrium bezlerini uyarak uterus sütü adı verilen salgıyı artırır ve myometrium kontraksiyonlarını azaltır. Diğer taraftanda progesteron meme alveollerinin gelişmesini tamamlayarak laktasyona hazır hale getirir (İleri vd., 2000; Kalkan vd., 2002).

Eğer gebelik şekillenmediyse östrus siklusunu 16-18. günlerinde uterustan salgılanan Prostaglandin F2 Alfa (PGF2 α) etkisiyle CL lize olur ve corpus albicans denilen beyaz cisimciğe dönüşür. Regresyona bağlı olarak kanda progesteron seviyesi düşer ve hipofiz ve hipotalamus üzerindeki olumsuz baskı kalkar ve böylece siklus yeniden başlar (Kalkan vd., 2002).

4. İNEKLERDE ÖSTRUS TESPİT YÖNTEMLERİ

İnek yetiştiriciliğinde yılda bir yavru almak istenir. Buna ulaşabilmek için kızgınlık takibinin iyi yapılması, doğru olarak belirlenmesi, tohumlamanın en doğru zamanda yapılıp erkenden gebe bırakılması sağlanmalıdır. Buzağılama aralığının uzaması gebe kalma yaşının ekonomik sınırları dışına çıkar ve yetiştiricilikte buzağı alma ve süt kayıplarına neden olur. Bunun için kızgınlık takibinin iyi bilinmesi ve doğru tespit yapılması gerekir (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Youngquist et al., 2006; Kiley-Worthington, 1987). Yapılan araştırmalarda saha şartlarında kızgınlık tespitinin ortalama %55-60 geçmediği ve uygulanan suni tohumlamaların yaklaşık %13-30'unda ineklerin östrusta olmadığı dönemlerde yapıldığını göstermiştir (Sönmez, 2006).

4.1. Gözlem Yoluyla Östrus Belirleme Yöntemi

Bu yöntem en eski ve en sık kullanılan yöntemdir. Belirti gösteren hayvanlar günün değişik vakitlerinde toplu ya da bireysel olarak yeterli bir süre boyunca

izlenir. Gözlemin kızgınlık belirtilerinin en aktif olarak görüldüğü 06.00-18.00 saatleri arasında yapılmasında yarar vardır (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010). Bu amaçla sürü içerisine girilerek ya da hayvana yakın bir yerde gözlem yaparak işlem tamamlanır (Sönmez, 2006). Östrusun gözlemlenmesi amacıyla her seferde en az 30'ar dakikalık bir zaman dilimi ayrılmalıdır. Günde dört kez gözlem yapılarak östrusun %100 yakın tespit edilirken, bu işlem iki kez yapılması halinde bu oran %60 kadar düşer (Sönmez, 2006).

Östrus belirtileri çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak ortalama 12-16 saatte kadar düşer. Özellikle kapalı ortamlarda ahır iyi aydınlatılmış olmalı ve hayvanların yem davranışları izlenmelidir (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Roelofs et al., 2010; Youngquist et al., 2006).

Östrus belirtileri çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak ortalama 12-16 saatte kadar düşer. Özellikle kapalı ortamlarda ahır iyi aydınlatılmış olmalı ve hayvanların yem davranışları izlenmelidir (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Roelofs et al., 2010; Youngquist et al., 2006).

Tablo 1. İneklerde gözlem yöntemiyle belirlenen östrus belirtilerinin görülme zamanı (Türk vd., 2007)

Östrus belirtileri	Proöstrus	Östrus	Metöstrus
Yem tüketimi ve süt veriminde azalma	+	+	-
Huzursuzluk, sinirlilik ve bağırma	+	+	-
Belirli bir grup oluşturma veya koklaşma	+	+	-
Diğer hayvanların üzerine atlama	+	+	-
Vulvanın hiperemik ve nemli olması	+	+	+
Vaginadan çarba akıntısının gelmesi	-	+	+
Başka hayvanların kendi üzerine atlamasına izin vermesi	-	+	-

Gözlem sırasında boğanın ya da diğer başka ineklerin birbirini üzerine atlaması ve buna izin vermesinin gözlenmesi istenen en ideal belirtidir. Bunun dışında belirtiler sekonder östrus belirtileri olup kızgınlık öncesinde de sonrasında da gözlemlenebilir. Bu yüzden bu belirtilere bakılarak ineğin gerçekten östrusta olduğuna karar verilemez (Kalkan, 2002; Foote, 1975).

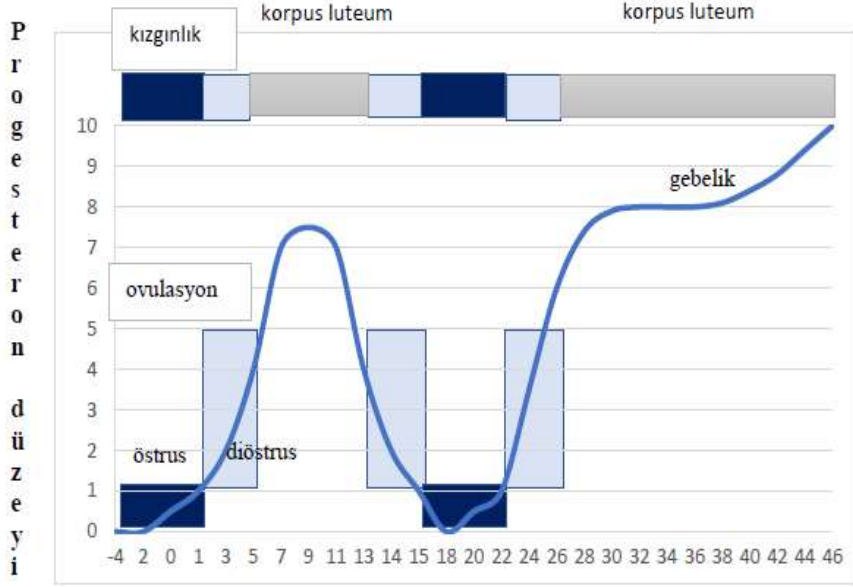
4.2. Progesteron Ölçüm Yöntemi ile Östrus Tespiti

Progesteron miktarı hem kan da hem de sütte ölçülebilmektedir. Sütteki progesteron miktarını ölçmek için en çok kullanılan yöntem radioimmunoassay (RIA) yöntemidir. Ancak sahada kısa sürede uygulanabilirliği açısından enzim

immunoassay (EIA) ortalama 15-20 dakika içerisinde sonuç verebilmesi açısından daha pratik bir yöntemdir. Son yıllarda oldukça pratik hale gelmekle beraber kızgınlık takibinden ziyade, hatalı tohumlamaların önüne geçmek ve gebe hayvanların ayırt edilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Pratikte kullanılan aygıtta 2-10 ng/ml olanlarla, 1 ng/ml'den düşük olanların ayrımı kolayca yapılmaktadır (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Roelofs et al., 2010; Youngquist et al., 2006; Sönmez, 2006).

Sütte progesteron tahini yapılırken 3 yol takip edilir:

- ➔ Tohumlanma gününde alınan bir örnekle östrusun doğru veya yanlış zamanda olup olmadığı tespit edilir. Davranışsal belirtiler ve progesteron seviyesinin düşük çıkması hayvanın östrusta olduğunu gösterir.
- ➔ Tohumlama gününde ve tohumlamadan 6 gün önce alınacak 2 örnekle progesteron tayini yapılarak hayvanda hem östrus hem de ovulasyonun kontrol edilmesi sağlanabilir. Bakılan değerlerde birinci örnekte progesteronun düşük çıkması hayvanın östrusta, ikincide yüksek çıkması ovulasyonun gerçekleştiğini ve corpus luteumun şekillendiğini gösterir. Eğer alınan iki örnekte de progesteron miktarının düşük çıkması folliküler kist şekillenebileceği ya da ovulasyonsuz bir östrus varlığı düşünülebilir.
- ➔ Tohumlama gününde, tohumlamadan 6 gün önce ve 20 gün sonunda alınacak 3 örnekte progesteron miktarına bakıldığı takdirde östrus ve ovulasyon kontrolünün yanında kesin bir tanı oluşmamakla birlikte gebelik tanısı yapmak da mümkün olabilmektedir (Sönmez, 2006).



Şekil 3. Progesteron ölçümüyle üremenin izlenmesi (Semecan vd., 2002)

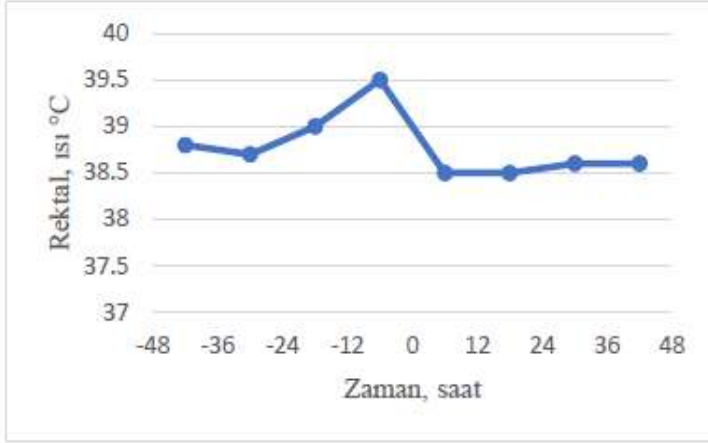
4.3. Süt Verimi ile Östrusun Belirlenmesi

Süt inekleri östrusta olduğunda süt miktarlarında verim olarak %2-8 oranında düşüş meydana gelebilir. Süt veriminde düşüşün tüm östruslarda olmadığı bunun sadece %33 ünde meydana geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle östrus tespitinde süt düşüşünün tek bir başına anlamı yoktur (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Noakes et al., 2009; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010).

4.4. Vücut Isısı, Süt Isısı ve Ph Değeri ile Östrus Tespit Yöntemi

Östrus dönemlerinde vücut sıcaklığında değişimler meydana gelir (Sönmez, 2006). İneklerde normal zamanlarda vücut ısısı 38,6 °C'dir. Östrus zamanında diğer dönemlere göre rectum ısısı 0,5 °C, vaginal ısısı ise 0,7-1,0 °C daha yüksektir (Sönmez, 2006). Östrus döneminde bu durum hayvanların %84'ünde görülmektedir. Isı artış mekanizmasının tam olarak iyi bilenememekle beraber bu durumun preovulator LH pikiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ahırda serbest olanlarda bu değer östrusların %90'ında 0,1-1,0 °C artar. Bağlı olanlarda ise bu değer 0,4 °C arttığı görülmüştür. Sütte sıcaklık tespitiyle östrus yönteminde %50-80 arasında başarı bildirilmiştir. Bu yöntem tek başına yeterli olmayıp diğer yöntemlerle beraber kullanıldığında daha başarılı olmaktadır (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Noakes et al., 2009; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010). Östrusta olmayan bir hayvanda vaginanın normal Ph değeri 6,9-7,0

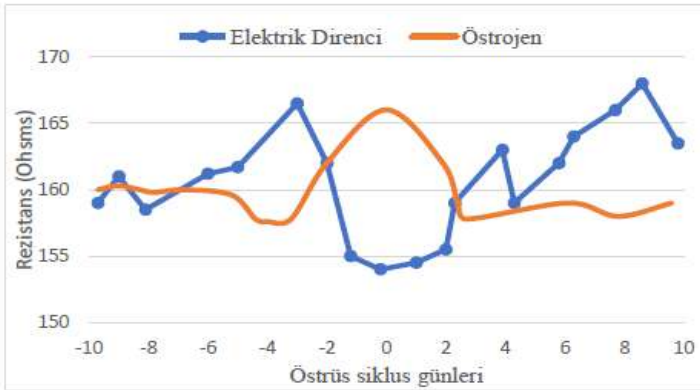
arasındadır. Östrus esnasında bu değer 6,8 ‘den 5,8’e düşebilir. Vaginada ya da uterusda yangılı bir enfeksiyon varsa yanıtıcı olabilir (Sönmez, 2006).



Şekil 4. Rektal ısı ile östrus arasındaki ilişki (Burns and., 2002)

4.5. Vaginal Mukus Direnci ile Östrus Tespit Yöntemi

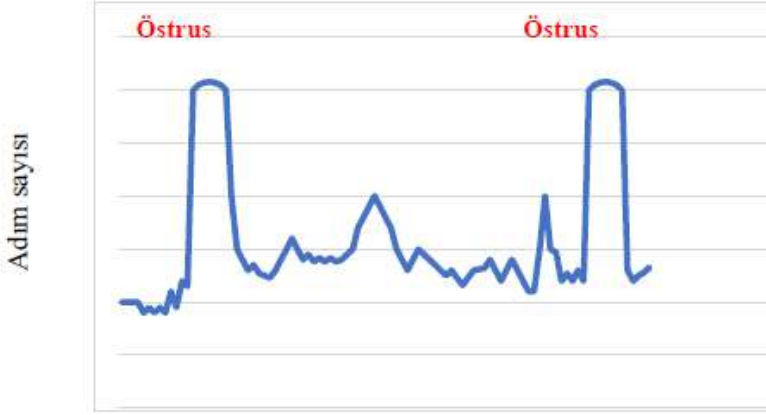
Hormonların etkisiyle vaginal mukus elektrik direncinde değişimler olur. Vaginada mukus direncinin en düşük olduğu zaman ovulasyon öncesi 25. saattir. Östrus belirlemede kullanılan en yaygın yöntemdir. Bu yöntem uygulanırken ovaryum kistleri ve ülserli genital organ yangılarının da elektrik direncini azaltacağı da unutulmamalıdır (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Noakes et al., 2009; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010).



Şekil 5. İneklerde östrus siklusunda vaginal mukusun elektrik direnci ile östrojen arasındaki ilişki (Senger, 2005)

4.6. Adım Sayıcı (Pedometre) ile Östrus Tespit Yöntemi

Süt üretim işletmelerinde en çok tercih edilen yöntemdir. Östrusta olan inekler olmayanlara göre 4 kez daha fazla aktivite gösterirler. Ahırda serbest olanlarda hareketliğin %93 artığı, bağlı olanlarda ise %10-20 artığı görülmüştür. Pedometrenin doğum sonrası 1, 2 ve 3. ovulasyonları belirlemedeki tespit oranları sırasıyla %57, %91 ve %93 bulunmuştur. Östrus tespitinde etkinliği %60-100 arasında belirlenmiştir. Pedometre ile yapılan çalışmalarda 6 ile 17 saatler arasında yapılan tohumlamalarda gebe kalma şansı daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Noakes et al., 2009; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010).



Şekil 6. Östrus ile adım sayar arasındaki ilişki (Senger, 2005)

4.7. Boya Salan Aygıtlar Yardımıyla Östrus Tespit Yöntemi

Bu yöntem hayvanların birbirini üzerine atladığını göstermek amacıyla yapılmıştır. Hayvanların sacrumunun yanına ya da üzerine yapıştırılır. Östrusta olan hayvanın atlamasıyla boya akarak atlayan hayvana bulaşır. Östrus belirtilerinin gözlemlenmesinde kullanılabilir. Uygulama bakımından oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Yapılan denemelerde östrus belirlemede %50-85 arasında başarı göstermiştir. Bu yöntemdeki aygıtlar ahırda fırça varsa çalıştırılmaz ve diğer ineklere de sürtünmeyle boya akmasına neden olacağı da unutulmamalıdır (Roelofs et al., 2010; Youngquist et al., 2006).

4.8. Arayıcı Hayvanlar Kullanılarak Östrus Tespit Yöntemi

Östrusta olan hayvanların üzerine atlayarak onların tespit edilmesini sağlarlar. Ayrıca atlayan boğaların çenesinin altına özel boyalarda yerleştirilebilir (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Noakes et al., 2009; Pineda et al., 2003; Roelofs et al., 2010). Sürüde damızlık değeri olmayan düve ve inekler de androjenize edilerek bu yöntem için kullanılabilir.

- ➔ Vazektomize edilen boğalar kullanılabilir. Ancak venereal hastalıkları yayması nedeniyle riskli bir yöntemdir.
- ➔ Androjenize edilen boğalar hastalık yayılmasına da neden olur ve vazektomize edilen boğalardan daha saldırgandırlar.
- ➔ Cerrahi olarak penis döndürme, prepişyuma alet yerleştirilerek ereksiyonu önleyerek kullanılan boğalarda vardır. Bunlarda libido kaybına neden olur (Ball and Peters, 2004; Roelofs et al., 2010).

4.9. Kamera ve Kayıt Sistemi

Kamera yöntemi diğer yöntemlerin izlenmesine yardımcı olur. Kayıt yöntemiyle fertilite olanlar, tohum atılanlar ve doğum yapanlar kayıt altına alınır. Yapılan programlamalarla sürü yönetim sistemi hakkında kolaylık sağlanmış olunur. Günlük çalışma programı, sürü performansı, problem analizi, günlük süt verimi gibi esnek özellikler taşıyan programlar bulunmaktadır (Ball and Peters, 2004; Firk et al., 2002; Pineda et al., 2003).

5. FEROMONLARIN SEKSÜEL SIKLUSTAKİ ROLÜ

Hayvanlar aralarında farklı metotlar kullanarak haberleşirler. Bunlar, hareket, ses, renk, koku ve ışık sinyalleri göndererek meydana gelir. Haberleşmede birçok hayvan tarafından kullanılan kimyasal salgılar olup bunlara feromon adı verilir. Bu salgılar eşeysel çekimde kullanılır. Her hayvan türüne özgü salgılar vardır. Feromon hayvanlar tarafından harici olarak dışkı, tükürük, idrar ve ter bezlerinden salgılanan kimyasal maddeler olup aynı tür alıcı tarafından hava yoluyla ulaşp, reaksiyona neden olurlar. Bu tepkiler belirli bir davranış veya alıcı endokrin ya da üreme sisteminin fizyolojik değişimlerini kapsar. Feromonlar kızgınlık döneminde karşı cinsle ilişki kurmak için salgılanır ve üreme davranışları üzerinde etkisi vardır. Dişi hayvanlar salgıladıkları feromonlar erkek hayvanda spesifik davranış ve reaksiyona neden olur. Kızgınlık döneminde salgılanan feromonlar idrarda, sütte, tükürükte, kanda ve deri altı bezlerinde bulunur. Boğalarda dişi hayvanın idrarını veya genital bölgesini inceleme davranışı görülür. Boğaların yaptığı genital bölgeyi koklama ve yalama davranışına flehmen hareketi adı verilir. Bu hareketle dudak kıvrılır, baş ileri doğru uzatılır (Anitaş vd., 2015).

Feromonlar hayvan hareketlerinde ve üreme fizyolojisi üzerinde önemli rol oynar. Hipotalamus ürettiği titreşim sonucu salgılanan gonodotropik hormonların etkisiyle üreme aktivitesine etki eder. Doğum sonrası anöstrus davranışlarında azalma ve erken ergenliğe girme yoluyla üreme performansını artırır. Yapılan araştırmalar domuz, kemirgen, koyun, keçi, böcek ve sığırlarda sıklık aktiviteyi

artırmış olup erkek hayvan tarafından kullanılmasının önemi belirlenmiştir (Anıtaş vd., 2015).

Tablo 2. İnekte bulunan feromonların kimyasal yapısı ve fonksiyonları (Anıtaş vd., 2015)

Bileşikler	Kaynaklar	Fonksiyonlar
6-methyl-1-heptanol,2-methyl-7-hidroksi-3- 4,hepten	Vajinal salgı	Kızgınlık belirtisi
Acetaldehyde	Süt ve kan	Çekim
Trimethylamine, acetic acid, phenol,4- propyl, pentanoic acid, propionic acid	Tükürük	Çekim
Acetic acid,1- iodo undecane, propionic acid	Dışkı	Çekim
Trimethylamine, acetic acid, phenol, propionic acid,3- hexanol	Vajinal sıvı	Çekim ve üstüne atlama
1- iodo undecane	İdrar	Çekim

6. HAYVAN TÜRLERİNE GÖRE FEROMONAL BİLEŞİKLERİN KİMYASAL KARAKTERİZASYONU

6.1. Manda Feromonları

Manda üremesinde östrus davranışlarının belirti olmaksızın ovulasyonun meydana gelmesi büyük problem oluşturur (Danell et al., 1984). Mandalar inek ve diğer hayvanların aksine östrus belirtilerinin belirgin olarak göstermediklerinden dolayı kızgınlığın etkili bir şekilde tespit edilmesini zorlaştırır. Dolayısıyla mandalarda kızgınlık tespiti için güvenilir bir yöntemle ihtiyaç duyulur. Yapılan çalışmalarda mandalar üreme davranışı sergiler ve çok azında kemosenyal salgılanır (Archunan, 2009). İdrar örnekleri alınıp incelendiğinde fenol, keton, alkan, alkol, amid, asit ve aldehit olduğu görülmüştür. Bunların dışında 2-oktanon, 2-metil-N-fenil-2 propenamid, dekanolik asit, N, N-bis (2 hidroksi etil) dodekanamid, tetradekanolik gibi tanımlanmış bileşikler asit ve heksadekanolik asit, döngü boyunca yaygın olarak bulunduğu görülmüştür (proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus).

Östrus sırasında sadece uçucu bileşikler 1-klorooktan, 4-metil fenol ve 9-oktadesenolik asit ortaya çıkmıştır (Archunan et al., 2010). Östrus sırasında fenol, 3- propil fenol ve 9-oktadesenolik bileşiklerinin varlığı östrus için ön gösterge olarak kabul edilebileceğini düşündürebilir. Dışkı, tükürük ve vaginal mukusdaki uçucu bileşiklerin tanımlanması, davranış analizi açısından ilgi uyandırmış olup cinsiyet feromon üretimi için önemli kaynaklar olarak düşünülebilir. Ayrıca vaginal bölgede östrusa özgü olarak 9-oktadesenolik asit tanımlanmıştır. Dışkıda iki uçucu bileşik asit olan 4-metil fenol ve trans-verbenol, östrus göstergesi olarak kullanılabilir (Karthikeyan et al., 2013). Uçucu bileşiklerden biri olan 4-metil

fenol (P-kresol), idrarda ve dışkıda bulunduğundan östrusa özgü yaygın bir bileşik olarak düşünülmektedir (Archunan et al., 2014).

6.2. Domuz Feromonları

Yaban domuzları için üç tür feromon kullanılmıştır. Bunlar çiftleşme feromonu, pubertayı hızlandıran feromon ve yatıştırıcı feromon. Domuzdaki kimyasal iletişim özellikle tükürük salgısından üretilen yaban domuzu eş feromonu cinsel davranış dizisinin organizasyonunda önemli rol oynar (Signoret, 1970). 5 α - androsteron ve 3 α androsteron gibi steroid feromonlar, çiftleşme için uygun tepkiyi indükler ve domuzlarda uzun süreli bir çiftleşme için gereklidir (Anitaş vd., 2015). Domuzlarda ergenliği hızlandıran feromon da tükürükten salgılanır. Kızgınlığı senkronize etmek ve doğum sonrası dönemi azaltmak için yaklaşık 30 gün emziren dişi domuzların yavruları (Ball and Peters, 2004) ergenliğe erken ulaşmış ve yaban domuzu kokusu ile ergenlik, daha yüksek ovulasyon oranları ve östrus davranışları düzenli olduğu görülmüştür (Izard, 1983).

6.3. Küçük Ruminant Feromonları: Keçi ve Koyun

Keçilerde ise dişi keçinin tepkisi erkek için zayıftır. Bu nedenle erkeğin kokusu ve cinsel davranışı ovulasyonu tetiklemede birincil bir rol oynar ve kızgınlığın gösterilmesini kolaylaştırır (Delgadillo et al., 2006). Keçilerde yağ bezi primer feromon üretimi kaynakları erkek tarafından üretilen primer feromonların, anöstrustaki hayvanların üreme nöroendokrin sistemini uyardığı bilinmektedir (Booth, 1984). Erkek hayvanların anöstrusta bir dişiye maruz kalması koyun ve keçide LH salgılanmasını ve ovulasyonun senkronizasyonunu etkileyerek cinsel aktivitenin aktivasyonuna sebep olur (Knight et al., 1978). Koyun yünü ve balmumu yoluyla salgılanan feromonlar (Tilbrook et al., 1989) ve vaginal sekresyonlar koçu cinsel olarak kendine doğru çeker. Feromonal reaksiyondan 1, 2-heksadekanediol ve 1,2-oktadekanediol bileşiklerinin sorumlu olduğu görülmüştür (Cohen-Tannoudji et al., 1994).

6.4. At Feromonları

Atlarda üremenin kimyasal iletişimi üzerine yapılan araştırmalar çok sınırlıdır. Kısıraklar yılda birkaç kez östrus gösterir. Bir kısırak, 5-7 gün boyunca ağırlara karşı cinsel olarak alıcıdır ve ovulasyon, kızgınlığın son 24-48 saatinde meydana gelir. Bir kısırak, bir aygır varlığında idrarını yaparak kızgınlığı gösterir. Kuyruğunu kaldırır ve vulvayı ortaya çıkarır. Kafasını kaldırarak yaklaşan aygır kısırağı dürtür ve idrarını koklayarak çiftleşmeye hazır olup olmadığını belirler (Archunan et al., 2014). Kızgınlıkta iken yapmış olduğu idrarında 45 gün sonra bile uçucu bileşikler tespit edilebilir. Östrusun diöstrus evresinde idrardan alınan

örnekler incelendiğinde m-kresoller ve p-kresoller östrusta, östrusta olmayanlara göre daha fazla miktarlarda olduğu görülmüştür. Kısıraklardan alınan idrar örneklerinde p-kresol miktarlarında büyük artış en aktif aygır kabul dönemi olduğunu gösterir (Büda et al., 2012). İdrarda bulunan palmitik ve miristik asit gibi seks feromonları aynı zamanda dışkıda da bulunduğu görülmüştür. İnek ve mandada olduğu gibi atlarda da feromonlar birden fazla kaynaktan üretildiği gözlenmektedir (Kimura, 2001).

7. İNEKLERDE ÖSTRUS TESPİTİNDE KARŞILAŞILAN ZORLUK VE DEZAVANTAJLAR

Bazı durumlar neticesinde östrus ve seksüel siklus sürelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler ile ineklerde östrus tespitinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu durumlar şöyle sıralanabilir:

1. Hayvanların bulunduğu ortalama bağlı olarak uzun süre bağlı tutulması veya yeterince gezecek alanın bulunmamasına bağlı olarak kızgınlık takibinin zor olması.
2. Yetersiz beslenme, yüksek süt verimi, negatif enerji dengesi gibi faktörlere bakılarak, östrus davranışlarının belirgin olarak meydana gelememesi sonucu östrus düzensizliği.
3. Hayvan yetiştiricilerinin bilgisiz ve tecrübesiz olmasına bağlı olarak östrusun süresinin tam olarak anlaşılamaması.
4. Yeterli tedbirlerin alınmaması veya östrusta pratik yöntemlerin kullanılmaması (Sönmez, 2013).

8. İNEKLERDE UÇUCU SEKSÜEL SIKLUS İNDİKATÖRLERİ

8.1. Dışkıda Seksüel Siklus İndikatörleri

Hayvanlar üremelerini kontrol altına alabilmek için çeşitli iletişim ağları kurarlar. İnekler boğaların algılamalarını sağlamak için feromon salgılar ve boğalar östrus ve östrus dışı kokuları ayırt ederler. Bunlardan en ilkel iki yöntem idrar ve dışkıdır. Boğa ve inekler tarafından gerçekleştirilen cinsel davranışlar dışında östrusu tespit etmek için kullanılan pratik bir yöntem yoktur. Doğal ortamlarda boğalar tarafından feromonların kimyasal sinyalleşmesi belirsiz olduğu kabul edilmektedir. İnekler vücut sıvılarında üretilen östrus koku sinyalleri aracılığıyla boğanın tespit etmesine yardımcı olur. Hayvanlar tek bir kaynaktan birkaç uçucu bileşik üretebilirler. Ancak feromon aktivitesi bir bileşik ya da daha fazla bileşiklerin karışımı olabilir. Örneğin, erkek farelerin idrarında tanımlanan primer feromonal aktivite sergileyen uçucu maddeler arasında 2-sec-butyl-thiazole, 3,4-dehydro-exobrevicomin ve 6-hydroxy -6-methyl-3-heptanone gibi birkaç uçucu komponent bildirilmiştir (Sankar et al., 2008).

Tablo 4. Östrus döngüsü sırasında ineklerin idrarında tanımlanan uçucu bileşikler (Sankar et al., 2008)

İdrarda Bulunan Bileşikler
Ethylbenzene
2,2-Dimethylbutane
1-Iodoundecane
Di-n-propyl phthalate
Oxiranemethanol
Undecane
1-Iododecane

8.3. Vaginal Salgıdaki Seksüel Siklus İndikatörleri

İneğin vücut sıvılarından alınan östrusa özgü bileşikler incelendiğinde, kan asetaldehit seviyelerinin hızla düştüğü görüldü ve östrusun hemen öncesinde veya başlangıcında, östrus ve ovulasyonun süt ve tükürükteki asetaldehit seviyelerinin izlenmesiyle potansiyel olarak tahmin edilebileceği düşünülmüştür. Asetaldehit ayrıca sığır vaginasının genelinde östrusa özgü bileşik olarak bulunmuştur. Östrus sırasında vaginal sekresyonlara bakılarak yapılan çalışmalar mevcuttur. Östrusu tespit etmek amacıyla vaginal sekresyona bakıldığında metil heptanolün ve serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunun kademeli arttığı bildirilmiştir (Hradecký, 1986). Vaginal sekresyonlar, flehmen davranışı gösteren boğalarda maksimum yanıtı indükleyerek östrustaki ineklerin vaginal sekresyonların içerdiklerini doğrulamaktadır. Bu bileşikler trimetil amin, asetik asit, fenol 4-propil, pentonik asit ve propiyoniktir (Nordéus et al., 2012).

8.4. Tükürükteki Seksüel Siklus İndikatörleri

Tükürük, olağanüstü bir doğal geçmişe sahip, oldukça karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Termit toplumlarının organizasyonu, ağırlıklı olarak, bireysel davranışsal tepkileri indükleyen ve değiştiren tükürük tarafından üretilen spesifik feromonlar bağlıdır. Örneğin, cinsel olarak deneyimli erkekler, Moğol gerbillerinde östruslu olmayanlara göre östrustaki dişilerin tükürüğünü tercih etmişlerdir. Domuzlarda feromonlar tükürükte salgılanarak östrustaki dişi domuzların çiftleşme pozisyonunu almasına neden olur. Bugüne kadar, sığır östrus döngüsünün farklı aşamalarından ve biyolojik işlevlerinden elde edilen tükürük üzerinde kimyasal araştırmalar yeteri sayıda yapılmamıştır. Davranış analizi, trimetilamin bileşiğinin erkek hayvanı cezbetmede rol oynadığını ortaya koymaktadır. Trimetilaminin sığırlarda östrusa özgü tükürük kemo sinyali olarak kabul edildiği

sonucuna varılmıştır. Tükürük bileşikleri östrus tespiti için invaziv olmayan biyolojik belirteç olarak kullanılabilir (Sankar et al., 2007).

Tablo 5. İneklerin tükürüğünde östrusa özgü bileşikler (Sankar et al., 2007)

Östrusa Özgü Bileşikler
Acetic acid
Propionic acid
Trimethylamine
Phenol 4-propyl
Pentanoic acid
Butanoic acid, 2-propenyl ester

8.5. Özel Kokulu Bezlerdeki Seksüel Siklus İndikatörleri

Feromonları izole etme ve bulmak için diğer vücut sıvıları kullanılabilir. Deri bezleri birçok hayvanda en önemli feromon kaynağıdır. Sığırdaki bu bezler vulva bölgesinde de yer alır ve feromon salgılayabilirler. Kana veya diğer vücut sıvılarına karışabilir ve vulva bölgesinde bir miktar koku ve sıvı salgısı görülebilir. Ayrıca perineal yağ bezleri olgunlaşır, gelişir ve östrojen tarafından hipertrofikdir. Bu nedenle feromonun kökeni vulva deri bezleri olabileceği gibi, östrusa özgü başka bir üretim sisteminden de kaynaklanmış olabilir. Boğa dişi sıgır feromonunun tek algılayıcısı olduğu için, çeşitli vücut sıvılarının testi için boğa testi yapılabilir (Rivard et al., 1989).

9. UÇUCU SEKSÜEL SIKLUS İNDİKATÖRLERİNE BOĞALARDAKİ SEKSÜEL CEVAPLAR

Memeliler östrus süresince belirli bir koku üretir, meydana gelen vaginal akıntı ve idrar yoluyla kimyasal iletişim için önemli bir kaynak oluşturur. Örneğin boğalar östrusta olan dişinin tükürüğünü olmayana karşı tercih ederler. Uçucu madde konsantrasyonunda dışkıdaki bileşikler cinsiyete ve üreme döngüsünde kimyasal parmak izine sahiptir. Uçucu bileşik -12: 2 lakton, inek sütünde koku vericidir ve konsantre yemle beslenen ineklerde düşük işkembe Ph sahip olur ve laktonların üretimini kolaylaştırır. Östrusa özgü idrar kimyasal feromonları kütle spektrometresi ile bağlantılı gaz kromatografisi ile rahatça ölçülebilir. İdrar vaginal sıvı ile birlikte hareket ederek çiftleşme öncesi davranış ve erkek hayvanda flehmen davranışı görülür ve bu östrusun ayrılmaz bir parçasıdır. Boğa östrustaki hayvanların kokusunu alır ve defalarca flehmon davranışını sergiler. Koku alma sistemini periferik bir reseptörü olan vomeronazal organ (VNO) kimyasal iletişimin oluşmasında önemli bir rol oynar. Boğalarda VNO'nun doğrudan hipotalamik alanlara sub-neokortikal bölgede kimyasal uyarılara özel

olarak davranış ve hormonal tepkiler aracılığıyla etki gösterir. Kızgınlık tespitinde en verimli yöntem boğa flehmen davranışdır (Sankar et al., 2004).

SONUÇ

Primatlar haricindeki çoğu memeli türünde, östrusta olan dişiler kızgınlığı ifade eder ve idrar ve vajinal akıntıdan gelen kimyasal sinyaller yoluyla erkeği alıcı durumu hakkında bilgilendirir. Yapılan araştırmalar birçok memeli türünde çeşitli yollarla salgılanan uçucu bileşiklerin östrusun farklı dönemlerindeki yanıtlarını ortaya koymuşlardır. Östrus fazının sentetik bileşiklerinin biyoaktivitesini, erkek hayvan ile davranışsal gözlemler yoluyla değerlendirmek faydalı sonuçlar doğuracaktır. Elde edilebilecek bu sonuçlar ile ekonomik kayıplara yol açan kızgınlık saptamanın yetersizliği konusunda daha verimli sonuçlar elde edebilmek adına çeşitli (kit, koku analizi vs. gibi) pratik tespit araçları geliştirilmesi makul sonuçlara yol açma potansiyelindedir.

KAYNAKLAR

1. Alaçam, E. (1997). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. *Medisan Yayınları, Ankara*.
2. Archunan, G., & Rajanarayanan, S. (2010). Composition containing buffalo pheromones enhancing bull sex libido. *Indian patent, 244991*.
3. Archunan, G. (2009). Vertebrate pheromones and their biological importance. *Journal of Experimental Zoology, India, 12*(2), (s. 227-239).
4. Archunan, G., Rajanarayanan, S., & Karthikeyan, K. (2014). 16 Cattle pheromones. *Neurobiology of Chemical Communication. 1st edn. CRC Press, New York*, 461-479.
5. Anıtaş, Ö., Göncü, S ve Mevliyaoğulları, E. (2015). Feromonların Sığır Yetiştiriciliğinde Kullanımı Üzerine Çalışmalar. *Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 30* (1): (s. 17 – 24).
6. Ball P.J.H. and A.R. Peters (eds.). (2004). *Reproduction in Cattle*. 3rd Edition, Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
7. Berardinelli, J. (2007). Management practices to overcome problems with puberty and anestrus. *Proceedings, Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle*.
8. Booth, W. D. (1984). A note on the significance of boar salivary pheromones to the male-effect on puberty attainment in gilts. *Animal Science, 39*(1), (s. 149-152).
9. Brooks, P. H., & Cole, D. J. A. (1970). The effect of the presence of a boar on the attainment of puberty in gilts. *Reproduction, 23*(3), (s. 435-440).
10. Būda, V., Mozūraitis, R., Kutra, J. ve Borg-Karlson, AK (2012). p-Cresol: kısırakların östrus idrarından tanımlanan bir cinsiyet feromonu bileşeni. *Kimyasal ekoloji dergisi* , 38 (7), (s. 811-813).
11. Chemineau, P. (1987). Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrous cycles in anovulatory goats-a review. *Livestock Production Science, 17*, (s. 135-147).
12. Cohen-Tannoudji, J., Einhorn, J. and Signoret, J.P. (1994). Ram Sexual Pheromone: First Approach Of Chemical Identification. *Physiol. Behav. 56*: (s. 955–961).
13. Danell, B., Gopakumar, N., Nair, M. C. S., & Rajagopalan, K. (1984). Heat symptoms and detection in Surti buffalo heifers. *Ind. J. Anim. Reprod, 5*, (s. 1-7).
14. Delgadillo, J. A., Flores, J. A., Véliz, F. G., Duarte, G., Vielma, J., Hernandez, H., & Fernandez, I. G. (2006). Importance of the signals provided by the buck for the success of the male effect in goats. *Reproduction Nutrition Development, 46*(4), (s. 391-400).

15. Firk, R., Stamer, E., Junge, W., & Krieter, J. (2002). Automation of oestrus detection in dairy cows: a review. *Livestock Production Science*, 75(3), (s. 219-232).
16. Foote, R. H. (1975). Estrus detection and estrus detection aids. *Journal of Dairy Science*. 58(2): (s. 248-256).
17. Hradecký, P. (1986). Volatile fatty acids in urine and vaginal secretions of cows during reproductive cycle. *Journal of chemical ecology*, 12(1), (187-196).
18. Izard, M. K. (1983). Pheromones and reproduction in domestic animals. *Pheromones and reproduction in mammals*. (s. 253).
19. İleri, K., Ak, K., Pabuçcuoğlu, S., & Birler, S. (2000). Evcil hayvanlarda reproduksiyon ve sun'i tohumlama. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Yayını. Ders Notu*, (23).
20. Kalkan, C., & Horoz, H. (2002). Pubertas ve seksüel sikluslar. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*, 4, (s. 25-42).
21. Karthikeyan, K., & Archunan, G. (2013). Gas chromatographic mass spectrometric analysis of estrus specific volatile compounds in buffalo vaginal mucus after initial sexual foreplay. *J Buffalo Sci*, 2(1), (s. 1-7).
22. Kimura, R. (2001). Volatile substances in feces, urine and urine-marked feces of feral horses. *Canadian journal of animal science*, 81(3), (s. 411-420).
23. Knight, T. W., Peterson, A. J., & Payne, E. (1978). The ovarian and hormonal response of the ewe to stimulation by the ram early in the breeding season. *Theriogenology*, 10(5), (s. 343-353).
24. Kumar, K. R., Archunan, G., Jeyaraman, R., & Narasimhan, S. (2000). Chemical characterization of bovine urine with special reference to oestrus. *Veterinary Research Communications*, 24(7), (s. 445-454).
25. Noakes, D. E., Parkinson, T. J., & England, G. C. W. (2009). Veterinary Reproduction and Obstetrics.: 950. *Saunders Elsevier*.
26. Nordéus, K., Båge, R., Gustafsson, H., & Söderquist, L. (2012). Changes in LH pulsatility profiles in dairy heifers during exposure to oestrous urine and vaginal mucus. *Reproduction in domestic animals*, 47(6), (s. 952-958).
27. Pineda, M. H., & Dooley, M. P. (2003). Veterinary endocrinology and reproduction. *Ed*, 3, (s. 218-223).
28. Rajanarayanan, S., & Archunan, G. (2011). Identification of urinary sex pheromones in female buffaloes and their influence on bull reproductive behaviour. *Research in veterinary science*, 91(2), (s. 301-305).
29. Rivard, G., & Klemm, W. R. (1989). Two body fluids containing bovine estrous pheromone (s). *Chemical senses*, 14(2), (s. 273-279).

30. Roelofs, J., López-Gatius, F., Hunter, R. H. F., Van Eerdenburg, F. J. C. M., & Hanzen, C. (2010). When is a cow in estrus? Clinical and practical aspects. *Theriogenology*, 74(3), (s. 327-344).
31. Sankar, R., Archunan, G., & Habara, Y. (2007). Detection of oestrous-related odour in bovine (*Bos taurus*) saliva: bioassay of identified compounds. *animal*, 1(9), (s. 1321-1327).
32. Sankar, R., & Archunan, G. (2004). Flehmen response in bull: role of vaginal mucus and other body fluids of bovine with special reference to estrus. *Behavioural processes*, 67(1), (s. 81-86).
33. Sankar, R., & Archunan, G. (2008). Identification of putative pheromones in bovine (*Bos taurus*) faeces in relation to estrus detection. *Animal reproduction science*, 103(1-2), (s. 149-153).
34. Intervet (2008). Partners in Reproduction, www.partners-in-reproduction.com.
35. Senger, P. L. (2005). Pathways to pregnancy and parturition. Washington: Current Conceptions.
36. Signoret, J. P. (1970). Reproductive behaviour of pigs. *J. Reprod. Fertil. Suppl*, 11, (s. 105-117).
37. Sönmez, M. (2013). Reprodüksiyon Suni Tohumlama ve Androloji Ders Notları. *FÜ Veteriner Fakültesi Yayınları. Elazığ*.
38. Tilbrook, A. J., & Cameron, A. W. N. (1989). Ram mating preferences for woolly rather than recently shorn ewes. *Applied Animal Behaviour Science*, 24(4), (s. 301-312).
39. Youngquist, RS ve Threlfall, WR (2006). *Büyük Hayvan Teriyogenolojisiinde Güncel Tedavi-E-Kitap* . Elsevier Sağlık Bilimleri.

24. Bölüm

Popölasyonların Tanımlanması ve Örneklerin Seçilmesi

Eray YURTSEVEN¹
C.Nihal YURTSEVEN²

¹Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Faköltesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.

² Dr. Öğr. Üyesi İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Spor Bilimleri Faköltesi, Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı

Nüfuslar ve Örnekler Nelerdir?

Nüfus terimi, ortak gözlemlenebilir özellikleri paylaşan insan gurubunu ifade eder. Örneğin, bir nüfus, şehrinizde yaşayan insanların tümü, belirli bir üniversiteye kayıtlı öğrencilerin tümü veya belirli bir hastalığa yakalanmış kişilerin tümü olabilir (örn. son beş yıl). Genel olarak, araştırmacılar bir popülasyonun belirli özellikleriyle ilgilenirler. Araştırmalarda popülasyonu tanımlayan özelliklerle değil, boy, kilo, cinsiyet, yaş, kalp hızı ve sistolik veya diyastolik kan basıncı gibi özelliklerle tanımlama yapılması daha çok yorum yapabilme ve bu konularla ilgili hipotez testlerini ortaya çıkarmaya imkan sağlamaktadır.

Genelde araştırmalarda istatistikçiler, popülasyonların özelliklerini tanımlarken parametre terimini kullanırlar. Bu tanım, μ sembolü, aynı zamanda ortalama veya beklenen değer olarak da adlandırılır. Genelde popülasyon parametresini belirtmek için kullanılacak parametre bu şekilde ifade edilir. Bir örnekten ilgili tahmine istatistik denir. Örnek tahmini için, ortalama $\bar{x}$ ile gösterilir. Böylece, bir popülasyonun ortalama boyuna veya yaşına (parametre) ve ayrıca bir örneğin ortalama boyuna (bir istatistik) atıfta bulunmak mümkündür. Aslında, çıkarımsal istatistiklere ihtiyacımız vardır. Bunun nedeni, popülasyon parametrelerinin değerlerini belirleyemiyoruz ve onların yerine örnek istatistikleri kullanmamız gerekiyor olmasıyla açıklamak mümkündür. Popülasyon parametresi yerine örnek istatistiğinin kullanılmasına tahmin denir.

Neden Bir Örnek Seçilir?

İstatistik, daha küçük olayları veya nesneleri inceleyerek büyük veri kümeleri hakkında bilgi edinmemize yardımcı olan uygulamalı matematiğin bir dalıdır. Basitçe söylemek gerekirse, daha küçük bir örneği inceleyerek büyük bir popülasyon hakkında çıkarımlar yapabilirsiniz.

Çoğu zaman, nüfusun tamamı hakkında bilgi toplamak çok pahalı veya imkansızdır. Uygun şekilde seçilmiş örnekler için popülasyon parametrelerinin doğru istatistiksel tahminler ile ortaya konması mümkündür. Nüfusun tamamını saymamız gerektiğinde bile, önemli alt nüfuslar (örneğin, ilçeler, şehirler veya bölgeler) için tahminleri iyileştirmek için örnekleme kullanılabilmesi bazı durumlarda başvuru yöntemleri arasında yer almaktadır. İstatistiğin temel zorluklarından biri, verimli ve uygun bir şekilde bir örneklem seçmektir; Örnek seçiminin amacı, örneklem sonuçlarından popülasyon özellikleri hakkında anlamlı bir çıkarım yapmak için mümkün olduğunca doğru olmaktır. Bu noktada, bir örnek çizme yönteminin önemli olduğu sizin için açık olmayabilir. Ancak tarih bize örneklerin yanlış seçilmesinden dolayı yanlış çıkarımlar yapmanın çok kolay olduğunu öğretmiştir.

Bilimsel çalışmalarda anketlerin genellikle uygunsuz örnekleme seçilmesi nedeniyle ortaya çıkan yanlış sonuçlarını çoğu zaman görmekteyiz. Bu ince sorun, seçim yanlılığı olarak bilinmektedir. Genellikle daha geniş bir hedef kitleyle ilgileniriz, ancak anket yalnızca ulaşılması kolay olan belirli bir guruba doğru odaklanması durumunda araştırmacıyı faklı sonuçlarla karşı karşıya kalmasını; bu elde ettiği sonuçlar ile yaptığı çıkarımsal yorumların hatalı olmasına neden olmaktadır. Bu yorumlar ile toplumsal olarak belli konularda yapılan genellemeler araştırmacıya istenen sonuçlara ulaşma şansını düşürmektedir. Örneğin, sağlıkla ilgili bir soru varsa, bu soru bir sağlık profesyoneline yöneltilirse çok detaylı ve doğru bilgiler alınır. Bu kitlenin büyük kısmının böyle olduğu bir çalışma dizayn edilip elde edilen sonuçlar ile toplumun sağlık bilgi düzeyinin çok yüksek olduğunu belirtmek araştırmacıyı yanlışla yönletecek ve doğru bir genelleme olmayacaktır. Sonuç olarak, anket sonuçları hedef kitleyi yansıtmayacaktır. Bu örnekte, anket uygulanan kişinin rastgele olması durumunda güvenilir sonuçlar üretmek için yanıt oranının yeterince yüksek olduğunu varsayıyoruz.

Araştırma biliminde ayrıca bu tür örnekleme hatası yanıt yanlılığı olarak da adlandırılır. Bu önyargı genellikle gönüllülerden bir ankete yanıt vermeleri istendiğinde ortaya çıkar. Belirli bir çalışmada hedef kitlenin temsilcisi olsa bile, ankete yanıt verenler olmayabilir. Sonuç olarak, bir akademik çalışmada anket uygulaması yapılacak ise, hedef popülasyonu temsil edecek kitlenin sayısı ve nasıl seçileceği konusunda köklü istatistiksel prosedürler kullanılmalıdır.

Araştırmacılar genellikle basit bir rastgele örnekleme başlar . Bu, tüm gruptan bir yanıtı yaklaşık olarak tahmin etmek için daha büyük bir gruptan veya popülasyondan seçilen bireylerin bir alt kümesini istatistiksel olarak ölçmelerine olanak tanır.¹ Bu araştırma yönteminin hem yararları hem de sakıncaları vardır.

Basit bir rastgele örnek, araştırmacıların daha büyük bir popülasyondan bir örnek seçmek için kullandıkları yöntemlerden biridir.

Bu yöntem, bir popülasyondaki deneklerden herhangi birinin seçilme şansının eşit olması durumunda işe yarar.

Araştırmacılar, bir popülasyon hakkında genellemeler yapmak için basit rastgele örnekleme seçerler.

Başlıca avantajları arasında basitliği ve önyargı olmaması sayılabilir.

Dezavantajlar arasında, daha büyük bir nüfus listesine erişim sağlamanın zorluğu, zaman, maliyetler ve belirli koşullar altında yine de önyargının ortaya çıkabilmesi sayılabilir.

<https://www.investopedia.com/ask/answers/042815/what-are-disadvantages-using-simple-random-sample-approximate-larger-population.asp#:~:text=The%20use%20of%20simple%20random,same%20probability%20of%20being%20selected.>

Basit Rastgele Örnekleme

İstatistikçiler, bir popülasyon hakkında güvenilir çıkarımlar elde etmek için en kolay ve en uygun yöntemlerden birinin basit bir rastgele örnek almak olduğunu bulmuşlardır. Rastgele örnekleme, popülasyon parametrelerinin tarafsız tahminlerini sağlar. Tarafsız, tüm olası örnekler üzerinden örnek tahminlerinin ortalamasının popülasyon parametresine eşit olduğu anlamına gelir. Tarafsızlık, olasılık teorisine dayanan istatistiksel bir özelliktir ve basit bir rastgele örnek tanımıyla matematiksel olarak kanıtlanabilir.

Basit rastgele örnekleme kavramı, N büyüklüğünde bir popülasyondan n büyüklüğünde bir örneğin seçimini içerir. Basit rastgele örnekleme, bu Z örneklerinden herhangi birini seçme konusunda $1/Z$ 'ye eşit şans veren bir mekanizma sağlar. Bu ifade, popülasyondaki her bireyin numuneye eşit seçilme şansına sahip olduğunu ima eder.

Rastgele örnekleri seçmek için rastgele sayı tablolarına dayalı bir yöntem genelde araştırmalarda tercih edilmektedir. Bir örneğin ortalamasını (bir istatistik) kullanarak bir popülasyonun ortalamasını (bir parametre) tahmin etmek istediğimizi varsayalım. Bireysel örnek tahmininin popülasyon parametresine eşit olacağını söylemediğimizi unutmayın. Ana popülasyondan sabit büyüklükteki (n) tüm olası örnekleri seçecek olsaydık, tüm olası ortalamaların ortalaması alındığında popülasyon parametresini elde ederdik. Tüm olası örnek ortalamalarının ortalaması ile popülasyon parametresi arasındaki ilişki, merkezi limit teoremi tarafından belirtilen kavramsal bir konudur.

Şimdilik, çoğu uygulamada n boyutundaki tüm olası örnekleri oluşturmadığımızı söylemek yeterlidir. Pratikte, parametreyi tahmin etmek için sadece bir örnek seçimi yaptığımız bir uygulamadır. Özetle basit rastgele örnekleme, daha büyük bir popülasyonun daha küçük bir alt kümesinin seçilmesini içerir. Bu rastgele yapılıdır. Ancak buradaki yakalama, alt kümedeki örneklerden herhangi birinin seçilme şansının eşit olmasıdır. Araştırmacılar, daha büyük popülasyon hakkında genellemeler yapmak istediklerinde bu örnekleme yöntemini seçme eğilimindedirler. Basit rastgele örnekleme aşağıdakiler kullanılarak gerçekleştirilebilir:

1. Piyango yöntemi. Bu yöntem, veri kümesinin her bir üyesine bir sayı atamayı ve ardından bu üyelerden rastgele bir şekilde belirlenmiş bir sayı kümesi seçmeyi içerir.
2. Teknoloji. Excel gibi yazılım programlarını kullanmak, rastgele örnekleme yapmayı kolaylaştırır. Araştırmacıların sadece tüm formüllerin ve girdilerin doğru şekilde düzenlendiğinden emin olmaları gerekmektedir.

Basit rastgele örneklemenin çalışması için araştırmacıların toplam popülasyon büyüklüğünü bilmesi gerekir. Ayrıca, basit rastgele örnekleme, büyük bir gruptan yanıt toplamak için tamamen tarafsız bir yaklaşım olduğu için, tüm önyargı ipuçlarını ortadan kaldıracıdır.

Rastgele örneklemede hataya yer olduğu unutulmamalıdır. Bu, sonuçlara bir artı veya eksi varyans eklenerek not edilir. Herhangi bir hatadan kaçınmak için, araştırmacılar, tüm niyet ve amaçlar için her zaman mümkün olmayan tüm popülasyonu incelemelidir.

Basit Rastgele Örneklemenin Avantajları

Basit rastgele örneklemenin gerçekleştirilmesi basit olabilir (adından da anlaşılacağı gibi), ancak o kadar sık kullanılmaz. Ama bu kullanılmaması gerektiği anlamına gelmez. Düzgün yapıldığı sürece, bu örnekleme yönteminin belirli belirgin avantajları vardır.

Önyargı eksikliği

Basit rastgele örneklemenin kullanılması, tüm yanlılık ipuçlarını ortadan kaldırır - ya da en azından öyle olmalıdır. Büyük grubun alt kümesini oluşturan bireyler rastgele seçildiğinden, büyük popülasyon kümesindeki her bireyin seçilme olasılığı aynıdır. Çoğu durumda, bu, daha büyük grubu bir bütün olarak temsil etmek için en büyük potansiyeli taşıyan dengeli bir alt küme oluşturur.

İşte bir araştırmacının basit rastgele örnekleme yaparken önyargıyı nasıl ortadan kaldıracıcağını göstermenin basit bir yoludur. Diyelim ki bir kasede 100 top var ve araştırmacının 10 tanesini seçmesi gerekiyor. Herhangi bir yanlılığı ortadan kaldırmak için kişi topları seçerken gözlerini kapatmalı veya başka yöne bakmalıdır.

Basitlik

Adından da anlaşılacağı gibi, basit bir rastgele örnek üretmek, diğer yöntemlere göre çok daha az karmaşıktır. Oldukça güvenilir bir sonuçla istenen hedefe ulaşılmasını sağlayabilecek bu yöntemi kullanmakla ilgili özel beceriye gereksinim yoktur.

Kolaylık Örnekleme

Kolayda örnekleme, adından da anlaşılacağı gibi: hastalar veya örnekler, yürütülmesi kolay rastgele bir yöntemle seçilir. Örneklerin istenen bir özelliği, popülasyonu temsil etmeleri, yani seçildikleri popülasyonun temel özelliklerini yansıtmaıdır. Ne yazık ki, uygun örneklerin temsil edilebilirliğinin garantisi yoktur; bu nedenle, bu örneklere dayalı tahminlerin yanılı olması muhtemeldir.

Bununla birlikte, rastgele bir örnek çekmenin çok zor veya imkansız olduğu durumlarda uygun örnekler kullanılmaktadır. Uygun örneklere dayalı çalışmaların sonuçları açıklayıcıdır ve gelecekteki araştırmalara önerilerde bulunmak için kullanılabilir, ancak bunlar, çalışılan popülasyon hakkında çıkarımlarda bulunmak için kullanılmamalıdır.

Son bir nokta olarak, rastgele örneklemenin popülasyon parametrelerinin yansıı tahminlerini üretmesine rağmen, rastgele seçilen herhangi bir özel örnekte dengeyi garanti etmediğı not edilmelidir. Rastgele örneklemede, N büyüklüğündeki bir popülasyondan n büyüklüğündeki tüm örnekler eşit derecede seçilmesi mümkündür. Bu örneklerin birçoğı demografik özellikler açısından dengeli olmakla birlikte, bazıları değildir.

Temsili olmayan örneklerin uç örnekleri popülasyon parametresi için en küçük n değeri içeren örnek ve en büyük n değeri içeren örnektir. Bu örneklerin hiçbir dengeli olmadığından, her ikisi de zayıf tahminler verebilir.

Örneğin, bir kateter ablasyon tedavisinin %95 başarı şansına sahip olduğunun bilindiğini varsayalım. Bu, 20 kişilik bir örneklemede yalnızca bir başarısızlık beklediğimiz anlamına gelir. Bununla birlikte, olasılık çok küçük olsa da, 20 bireyin tamamının ablasyon prosedürlerinde başarısız olduğı sonucuyla 20 kişiden oluşan rastgele bir örnek seçmemiz mümkündür.

Kolayda örnekleme, araştırmacılar tarafından benimsenen ve uygun bir yanıt veren havuzundan pazar araştırması verilerini topladıkları bir yöntem olarak tanımlanır. İnanılmaz derecede hızlı, karmaşık olmayan ve ekonomik olduğı için en yaygın kullanılan örnekleme tekniğidir. Çoğı durumda, üyelere örneğin bir parçası olmak için kolayca ulaşılabilir. Genel bir özetle:

Araştırmacılar, büyük popülasyonların olduğı durumlarda çeşitli örnekleme teknikleri kullanırlar. Çoğı durumda, tüm topluluğı test etmek neredeyse imkansızdır çünkü onlara ulaşmak kolay değildir. Araştırmacılar, temel araştırma için ek girdilerin gerekli olmadığı durumlarda kolayda örneklemeyi kullanır. Bu numunenin bir parçası olmak için herhangi bir kriter aranmamaktadır. Böylece, bu örneğe öğeleri dahil etmek inanılmaz derecede basitleşmektedir. Evrenin tüm bileşenleri uygundur ve örnekleme dahil olmak için araştırmacının yakınlığına bağlıdır.

Araştırmacı, üyeleri yalnızca yakınlığa göre seçer ve tüm popülasyonu temsil edip etmediklerini dikkate almaz. Bu tekniği kullanarak alışkanlıkları, görüşleri ve bakış açılarını mümkün olan en kolay şekilde gözlemleyebilirler.

Kolayda örnekleme kullanmanın en önemli altı avantajı

Kolayda örnekleme yaklaşımını benimsemenin avantajları şunlardır:

1. **Hızla veri toplayın:** Zamanın kısıtlı olduğu durumlarda, birçok araştırmacı hızlı veri toplama için bu yöntemi tercih eder. Örnek için öğeleri toplama kuralları, basit rastgele örnekleme, tabakalı örnekleme ve sistematik örnekleme gibi tekniklere kıyasla en az karmaşıktır. Bu basitlik nedeniyle, veri toplama minimum zaman alır.
2. **Örnek oluşturmak için ucuz:** Diğer olasılıklı örnekleme yöntemlerine harcanan para ve zaman, kolayda örneklemeyle kıyasla oldukça fazladır. Araştırmacıların daha az yatırımla veya hiç yatırım yapmadan ve kısa sürede daha fazla örnek oluşturmaya olanak tanır.
3. **Kolay araştırma:** Bu ölçme tekniğinin adı, numunelerin nasıl oluştuğunu açıklar. Elemanlara araştırmacılar tarafından kolayca erişilebilir ve bu nedenle örneklem için üye toplamak kolaylaşır.
4. **Düşük maliyet:** Düşük maliyet, araştırmacıların bu tekniği benimsemelerinin ana nedenlerinden biridir. Küçük bir bütçe olduğunda, araştırmacılar - özellikle öğrenciler, bütçeyi projenin diğer alanlarında kullanabilirler.
5. **Hazır örnek:** Veri toplama kolay ve erişilebilirdir. Çoğu uygun örnekleme, eldeki popülasyonu dikkate alır. Örnekler araştırmacı tarafından kolayca kullanılabilir. Veri toplamak için çok fazla hareket etmelerine gerek yoktur. Kotalar hızla karşılanır ve veri toplama birkaç saat içinde bile başlayabilir.
6. **İzlenecek daha az kural:** Bir kitlenin üyelerini filtrelemek için bir kontrol listesinden geçmeyi gerektirmez. Burada kritik bilgi ve verilerin toplanması karmaşık hale gelir. Örneğin, bir STK kadınların güçlendirilmesini araştırmak isterse, yakınlarındaki okullara, kolejlere, ofislere vb. gidebilir ve hızlı yanıtlar toplayabilir.

Sistematik Örnekleme

Genellikle, sistematik örnekleme, bir örnekleme çerçevesi (nüfusu oluşturan kişilerin veya nesnelerin tam listesi) mevcut olduğunda kullanılır. Prosedür, listenin en üstüne gitmek ve ilk kişiyi seçmek veya tabloda rastgele ancak belirlenmiş bir başlangıç noktasından başlamaktır. İlk noktanın seçimi gerçekten önemli değil, sadece süreci başlatıyor ve prosedürü tekrarlanabilir kılmak için

belirtilmelidir. Ardından listedeki sonraki n kişiyi atlıyoruz ve $n+2$ kişiyi seçiyoruz. n kişi atlamaya devam ediyoruz ve n kişi atlandıktan sonra bir sonrakini seçiyoruz. Liste bitene kadar bu işleme devam ediyoruz.

İşte bir sistematik örnekleme örneği: bir araştırmacının 5000 isimlik bir listeden 30 hasta seçmesi gerektiğini varsayalım. Araştırmacı listedeki ilk hastayı seçer, listedeki otuz ikinci isme atlar, o ismi seçer ve sonraki 30 ismi atlayıp ondan sonraki ismi seçer ve bu işlemi toplam 30 isim olana kadar tekrar eder. Bu örnekte, örnekleme aralığı (yani, atlanan durumların sayısı) 30'dur.

Yukarıdaki prosedürde, ilk önce örnekleme aralığını belirledik. 5000 ismin sadece 800'ünden biraz fazlasını gözden geçireceğimiz için listeyi tüketmeyeceğiz. Alternatif olarak, belirli bir hasta yüzdesi seçebiliriz, örneğin %1. Bu, 5000 kişilik bir liste için 50'lik bir örneklem büyüklüğü olacaktır. Atlanacak isimlerin sayısı isteğe bağlı olsa da, listede 100 ismi atladığımızı varsayalım; ilk hasta 1, ikinci 102, üçüncü 203, dördüncü 304, beşinci 405 ve sonuncusu olan ellinci sayı 4950'ye ulaşana kadar böyle devam edecek. Bu durumda, neredeyse listeyi tüketiyoruz ve örnekler liste boyunca eşit olarak seçilir.

Gördüğünüz gibi, böyle eksiksiz bir liste mevcut olduğunda sistematik örnekleme kolay ve kullanışlıdır. Listedeki kişilerin sırası ile ölçtüğümüz özellikler arasında bir ilişki yoksa, kesinlikle kabul edilebilir bir örnekleme yöntemidir. Bazı uygulamalarda bu duruma kendimizi inandırabiliriz.

Ancak, sistematik örneklemenin felakete yol açabileceği durumlar vardır. Örneğin, ilgilendiğimiz nüfus özelliklerinden birinin yaş olduğunu varsayalım. Şimdi, Güney Kaliforniya'daki nüfusun 50 topluluktan oluştuğunu varsayalım. Her topluluk 100 kişiden oluşur.

Örnekleme çerçevemizi, her bir topluluktaki her üyeyi yaşa göre en küçüğünden en yaşlısına doğru sıralayarak ve ardından toplulukları, topluluk adına göre alfabetik sıra gibi birbiri ardına düzenleyerek oluşturuyoruz. Burada $N = 5,000$ ve biz $n = 50$ istiyoruz. Sistematik bir örnek seçmenin bir yolu, her topluluktan ilk üyeyi seçmek olabilir.

Listedeki ilk kişiyi seçip sonraki 99'u atlayarak örneği elde edebiliriz. Ancak bu şekilde, her topluluktan en genç üyeyi seçecek ve böylece ortalamanın (düşük tarafta) ciddi şekilde yanlış bir tahminini sağlayacaktık. Benzer şekilde, ilk 99 kişiyi atlarsak ve her zaman yüzüncüyü alırsak, her toplulukta yalnızca en yaşlı kişiyi seçeceğimiz için yüksek tarafta önyargılı oluruz.

Sistematik örnekleme, ilgilenilen değişken örnekleme çerçevesinin sıra sırasına göre (n periyoduyla) periyodik olduğunda zorluklara yol açabilir. Periyodik terimi, eleman gruplarının liste boyunca eşit olarak dağıtılmak yerine listede döngüsel bir düzende görüldüğü durumu ifade eder.

Özetle:

Sistematik örnekleme, araştırmacının rastgele bir başlangıç noktası seçerek hedef popülasyondan öğeleri seçtiği ve sabit bir 'örnekleme aralığı' sonrasında örnek üyeleri seçtiği bir olasılık örnekleme yöntemi olarak tanımlanır.

Örneğin okulda bir spor takımının kaptanını seçerken antrenörlerimizin çoğu bizden 1-5 (1-n) gibi sayıları ve antrenörün belirlediği rastgele bir sayı ile öğrencileri aramamızı istedi. Örneğin, üç kişi farklı takımların kaptanları olacak. Hem antrenör hem de oyuncular için stresli olmayan bir seçim sürecidir. Bu örnekleme tekniği kullanılarak bir popülasyonun her üyesinin seçilmesi için eşit fırsat vardır.

Sistematik örnekleme tekniğini kullanarak örneklem oluşturma adımları sırasıyla:

Birinci adım: Örnekleme yönü üzerinde çalışmaya başlamak için tanımlanmış bir yapısal hedef kitle geliştirin.

İkinci adım: Bir araştırmacı olarak, örneğin ideal boyutunu, yani tüm popülasyondan kaç kişinin örneklemin bir parçası olmayı seçeceğini belirleyin.

Üçüncü adım: Numune boyutuna karar verdikten sonra numunenin her üyesine bir numara atayın.

Dördüncü adım: Bu örneğin aralığını tanımlayın. Bu, elemanlar arasındaki standart mesafe olacaktır.

Örneğin, örnek aralığı 10 olmalıdır; bu, 5000 (N= popülasyon büyüklüğü) ve 500'ün (n=örnek büyüklüğü) bölünmesinin sonucudur.

$$(i) \text{ aralığı için Sistematik Örnekleme Formülü} = N/n = 5000/500 = 10$$

Beşinci adım: Bu durumda 10 kişiden 1'i olacak kriterlere uyan üyeleri seçin.

Altıncı adım: Numunenin başlangıç üyesini (r) rastgele seçin ve numuneye üye eklemeye devam etmek için aralığı rastgele sayıya ekleyin. r, r+i, r+2i vb. numunenin elemanları olacaktır.

Sistematik örnekleme nasıl çalışır?

Örnekleme yaparken, popülasyonu adil bir şekilde temsil ettiğinizden emin olun. Sistematik örnekleme, araştırmacının belirli bir aralıktan sonra örnekleri seçtiği simetrik bir süreçtir. Bunun gibi örnekleme, araştırmacıya örneklem seçiminde önyargıya yer bırakmaz. Sistematik örnekleminin tam olarak nasıl çalıştığını anlamak için, eğitmenin öğrencilerden sıraya girmelerini ve her üçüncü kişiden çizginin dışına çıkmasını istediği beden dersi örneğini alın. Burada eğitmenin örneklerin seçimi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve sınıfı doğru bir şekilde temsil edebilir.

Sistematik örneklemenin avantajları nelerdir?

İşte sistematik örneklemenin avantajları.

- Araştırmacıların örnekleri oluşturması, yürütmesi ve analiz etmesi son derece basit ve kullanışlıdır.
- Bir örneğin her bir üyesini numaralandırmaya gerek olmadığından, bir popülasyonu daha hızlı ve daha basit bir şekilde temsil etmek daha iyidir.
- Oluşturulan örnekler, üye seçiminde hassasiyete dayalıdır ve kayırmacılıktan uzaktır.
- Küme örnekleme ve tabakalı örnekleme gibi olasılıklı örnekleme yöntemlerinin diğer yöntemlerinde veya kolayda örnekleme gibi olasılık dışı yöntemlerde, kümelerin yüksek önyargılı olma şansları vardır, bu da üyeler sabit bir mesafede olduğu için sistematik örneklemede kaçınılır. Bu örnekleme yönteminde yer alan risk faktörü son derece minimaldir.
- Bir popülasyonun çeşitli üyeleri olması durumunda, bu örnekleme tekniği, bir örneklem oluşturmak için üyelerin eşit dağılımı nedeniyle faydalı olabilir.

Küme örnekleme ve tabakalı rastgele örnekleme gibi diğer olasılık örnekleme teknikleri, araştırmacıların ve istatistikçilerin daha iyi örnekleme sonuçları için sistematik örnekleme veya basit rastgele örnekleme gibi yöntemlere yönelmeleri nedeniyle çok düzensiz ve zorlayıcı olabilir. Bir örnek oluşturmak için düzenli aralıklarla devam edilmesi gereken bu örnek için bir örneklem büyüklüğü seçimi ve başlangıç noktasının belirlenmesini gerektirdiğinden en az zaman harcar.

Sistematik Örneklemenin ne zaman kullanılacağına dair diğer 4 durum:

1. Bütçe kısıtlamaları: Basit rastgele örnekleme gibi diğer örnekleme yöntemlerine kıyasla, bu örnekleme tekniği, bütçe kısıtlamalarının olduğu koşullar ve ayrıca çalışmanın son derece basit bir şekilde gerçekleştirilmesi için daha uygundur.
2. Karmaşık olmayan uygulama: Sistematik örnekleme, örneğe karar vermek için tanımlanmış örnekleme aralıklarına bağlı olduğundan, araştırmacıların ve istatistikçilerin örnekleri daha fazla katılımcıyla yönetmesi kolaylaşır. Bunun nedeni, numune oluşturmaya harcanan zamanın minimum olması ve sistematik örneklemenin periyodik doğası nedeniyle harcanan maliyetin de kısıtlı olmasıdır.
3. Veri kalıbı yokluğu: Yerinde bir düzenlemeye sahip olmayan belirli veriler vardır. Bu veriler, sistematik örnekleme kullanılarak tarafsız bir şekilde analiz edilebilir.

4. Araştırmada düşük veri manipölasyonu riski: Geniş bir konuyu araştırırken, özellikle ihmal edilebilir bir veri manipölasyon riski olduğunda oldukça üretkendir.

Tabakalı Rastgele Örnekleme

Tabakalı rastgele örnekleme, bir popölasyonu tabaka adı verilen daha küçük gruplara bölmeyi içeren bir örnekleme yöntemidir. Gruplar veya katmanlar, gruptaki üyelerin ortak özelliklerine veya niteliklerine göre düzenlenir. Nüfusu gruplara ayırma işlemine tabakalaşma denir.

Tabakalı rastgele örnekleme , kota rastgele örnekleme ve orantılı rastgele örnekleme olarak da bilinir. Tabakalı rastgele örnekleme, nüfus demografisini ve yaşam beklentisini incelemek gibi sayısız uygulamaya ve faydaya sahiptir .

- Tabakalı rastgele örnekleme, tabaka adı verilen daha küçük gruplara bölünmüş bir popölasyonun örneklerini almayı içeren bir örnekleme yöntemidir.
- Bu katmanlar, demografik özellikler gibi ortak özelliklere dayanmaktadır.
- Orantılı tabakalı rastgele örnekleme, tabakalı gruplardan popölasyonla orantılı olarak rastgele örnekler almayı içerir.
- Bu tür tabakalı rastgele örnekleme, genel popölasyonun daha iyi bir temsili olduğu için genellikle daha kesin bir ölçümdür.
- Tabakalı örnekleme, basitleştirilmiş rastgele örneklemeyle göre daha karmaşık, zaman alıcı ve potansiyel olarak daha pahalıdır.

Tabakalı rastgele örnekleme, bir popölasyonu alt gruplara böler. Rastgele örnekler, her bir grup veya tabakadan popölasyonla aynı oranda alınır. Oluşturulan her tabakadaki (katmanların tekil) üyeleri benzer nitelik ve özelliklere sahiptir.

Tabakalı rastgele örnekleme, araştırmacının çalışma için örneklem büyüklüğü olarak küçük bir grubu seçtiği bir örnekleme yöntemidir. Bu alt küme daha büyük popölasyonu temsil eder.

Bir popölasyonu benzer özelliklere sahip gruplar halinde organize etmek, araştırılan popölasyon bireysel olarak analiz edilemeyecek kadar büyük olduğunda araştırmacıların zamandan ve paradan tasarruf etmesine yardımcı olur. Tabakalı rastgele örnekleme, araştırmacıların grupları benzer özelliklere göre organize etmelerine izin vererek yardımcı olur ve böylece her tabaka veya gruptan rastgele bir örnek alınır.

Küme Örnekleme

Küme örnekleme, araştırmacıların araştırma için popölasyonu birden çok gruba (kümelere) böldüğü bir olasılık örnekleme tekniğidir. Araştırmacılar daha

sonra veri toplama ve veri analizi için basit bir rastgele veya sistematik rastgele örnekleme tekniği ile rastgele grupları seçerler.

Küme örnekleme, araştırmacının homojen özelliklerin göstergesi olduğu ve örneklemin bir parçası olmak için eşit şansa sahip olduğu bir popülasyondan birden fazla insan kümesi oluşturduğu bir örnekleme yöntemi olarak tanımlanır.

Örnek: Bir kuruluşun ülke genelinde akıllı telefonların performansını araştırmak istediği bir senaryoyu düşünün. Tüm ülkenin nüfusunu şehirlere (kümelere) bölebilir ve en yüksek nüfusa sahip diğer kasabaları seçebilir ve ayrıca mobil cihazları kullananları filtreleyebilirler.

Bu örnekleme tekniğini sınıflandırmanın iki yolu vardır. Birinci yol, küme örneğini elde etmek için izlenen aşamaların sayısına dayanır ve ikinci yol, grupların tüm kümede temsil edilmesidir. Çoğu durumda, kümelere göre örnekleme, birden çok aşamada gerçekleşir. Aşama, istenen örneğe ulaşmak için atılan adım olarak kabul edilir. Bu tekniği tek aşamalı, iki aşamalı ve çoklu aşamalara ayırabiliriz.

Tek aşamalı küme örnekleme: Adından da anlaşılacağı gibi, örnekleme sadece bir kez yapılır.

İki aşamalı küme örnekleme: Burada, bir kümenin tüm öğelerini seçmek yerine, sistematik veya basit rastgele örnekleme uygulanarak her gruptan yalnızca belirli kişiler seçilir.

Çok aşamalı küme örnekleme: Çok aşamalı küme örnekleme, iki aşamalı örnekleme göre bir veya birkaç adım daha ileri gider. Birden fazla coğrafyada etkili araştırma yapmak için, yalnızca çok aşamalı örnekleme tekniği kullanılarak elde edilebilecek karmaşık kümeler oluşturulması gerekir.

Küme örnekleme gerçekleştirme adımları

Küme örnekleme gerçekleştirme adımları şunlardır:

1. Örnek: Hedef kitleye ve ayrıca örnek boyutuna karar verin.
2. Örnekleme çerçeveleri oluşturun ve değerlendirin: Mevcut bir çerçeveyi kullanarak veya hedef kitle için yeni bir çerçeve oluşturarak bir örnekleme çerçevesi oluşturun. Kapsama ve kümelemeye dayalı çerçeveleri değerlendirin ve buna göre ayarlamalar yapın. Bu gruplar, münhasır ve kapsamlı olabilen nüfus göz önüne alındığında çeşitlilik gösterecektir. Bir numunenin üyeleri ayrı ayrı seçilir.
3. Grupları belirle: Her gruba aynı ortalama üyeleri dahil ederek grup sayısını belirleyin. Bu grupların her birinin birbirinden farklı olduğundan emin olun.
4. Kümeleri seçin: Rastgele bir seçim uygulayarak kümeleri seçin.

5. Alt türler oluşturma: Araştırmacılar tarafından kümeleri oluşturmak için izlenen adımların sayısına bağlı olarak iki aşamalı ve çok aşamalı alt türlere ayrılır.

Küme örnekleme avantajları

Küme örnekleme kullanmanın birçok avantajı vardır. İşte buradalar:

- Daha az zaman ve maliyet tüketir: Coğrafi olarak bölünmüş grupların örneklenmesi daha az iş, zaman ve maliyet gerektirir. Seçilen kümelere sınırlı sayıda kaynak tahsis ederek belirli bir bölgede rastgele yapmak yerine kümeleri gözlemek oldukça ekonomik bir yöntemdir.
- Rahat erişim: Araştırmacılar bu örnekleme tekniğiyle büyük örnekleri seçebilir ve bu, çeşitli kümelere erişilebilirliği artıracaktır.
- Veri doğruluğu: Her kümede büyük örnekler olabileceğinden, kişi başına bilgideki doğruluk kaybı telafi edilebilir.
- Uygulama kolaylığı: Küme örnekleme, çeşitli alanlardan ve gruplardan gelen bilgileri kolaylaştırır. Araştırmacılar, diğer olasılıklı örnekleme yöntemlerine kıyasla pratik durumlarda hızlı bir şekilde uygulayabilirler.

Basit rastgele örnekleme ile karşılaştırıldığında, bu teknik, popülasyon gibi bir grubun özelliklerine karar vermede faydalı olabilir ve araştırmacılar, tüm popülasyon için tüm öğeler için bir örnekleme çerçevesine sahip olmadan uygulayabilir.

Kaynaklar

1. Chernick, M. R. (1999). *Bootstrap Methods: A Practitioner's Guide*. Wiley, New York.
2. Cochran, W. G. (1977). *Sampling Techniques*. Wiley, New York.
3. Davison, A. C. and Hinkley D. V. (1997). *Bootstrap Methods and their Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, England.
4. Dunn, O. J. (1977). *Basic Statistics: A Primer for the Biomedical Sciences*, 2nd Edition. Wiley, New York.
5. Efron, B. and Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman and Hall, London.
6. Lohr, S. L. (1999). *Sampling: Design and Analysis*. Duxbury Press, Pacific Grove, California.
7. Kish, L. (1965). *Survey Sampling*. Wiley, New York.
8. Kuzma, J. W. (1998). *Basic Statistics for the Health Sciences*, 3rd Edition. Mayfield, Mountain View, California.
9. Kuzma, J. W. and Bohnenblust, S. E. (2001). *Basic Statistics for the Health Sciences*, 4th Edition. Mayfield, Mountain View, California.
10. Mooney, C. Z. and Duval, R. D. (1993). *Bootstrapping: A Nonparametric Approach to Statistical Inference*. Sage, Newbury Park, California.
11. Scheaffer, R. L., Mendenhall, W. and Ott, L. (1979). *Elementary Survey Sampling*, 2nd Edition. Duxbury Press, Boston.

25.Bölüm

Sepsis ve Omik Teknolojilerinin Sepsisteki Yeri

Erdem Gülersoy¹
Yusuf Emre Ekici²

1Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şanlıurfa/Türkiye

2 Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Konya/Türkiye

1. GİRİŞ

Sepsis, insan hekimliğinde koroner hastalık dışı yoğun bakım ünitelerindeki en yaygın ölüm nedenidir. Sağlık sistemi üzerine ağır bir ekonomik yük oluşturan mortalitesi yüksek ciddi bir durumdur. Geçtiğimiz 20 yılda sepsisin insidansı, sadece gelişmekte olan ülkelerde değil, Amerika Birleşik Devletleri ve batı Avrupa ülkelerinde de yükselmiştir (Prucha ve Ark 2015). Gelişmiş ülkelerin hospitalize hastalarında sepsisin insidansı %2 ve yoğun bakım ünitelerinde %6-30 arasındadır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde daha vahimdir (Jawad ve Ark 2012). Günümüzün asıl problemi, şiddetli sepsis mortalitesinin miyokardiyal enfarktüstten daha yüksek olmasıdır. Septik şoklu hastalarda mortalite daha da yüksektir (Prucha ve Ark 2015). Son 10 yılda septik hastaların erken tanısında, tedavi ve yönetiminde gelişmelere rağmen mortalite halen önemli derecede yüksektir. Dahası, artan sepsis insidansına bağlı olarak sepsisten ölen hasta sayısı da yükselmektedir (Martin 2012). Sepsisin veteriner sahadaki insidansı bilinmemekle birlikte mortalite oranları %20-68 arasında değişen bir benzerlik göstermektedir. Yüksek sepsis insidansı, gelişmiş ve yoğun tedaviye rağmen antibiyotiklerin sık kullanımına, enfeksiyon oluşturan etkene direnç artışına, yaşlı, zayıf ve immün sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artışa bağlıdır. Yoğun destekleyici bakım, erken ve agresif müdahale, sepsis ve septik şokun tedavisi için önemlidir (Silverstein ve Hopper 2015). Yüksek sepsis oranı bulunan hospitalize hastalarda erken tanı halen önemini korumaktadır. Diağnozun amacı, enfeksiyon kaynağını ve uygun antibiyotiği veya tedaviyi bulmaktır (Prucha ve Ark 2015).

Biyomarkırlar, hastalık şüpheli kişilerin belirlenmesinde kullanıldığı gibi hastalıkların diağnozunda ve olası klinik sonuçların öngörüsünde de kullanılan moleküler indikatörlerdir. Omik teknolojileri sepsis biyomarkırlarının yüksek verimle taranmasını ve hücre, doku veya organizmayı oluşturan moleküllerin incelenmesini sağlarlar. Omikler belirli biyolojik örneklerde önyargısız olarak genlerin (genomik), mRNA'nın (transkriptomik), proteinlerin (proteomik) ve metabolitlerin (metabolomik) identifikasyonu amaçlar. Bu tekniklerin hepsinin birleşimi sistemler biyolojisi olarak adlandırılır. Sistemler biyolojisi deneyleri, bilinen herhangi bir hipotez bulunmazken yeni yaklaşımlar kullanarak ilerleyen zamanlarda test edilebilir hipotez üreten deneylerdir. Bu yaklaşımların temel amacı, kompleks bir sistemin tek bir bütün gibi düşünölüp daha iyi anlaşılabilmesidir (Liu 2014). Omik teknolojileri sadece normal fizyolojinin daha iyi anlaşılması için değil, hastalık gelişiminin ve etiyolojisinin anlaşılabilmesi için de kullanılırlar.

Birçok molekülü aynı anda inceleyerek biyomarkır keşfini amaçlayan omik çalışmaları son zamanlarda artmıştır. Kanser, sepsis, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi durumlarda omik teknolojileri ile yapılan yaklaşımlar yeni tedavi ve ilaç seçimi stratejilerini oldukça kolaylaştırmaktadır. Gelecekte omik teknolojiler ile daha kişisel ve öngörülebilir tedavi yaklaşımları geliştirilebilir (Horgan 2011).

2. SEPSİS

Sepsisin patogenezinin anlaşılmasındaki önemli noktalardan biri 1991 yılındaki fikirbirliği konferansında geliştirilen sistemik yangısal cevap sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MODS) tanımlamalarıdır (Prucha ve Ark 2015). 1991 yılı *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* fikirbirliği sonucu oluşturulan tanımlar kapsamında; Sepsis: Doğrulanmış enfeksiyon ile birlikte sistemik yangısal cevap sendromudur, Şiddetli sepsis: Organ yetmezliği veya hipoperfüzyon ile komplike olmuş sepsistir, Septik şok: Dengeli sıvı takviyesine rağmen sepsise bağlı olmuş hipotansiyondur. MODS: Homeostazisin dışarıdan müdahale olmadan korunamadığı, hastalardaki akut değişmiş organ fonksiyon varlığıdır (Guillaumin 2010). Klinik uygulamalar SIRS konseptinin hassas fakat yeterince spesifik olmadığını göstermiştir. SIRS teşhisi konan hastaların heterojen özellik göstermeleri iyi bilinen yeni terapötik stratejilerin hatalı ve klinik uygulamalar için tek başına yeterli olmadığını kanıtlamıştır. Bu sebeple, 2003 yılında sepsis ile ilgili durumlar için yeni bir konsept tanımlanmıştır. Predispozisyon (P), enfeksiyon (I), cevap (R), ve organ disfonksiyonu (O) terimlerini içeren PIRO konsepti septik hastaları daha iyi tanımlayabilir ve enfeksiyonun şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (Prucha ve Ark 2015).

2.1. Sepsis Mekanizması

SIRS ve sepsis yangı oluşumu ve homeostazisin bozulması ile karakterizedir (Deutschman 2014). Geçtiğimiz 20 yılda sepsisin aşırı proenflamatuvar yanıtı üzerinde durulmuşsa da günümüzde sepsisin bir çok antagonistik fenomen ile karakterize dinamik bir sendrom olduğu anlaşılmıştır (Cavillon 2014). Bu nedenle sepsis aşırı proenflamatuvar yanıt ve immünparaliz cevap döngüsü olarak değerlendirilmelidir. Bu cevaplar zamanla evrim geçirmiş, proenflamatuvar fazı takip eden antienflamatuvar faz konseptinin tüm resmi yansıtmadığı görülmüştür. İki fazın belirgin bir senkronizasyonu olmasına rağmen aynı anda gerçekleşmeleri gerekli değildir. Genel olarak immünsüpresyon baskındır (Hotchkiss 2013).

Boomer ve ark (2011) sepsis hastalarının immün durumuna ve immünsüpresyona bağlı ölümlerini inceleyen bir çalışmada septik hastalardan alınan akciğer ve dalak hücrelerini izole etmişler ve bunları travma hastalarının hücreleri ile karşılaştırmışlardır. Lipopolisakkarit uyarımı ile sitokin üretimini baz alarak hücreleri immünfenotiplere ayırmışlardır. Bu çalışma sepsisten ölmekte olan hastalarda fonksiyonel immünsüpresyon durumunu, lipopolisakkarit uyarımından sonra hem proenflamatuvar hem antienflamatuvar sitokin üretiminin düştüğünü, insan lökosit antijeni DR zinciri (HLA-DR) monosit ekspresyonunun ve immünkompetent hücrelerinin sayısının azaldığını göstermiştir. Sepsise bağlı oluşmuş immünsüpresyonun, sepsis ortamı hücrelerinin yok edilmesiyle ortadan kaldırılabilceği de ilgi çekicidir.

Aşırı yangısal fazın karakteristik özellikleri TNF alfa, makrofaj migrasyon önleyici faktör (MIF) yüksek mobiliteli grup box 1 (HMGB 1) protein gibi sitokinlerin üretiminin artmasıdır (Giamarellos-Bourboulis 2012). Aksine baskılayıcı antienflamatuvar cevap sendromu (CARS) IL-4,IL-10,IL-11,IL-13, transforming büyüme faktörü beta (TGF beta), granülosit, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (G-CSF ve GM-CSF) solübl TNF alfa reseptörü ve IL-1 reseptör antagonistlerinin üretiminin bulunduğu, immünsüpresyona neden olabilecek bir fazdır (Prucha ve Ark 2015). Enfeksiyonun yanında travma, iskemi ve yanıklar da immünparalize neden olabilir (Giamarellos 2012).

2.2. Sepsis Tanısı

Laboratuvar branşları arasında diağnoz amaçlı kullanılabilecek pek çok parametre bulunmaktadır. Sepsisin yüksek mortalitesi, yetersiz laboratuvar diağnozunun bir göstergesidir. Son çalışmalar, tanıda her bir saatlik gecikmenin ve uygun olmayan antibiyotik seçiminin mortaliteyi arttırdığı ve klinik bakımdan negatif prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir. Hastanın durumunun yanında etken hakkındaki şüphe antibiyotik seçimini daha karmaşık hale getirebilir (Dellinger 2013).

Laboratuvar diağnozu ile birlikte klinik biyokimya, hematoloji, immünoloji, mikrobiyoloji ve moleküler biyoloji kombinasyonları önemli roller oynamaktadır. Enfeksiyonun diağnozu; kaynağın bulunması, mikroorganizmanın izole edilmesi ve antibiyotiklere duyarlılığın identifiye edilmesi demektir. Bununla birlikte hastalığın şiddeti, klinik durumu ve yangısal cevabı da değerlendirilmelidir. Septik hastaların durumunu değerlendirmek için yüzlerce biyomarkır bulunmaktadır (Pierrakos 2010).

2.3. Sepsiste Geleneksel Biyomarkırlar

2.3.1. C Reaktif Protein

C reaktif protein (CRP) 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pneumococcal pneumoni hastalarında keşfedilen bir akut faz proteinidir. Pneumococcinin somatik C-polisakkarit fraksiyonları tarafından çöktürülür. CRP karaciğer tarafından, yangının başlamasını takiben 24-38. saatler arasında maksimum oranda üretilir. Karaciğer dokusunu kullanan çalışmalar IL-6'nın CRP mRNA üretimini tetiklediğini göstermiştir. IL-1 ise tek başına aktif olmamasına rağmen IL-6 ile sinerjidedir. CRP gram pozitif ve gram negatif bakterilere bağlanarak lökositlere bağlı fagositoz komplementlerini ve lökositlerin adezyon yeteneklerini stimüle eder. Genel olarak CRP'nin fonksiyonu endojen ve ekzojen kaynakların (değişmiş membran yapısı, hücre debris, bakteri ve parazitler) heterojen yapılarını bağlamak ve bu bağ ile fagositlerin adezyonunu ve modülasyonunu, komplement sistemin aktivasyonunu ve fagositozisi tetiklemektir. CRP'nin sağlıklı kişilerdeki konsantrasyonu 5 mg/l'den daha azdır. CRP seviyesi viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında kullanılır. Fakat CRP'nin sadece enfeksiyöz yangıya spesifik olmadığı, reumatoid artrit, çeşitli kanser tipleri, travma ve operasyon sonrasında da seviyesinin yükselebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca CRP seviyesinin kortikosteroid kullanımına bağlı düşeceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Prucha ve Ark 2015)

2.3.2. Prokalsitonin

Son 15 yılda prokalsitonin proteinin klinik kullanımı artmıştır. Prokalsitonin (PCT) 116 aminoasitli, kalsitoninin prohormonudur. Kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinden sekrete edilir. Sepsiste ana PCT üreten yapılar makrofajlar ve monositlerdir. Deneysel yangı modellerinde PCT'nin adipositlerden de sekrete edildiği görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar ile bakteriyel endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra plazmada PCT identifiye edilebilmektedir. PCT seviyesi 12-48. saatler arasında maksimum seviyesine çıkar ve konsantrasyon aralığı 10-100 ng/ml arasındadır. PCT'nin organizmadan hangi yolla elimine edildiği tam bilinmemekle birlikte eliminasyonun proteoliz ile gerçekleştiği düşünülmektedir. PCT bir şemokin olarak hareket eder ve antienflamatuvar sitokin ve nitrik oksit sentaz (iNOs) üretimini uyarır.

PCT'nin deneysel hayvan modellerindeki mortaliteye etkisi de ilginçtir. Deneysel sepsis oluşturulmuş hayvan modellerine PCT enjeksiyonu mortaliteyi arttırırken sepsis bulunmayan hayvanlara enjeksiyonunun herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Viral enfeksiyonlarda PCT seviyesinde çok düşük bir artış bulunmaktadır. Bunun nedeni interferon alfanın dokularda PCT üretimini

sağlayan TNF alfa üretimini inhibe etmesidir. Son çalışmalar PCT'nin CRP'ye oranla daha spesifik ve sensitif olduğunu göstermesine rağmen ne PCT ne de CRP sepsisin diagnozu için ideal bir biyomarkır değildir. PCT'nin sensitivitesinin abseli, mikotik enfeksiyonlu ve tüberkülozlu hastalarda yeterli olmadığı bilinmektedir. PCT'nin normal seviyesi genellikle <0.5 ng/ml'dir. Operasyon ve otoimmün hastalıklar bu değeri 2 ng/ml'ye kadar çıkarabilirken sepsiste bu değer daha da artar (Quenot ve ark 2013).

2.3.3. Sitokinler

Sitokinler, sepsisin kompleks fizyopatolojisinde rol alan pleiotropik immün sistem regülatörleridir. IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi sitokinler sepsisin diagnozunda ve mevcut yangıya cevabın değerlendirilmesinde kullanılırlar. IL-6 proenflamatuvar sitokin prototipi, IL-8 ana şemokin ve IL-10 ise önemli bir antienflamatuvar sitokindir. IL-6 monositlerden, fibroblastlardan, endotel hücrelerden, keratinositlerden, T lenfositlerden ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinden salınır. Lipopolisakkarit veya canlı bakteri uygulanmasından 4-6 saat sonra kana IL-6 salınır. İlerleyen 24-48. saatlerde seviyesi giderek azalır. IL-8 şemokini ise makrofajlardan ve endotel hücrelerinden salınır. IL-10 ise monositlerden, makrofajlardan, T ve B lenfositlerden, nötrofillerden ve mezengeal hücrelerden salınır. IL-10, lipopolisakkarit uygulamasıyla oluşturulmuş deneysel sepsis modellerinde yangısal cevabın şiddetinin azaltılmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. İntravenöz ve intraperitoneal IL-10 enjeksiyonunun deneysel hayvan modellerinde hayvanı LPS'nin etkisinden koruduğu görülmüştür. IL-10'un bu koruyucu rolü TNF alfa, IL-1beta, NO, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmektir. IL-6 ve IL-10'un yükselmiş seviyeleri septik hastalarda yüksek mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalar, antienflamatuvar tedavinin klinik durumun şiddetine bağlı olduğunu, yangının şiddeti arttıkça antienflamatuvar tedavinin de etkisinin arttığını göstermiştir. Fakat sorun bu sonuçların klinik uygulamaya nasıl yansıtılacağıdır. CRP ve PCT, sepsisin diagnozu için daha spesifik ve sensitifken sitokinler yangısal cevabın şiddetini göstermek için değerlidirler. Bu markırlar üzerine tedavi stratejisini ve klinik sonuçları iyileştirmek için bilgi sağlayacak bir çalışma halen bulunmamaktadır (Eichacker ve ark 2002).

2.3.4. Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) akut faz yangısal cevap için karaciğerden üretilen 58kD'luk bir proteindir. Normal koşullarda LBP'in görevi, lipit A ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin monosit ve makrofajlar üzerindeki CD14 reseptörlerine bağlanmasını sağlamaktır. LBP'nin serum konsantrasyonu

5-15 ug/ml'dir. Akut faz cevapta LBP konsantrasyonu artmaktadır. LBP, kolesterol esterleri için protein transferi yapan lipit bağlayıcı proteindir. Deneysel olarak yapılan fare çalışmalarında yüksek LBP konsantrasyonu lipopolisakkaritlerin etkilerini bloke ettiği ve ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalarda yüksek LBP konsantrasyonlarında lipopolisakkaritlerin makrofajlardan sitokin üretimini uyaramadığı görülmüştür. Güncel bulgular ışığında LBP'in iki fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Birincisi; düşük konsantrasyonlarda LPS'nin etkilerini arttırmak, ikincisi; yüksek konsantrasyonlarda LPS'in etkilerini azaltmak veya inhibe etmektir. Buna rağmen LBP'nin SIRS ile sepsis ayırımına katkısı küçüktür (Prucha 2015).

2.3.5. Sirkülasyondaki Lökositlerin Yüzey Markırları

Akış sitometrisi sepsis araştırmaları için farklı bir diagnostik metottur. Bu metot, CD64'ün nötrofillerdeki ekspresyonunu değerlendirir. CD64, IgG için yüksek affiniteli bir reseptördür ve nötrofil aktivasyonu markırdır. CD64'ün sepsis diagnozu için önemini belirten çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yeni doğan sepsisinde CD64'ün sensitivitesinin %80, spesifitesinin ise %79 olduğunu göstermişlerdir (Bhandari ve ark 2008). Icardi ve ark (2009), yetişkinlerde yaptıkları çalışmada CD64'ün sepsisin klinik ve laboratuvar diagnozunda prediktif değerinin oldukça iyi olduğunu ve %94.6 sensitivite ve %88.7 spesifite gösterdiğini belirtmişlerdir.

2.3.6. D-Dimer

Şiddetli sepsiste hemostaziste defektler ile birlikte gelişen dissemine intravasküler koagulopati (DIC) görülmektedir. D-dimer, fibrinolizis ile bozulan fibrinin bir ürünüdür. D-dimer'in trombozis ile olan ilgisi iyi bilinmesine rağmen septik hastalardaki diagnostik değerini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. D-dimer, rutin klinik çalışmalarda kolayca uygulanabilmesine rağmen sepsis için diagnostik rolünün tam olarak açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Prucha 2015).

2.3.7. Presepsin

sCD14-ST, 10 yıl önce keşfedilmiş ve daha sonradan presepsin ismi verilmiş bir markırdır. CD14 monositlerin ve makrofajların yüzeylerinde bulunan LPS ve LBP için glikoprotein yapısındaki bir reseptördür. Enfeksiyöz ajanların varlığında CD14, toll like reseptör 4 proenflamatuvar basamağını başlatır. LPS-LBP-CD14 kompleksi dolaşıma katıldığı zaman plazma proteazlar sCD14 molekülünü yani presepsinin üretimini uyarır. Son zamanlarda presepsin ile sepsis arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır (Masson 2014).

Presepsin, vücudun bakteriyel enfeksiyona cevabı olarak üretilir. Presepsinin vücutta nasıl üretildiği tam olarak bilinmemesine rağmen, fagositozda büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Presepsin septik hastalarda yüksektir fakat gram negatif ve gram pozitif ayrımını net bir şekilde göstermez. PCT, CRP, IL-6 gibi diğer biyomarkırlarla karşılaştırıldığı zaman presepsinin sepsis tanısında daha yüksek sensitivite ve spesifitesinin olduğu görülmektedir. Plazma presepsin konsantrasyonunun septik hastalarda sağlıklılara oranla önemli oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Shozushima ve ark (2011) presepsin konsantrasyonu SIRS grubunda 333.5 ± 130.6 pg/ml, lokal enfeksiyonda 721.0 ± 611.3 pg/ml, sepsis grubunda 817.9 ± 572.7 pg/ml, şiddetli sepsis grubunda 992.9 ± 1509.2 pg/ml bulunmuştur. Presepsin, sepsis için halen yeni çalışmalar gerektiren bir çok erken dönem markırı olmasına rağmen çalışmalar presepsinin daha yüksek sensitivite ve spesifiteli yeni bir biyomarkır olduğunu göstermiştir (Zou 2014).

2.3.8. Diğer Yeni Markırlar

TREM-1, myeloid hücrelerden eksprese edilen ve immünglobulin üst ailesinde olan bir hücre yüzey reseptörüdür. mTREM-1 monositlerden eksprese edilirken sTREM-1 serumda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında bulunabilir. TREM-1 hakkında yapılan çalışmalar, konağın enfeksiyona verdiği yangısal cevapta TREM-1'in düzenleyici rolü üzerinedir. Fakat TREM-1'in sepsis tanısına adaptasyonunun yapılabilmesi için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır (Liu 2014). Bir diğer yeni markır olan CD73, vasküler endotelten eksprese edilen ve defosforilat adenosin monofosfat olarak görev yapan bir enzimdir. A2B reseptörüne bağlanan adenosin ürünü yüksek oranlarda eksprese edilerek vasküler sızıntıyı ve lökosit birikimini önleyici antienflamatuvar etkileri regüle eder. CD73, CD14 gibi dolaşıma katılabilir ve seviyesi ölçülebilir. Fakat CD73'ün sepsiste ve akciğer hasarındaki prognostik değerinin tam olarak belirlenebilmesi için gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Prucha 2015).

3. OMİKLER

Günümüzde sağlıklı bireylere ait veri birikiminin artması hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde yeni yaklaşımların doğmasına neden olmaktadır. Gelişen teknoloji sayesinde araştırmalarda, bir biyolojik sistemde yer alan tek bir noktayı inceleme yaklaşımı, sistemin bütünü inceleme şekline dönmüştür. Sonuç olarak bilimsel çalışmalarda toplu, sistematik incelemelerin yapıldığı omik kavramını doğurmuştur. Temel yaşamsal olayları bir bütün olarak inceleme yaklaşımında olan omikler genomların incelendiği genomik, transkripsiyonun incelendiği transkriptomik, proteinlerin incelendiği proteomik, metabolizma ürünlerinin incelendiği metabolomik gibi temel alanlara ayrılmaktadır. Bunlar

genel bakış açısından olaylara yaklaşıp da daha özelleşen alanlar, örneğin sadece metabolizma ürünü lipidleri ya da şekerleri inceleyen lipidomik veya glikomik gibi, bulunduğu gibi tüm ağda oluşan etkileri bütünleşik değerlendiren interaktomik ve ya anlık değişimleri inceleyen fluksomik gibi disiplinler de mevcuttur.

Omik çalışmaları içerisinde en güncel olanlardan biri flora üyeleri ve yaşamımız üzerine olan etkileridir. Mikroorganizmaların birbirleri ve konak ile etkileşimi genomik, proteomik, metabolomik çalışmaları ile araştırılmaktadır. Özel olarak belli bir ekosistemde yer alan tüm genomları bütünleşik olarak inceleyen çalışmalar metagenomik başlığı altında toplanmaktadır. Erişkinlerde barsak florası 200 sık rastlanan türden oluşan bakteri ve değişken flora elemanlarının eklenmesi ile birlikte 1000'in üzerinde üyeye sahip bir yapı sergileyebilen kompleks bir sistemdir. Floramız esasen birbirinden farklı pek çok hücreden oluşmuş bir organ gibi işlev görmektedir. Floranın, immün sistemin gelişimi, inflamasyon ve patojenlere karşı savunmada rol oynamasının yanı sıra besinlerden enerji elde edilmesini de etkileyebilmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan ve 16S rRNA dizilerinin karşılaştırılmasına dayalı metagenomik çalışmalar Firmicutes, Bacteroides ve Actinobacteria ailesine üye bakterilerin barsak florasının baskın kısmını (yaklaşık % 95 kadarını) oluşturduğunu göstermiştir.

Son dönemde yapılan omik çalışmalarında, değişik mikrobiyomların başta obezite ve tip 2 diyabet olmak üzere pek çok farklı metabolik bozukluklar ve irritabl barsak sendromu ya da Crohn gibi otoimmün bazı hastalıklar ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca mikrobiyomun endokrin ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile enflamatuvar yanıtı arttırma şeklinde pek çok etkisinin olduğu bildirilmektedir. Yakın gelecekte omikler ile oluşan bilgi birikimi sayesinde, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce oluşan uyarı sinyallerinin gözlenerek proaktif biçimde erken önlemlerin alınması, hastalığın ya da sekel bırakabilecek etkilerinin önüne geçilmesinin olanaklı olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında konağa ait olarak genetik yapı ve enfeksiyona duyarlılık, yatkınlık ya da direnç paternlerinin belirlenmesi, bağışıklık sisteminin değerlendirilmesi, etkenlere ait olarak kültüre bağlı olmayan tanı sistemlerinin geliştirilmesi, virülans faktörlerinin ya da antimikrobiyal direnç paternlerinin daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımları ve antimikrobiyal ajanlar geliştirilebileceği öngörülebilir. Artan birikim interaktomik çalışmaları için veri sağlamaktadır. Bu sayede örneğin HIV-1 ile infekte kişilerde klinik olarak yavaş seyirli bireyler üstüne yapılan kapsamlı bir çalışmada nükleer taşıma ve RNA işlemede kilit role sahip KPNA2 ve ATP5G3 genlerinin belirleyici olabileceği,

hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması için geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemleri için kilit hedefler olabileceği bildirilmiştir (Kuşkucu 2013).

3.1. Sepsiste Gelecekte Diagnoz (Genomikler, Transkriptomikler ve Proteomikler)

Genotip, enfeksiyöz hastalığın insidansını ve şiddetini etkiler. Genomik varyasyonların kişilerde enfeksiyöz hastalıkların insidansını ve klinik sonuçlarını belirleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ilki, genetik altyapının kanser insidansına ve biyolojik ebeveynleri 50 yaşından önce ölen çocukların enfeksiyöz hastalıklar karşısında mortalitelerini inceleyen çalışmadır (Sorensen ve ark 1988).

İnsan genomu hakkındaki bilginin artmasıyla sorular sepsis karşısında konağın immün yanıtına odaklanmıştır. Örneğin, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumlarda gen ekspresyonunda bir farklılık görülmekte mi? DNA ve RNA mikroçipleri ile bu tip sorulara cevap bulunmasının önü açılmıştır. Sitokinler ve doğuştan gelen immün sistem üzerindeki genetik polimorfizm çalışmaları açık bir sonuç ortaya koyamamıştır. Bulunan sonuçlar ise klinik kullanımdan halen uzaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar septik işleyişle alakalı hücre, doku ve organizma proteinlerinin tanımlanmasını hedefleyen genomik, transkriptomik ve proteomik alanlarına odaklanmıştır. Bu yaklaşımların amacı sepsisin insidansı, diagnozu ve ilerleyişi ile ilgili yeni biyomarkırların bulunmasıdır. Sepsisin diagnozunda gen ekspresyonunun hayati önemi olduğu gibi sepsis hastalarında kişiselleştirilmiş tıbbın başlamasında da etkisi büyüktür (Prucha 2015).

Transkriptomikler mRNA miktarı hakkında bilgi verirler. RNA transkriptinin tamamlanmış seti olan transkriptom, herhangi bir zamanda genom tarafından üretilir. Transkriptomikler alanında yaygın olarak kullanılan teknik DNA *mikroarray*'dir. Diğer bir teknik ise mRNA kantifikasyonu ile birlikte çoklu gen transkripsiyon profillendirmesi oluşturabilen PCR'dır. Gen ekspresyonu teknikleri SIRS hastaları ile septik hastaların ayrımının yapılabilmesi için kullanılır. Ayrıca bu teknikler septik hastalarda prediktif biyomarkırların identifikasyonu için kullanılır (Rudiger 2013).

Proteomik analizleri ovaryum kanseri gibi sepsis alanı dışında da yeni diagnostik proteomik biyomarkırların identifikasyonu için başarıyla kullanılmaktadır (Cao 2014). Klinik uygulama için hastalardan alınan plazma, hücreler ve idrar kullanılabilir. Kişilerdeki diagnostik biyomarkırların ekspresyonları alınan örneklerin yerine, hastaların yaşına, cinsiyetine ve komorbiditelerine bağlı olarak oldukça geniş bir varyasyon gösterir. Bu heterojenite uygun biyomarkırların klinik kullanımını neredeyse imkansız hale getirmiştir.

3.2. Sepsiste Genomikler

Genetik risk faktörleri, kanser gibi çeşitli hastalıklarda hayat kurtaran prognostik/diagnostik markırlardır. Sepsis şüphesi ve olası sonuçları kişilerde genomik kodlarının çözülmesiyle tahmin edilebilir. Pek çok etkenin sepsis mortalitesine ve ilerleyişine etkisi olmasına rağmen kişinin genetiği, enfeksiyona konağın yanıtını belirler. Genetik varyasyonların sepsis patojenitesiyle ve mortalitesiyle ilgili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. 10 yılı aşkın süredir sepsis fizyopatolojisine dahil olabilecek aday genlerin analizleri, bu genlerin sepsis, çoklu organ yetmezliği, şok ve mortalite ile ilgili tek nükleotid polimorfizmi hakkında yapılmaktadır. Hakkında tek nükleotid polimorfizmi çalışmaları yapılan sitokinler tümör nekroz faktörü, interlökinler ve toll-like reseptörlerdir.

Sitokin polimorfizmi çalışmaları arasında en dikkat çeken tümör nekroz faktörü alfa (TNF alfa) polimorfizmidir. Araştırmacılar tarafından özellikle 308 G/A polimorfizmi üzerine araştırmalar yapılmaktadır. TNG alfa 308 G/A polimorfizminin sepsis şüphesi ve mortalitesi ile ilgili olduğunu belirten araştırmalar bulunmaktadır. Phumeetham ve ark (2012) pediatrik hastalarda yaptıkları çalışmada TNF alfa -308 polimorfizminin sepsis/septik şok ile ilgisinin bulunmadığını, fakat Azevedo ve ark (2012) bu polimorfizmin sepsis ile alakalı olduğunu göstermiştir. NcO1 TNFB1/B2 polimorfizmi post travmatik hastalarda incelenmiş ve şiddetli sepsis ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Dhas 2015).

İnterlökinlerin arasında hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar interlökinler bulunmaktadır. IL-1beta septik şoka ve organ yetmezliğine neden olan ana sistemik yangısal cevap sendromu mediyatörüdür. IL-6, enfeksiyonlar için potansiyel bir diagnostik markırdır. IL-10, sepsiste önemli rolü olan bir antienflamatuvar sitokindir. Gen yapısında oluşan varyasyonlar gen ekspresyonunu değiştirebilir ve konağın immün sisteminde modifikasyona neden olabilir.

Toll-like reseptörler (TLR) konağın immün cevabını tetikleyen sensörlerdir. Ayrıca doku hasarına neden olabilen endojen ligandlar için de reseptör görevi görürler. Toll-like reseptörlerdeki değişimler konağın immün cevabını da değiştirir. TLR dışında CD14 gibi reseptörler de sepsiste immün cevapta önemli rol oynarlar. CD14, TLR4 ve MD2 lipopolisakkaritler ile reseptör kompleksi oluşturular.

Genomiklerin kolaylığını tam anlamıyla tecrübe etmeden araştırmacılar epigenomik denen yeni bir konsept ortaya koymuşlardır. Bu konsept gen ekspresyonu modifikasyonu ile hastalık durumlarında değişim gösteren konağın genetik olmayan risk faktörlerini açıklar. Epigenomiklerin iki ana konusu DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur. MikroRNA'lar (miRNA) da epigenetik

çalışmalarında önemli rol oynarlar. Şiddetli sepsise bağlı immünsupresyon, immün sistem ile ilgili genler tarafından oluşturulur. Bu genlerin ekspresyonları histon asetilasyonu/metilasyonu ile değiştirilir. Septik fare modellerinde histon metilasyonunun CD4 T hücrelerinde, IFN gama ve GATA-3 transkripsiyon faktörlerinde gerçekleştiği bulunmuştur. Histon asetilasyonu histon asetilaz ve histon deasetilaz tarafından kontrol edilir. Li ve ark (2012) histon deasetilaz inhibitörü (HDACI) uygulaması ile septik şoka bağlı nükleer proteinlerdeki hipoasetilasyonun giderilebileceğini ortaya çıkarmışlardır. HDACI, septik şok hastalarında hücre ölümünü önler, yangıyı azaltır ve ölüm riskini azaltır. miRNA'ların sepsis diagnozundaki rolü son çalışmalar ile açıklığa kavuşturulmuştur. miR-146a ve miR-223 önemli sepsis prognoz/diagnoz markırlarıdır. Diğer önemli mikro RNA'lar; miR-150, miR-499-5p, miR-15a ve miR-16'dır. Bu mikro RNA'lar sepsis ile SIRS ayırımında kullanılırlar (Dhas 2015).

3.3. Sepsiste Transkriptomikler

Sepsisin, yoğun bakım gerektiren her yaş grubundaki hastalarda yaygın olarak görülen ölümcül bir durum olduğu daha önceden de belirtilmişti. Önyargısız genom çaplı ekspresyon modelleri, kompleks ve heterojen hastalıklara karşı verilen konak cevabını ve oluşan sonuçları anlamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Septik şoklu çocuklarda yapılan bir çalışma ile diagnostik doğruluğu, sepsisin şiddetini, hastalığın sınıflandırılmasını ve yeni sinyal yollarının tanımlanması için mRNA ekspresyon modelleri identifiye edilmiştir.

Wynn ve ark (2011) neonatal grubun, yürümeye yeni başlayan çocuklardan ve okul çağıdaki çocuklardan daha yüksek ölüm oranına ve daha yüksek ölümde pediatrik risk skoruna sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca neonatal grupta diğerlerine göre daha yüksek sayıda organda yetmezlik olduğu tespit edilmiştir. Aksine neonatal grupta ko-morbidite ile birlikte daha düşük hastalık oranı mevcuttur. Okul çağındaki çocuklara oranla neonatal grupta gram pozitif bakteriyel enfeksiyon oranı daha yüksek iken yürümeye yeni başlayan çocuklara oranla gram negatif bakteriyel enfeksiyon oranı daha düşüktür. Ayırıcı gen ekspresyonunun derecesi, gelişimsel yaşlar arasındaki farka oranla artmaktadır. Ayrıca ek olarak neonatal cevap; anahtar yangıya ve immün bağlantılı sinyal yollarına, daha büyük yaşlı çocuklardaki cevaba oranla, azalmış gen ekspresyonu ile karakterizedir. Wynn ve ark (2011), kontrol gruplarına oranla yeni doğmuşlarda önemli oranda baskılanmış gen problemleri olduğunu bildirmiştir. Okul çağındaki çocuklar diğer gruplara göre en çok ayırıcı eksprese gen sayısına sahipti.

Gelişmekte olan grup için uyarılmış genlerin her bir sinyal yolunda önem seviyeleri artmıştır. Buna ek olarak IL-8 haricinde diğer tüm sinyal yollarının önem seviyeleri neonatallarda en düşük olarak bulunmuştur. Okul çağındaki çocuklara oranla neonatal grupta IL-10 ile bağlantılı uyarılmış gen sayısı en düşüktü. Buna göre gelişme çağıının tüm kan transkriptomik cevabını etkilediği görülmüştür. Neonatal grupta tutarlı olarak patojen tanıma reseptörlerinin, TREM-1 yolunun, kinaz 1/2 ile regüle edilmiş ekstraselüler sinyal, sinyal güç çevirici ve transkripsiyon 5 aktivatörü (STAT5), janus kinaz 2 (JAK2) gibi sinyalizasyon moleküllerinin gen ekspresyonlarının azaldığı görülmüştür. TREM-1 sinyalizasyonunu yetişkinlerde mikrobiyal ürünlere karşı yangısal cevabın yükseltilmesinde kritik bir rolü vardır. TREM-1 sinyalizasyon inhibisyonunun erişkin hayvanlarda mortaliteyi azalttığı ve septik şokta potansiyel terapötik bir hedef olabileceği görülmüştür. Wynn ve ark (2011) TREM-1 yolu ile ilişkili genlerin septik şoklu neonatallarda büyük ölçüde eksprese edilmediği belirtmişlerdir. Bu nedenle neonatallarda TREM sinyalizasyonu blokajı garanti edilememiştir. Septik problemlere verilen yoğun yenidoğan cevabı üretimi sağlayan TREM-1 ile sınırlı, kısıtlanmış neonatal kapasite kavramı septik genç farelere oranla erişkin farelerdeki azalmış yangısal cevap ile desteklenmiştir. (Wynn ve Ark 2011)

3.4. Sepsiste Proteomikler

Proteomikler spesifik olarak organizmaların, dokuların ve hücrelerin tüm protein komplemanlarına odaklanır. Bu yüksek verimli metod, tek bir analizle yüzlerce proteinin identifiye ve kalifiye edilmesini sağlar. Sepsiste belirli protein ekspresyonlarının ortaya çıkarılması, sepsisin fizyopatolojisinin, diağnozunun, prognozunun ve tedavisinin aydınlatılması, daha iyi anlaşılabilmesi ve klinik uygulamaya aktarılabilmesi için gerekli bir yaklaşımdır. Çalışmalar halen başlangıç evresinde olsa da proteomikler sepsis hastalarının bakımı için avantajlıdır. Proteomik çalışmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için konunun proteom konsepti, sepsis fizyopatolojisinde proteomlar, sepsis diağnozunda proteomlar, sepsis tedavisinde proteomlar ve sepsis prognozunda proteomlar başlıkları altında incelenmesi gerekmektedir (Cao ve Robinson 2014). Proteom, genomun belirli fizyolojik durumlardaki fonksiyonel ekspresyonunu yansıtır. Bu belirli durumlar proteom çalışmalarını zorlaştırır. Çünkü çevredeki aktivatör ve inhibitörlerin varlığına, konağın son durumuna bağlı olarak hücredeki gen ekspresyonu oldukça dinamiktir. Fakat buna rağmen proteomikler gen fonksiyonunun, genomların son ürünlerinin anlaşılmasında kullanılan en uygun araçlardır.

Proteom konseptini oluşturan çalışmalardan sonra hücrelerdeki, dokulardaki ve biyolojik sıvılardaki peptidlerin taranmasını içeren araştırmalar hız kazanmıştır (Wasinger ve ark 1995). Bu çalışmalar biyoloji, biyoteknoloji ve tıp bilimi alanlarına temel olarak üç görüşü kazandırmıştır. Birincisi; moleküler biyoloji ve biyokimya alanında metabolik yolların keşfi ile örneği görülmemiş bilgi edinmek, ikincisi; yeni ilaçların keşfine yol açacak doğal biyolojik ekstraktlarda yeni biyoaktif moleküllerin identifikasyonu, üçüncüsü; endojen ve ekzojen olarak biyolojik markırların karakterizasyonunun yapılmasıdır. Bu moleküllerin identifikasyonu, hastalıkların erken diagnozu ve bunu takip eden tedavi için oldukça yararlı olmuştur (Siqueria-Batista 2011).

3.4.2. Sepsis Fizyopatolojisinde Proteomlar

Konak ile mikrobiyal ajan arasındaki etkileşim patojen ilişkili moleküler doku (PAMP) denen mikroorganizmanın kendisinden gelen ve genelde mikroorganizmanın virülensi ile doğrudan ilgili olan maddelerin konağın doku tanıyıcı reseptörleri (PRR) ile tanınmasıyla başlar. Sepsisin moleküler işleyişinin daha iyi anlaşılabilmesi için Paiva ve ark (2010) septik hastalarda, sepsisin değişik evrelerindeki (şiddetli sepsis, septik şok) serum proteinlerinin diferansiyel ekspresyonları proteomik teknikleri ile incelemişlerdir. Sepsis evrelerinde 14 adet diferansiyel olarak eksprese edilmiş protein identifiye edilmiştir. Bu proteinler; serum amyloid A, apolipoprotein A-1, çinko finger protein 222, insan albumin, PRO 2619, immunoglobulin kappa light zinciri VLJ bölgesi, soğuk agulitinasyon aktiviteli monoklonal immunoglobulin M, alfa-1 antitripsin proteaz inhibitörleridir. Elde edilen sonuçlar, komplement, koagülasyon yollarının ve lipid metabolizmasının sepsisin genetik bilgisine dahil olduğunu göstermiştir (Siqueria-Batista 2011).

Sepsisli ve septik şoklu hastalarda protein profilini incelemek, ayrıca hayatta kalanlar ile ölenler arasında protein elektroforezis haritalaması yapmak için proteomik analizleri kullanılabilir. Bu analizler iki önemli sonuç verir. Birincisi; septik şoklu hastalarda proteomik analizleri peptid ekspresyonunun erken dönem değişimleri hakkında güvenilir araçlardır. İkincisi; septik şok başlangıcından sonraki 28. günde hayatta kalanlar ile ölen hastalar arasında spesifik protein değişimleri bulunmaktadır. Bu sonuç, septik şoktan sonraki 12. saatte alınan örneklerden çıkarılabilir. Klinik bulgulara dayanan sepsisin erken diagnozu zordur. Fakat hastanın hayatta kalma oranını önemli oranda arttıran uygun antibiyotik tedavisinin başlatılmasını sağlayan esansiyel bir yaklaşımdır. Paugam-Burtz ve ark (2010) karaciğer transplantasyonundan 5 gün sonra *surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry* metodu ile sepsisi identifiye eden ve 5 peptid içeren bir profil elde edilmiştir. Sepsis

bulunmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sepsis grubundan elde edilen profilde diferansiyel olarak eksprese edilmiş 29 adet protein piki bulunmuştur.

Sepsisle ilgili proteomik çalışmalarının çoğu diagnostik biyomarkır olarak kullanılabilecek hastalık fizyopatolojisindeki proteinlerin tespit edilmesini, bunların septik ve septik olmayan hastaların ayırımında kullanılmasını içerir. Örneğin yoğun bakım ünitelerinin önemli hastalıklarından olan akut renal yetmezliğe bağlı oluşmuş şiddetli sepsis tedavisi süresince diferansiyel olarak eksprese edilmiş 10 adet protein identifiye edilmiştir. Bu proteinler; syntaxin-1B1 (bir antitrombin III varyantı), CD5 antijen benzeri prekürsör, apolipoprotein A-IV prekürsörü, apolipoprotein B-100 prekürsörü, fibrinojen gama zincir prekürsörünün gama-A izoformu, E1 benzeri aktivasyon enzim izoformu, 36-kDa protein, MYH2 protein, SPTAN1 proteindir. CD5 antijen benzeri prekürsör konsantrasyonu şiddetli sepsiste serumda azalmıştır. Bu protein, doğuştan gelen ve sonradan kazanılan immün sistemin regülasyonunda önemli rol oynar. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin kümeleşmesini uyarır ve TNF alfa sekresyonunu inhibe eder. Meprin iskemi ve renal reperfüzyon ile ilgili fırça benzeri bir kenar reseptörüdür. Meprin in vitro hipoksik hasarı, in vivo iskemi/reperfüzyonu inhibe eder. Meprin inhibitörü olan aktinonin ile deneysel hayvan modellerinde yapılan tedavide akut renal yetmezlik gelişimi önlenmiştir. Bu da meprinin potansiyel bir sepsis biyomarkırı olduğunu ve sepsis tedavisinde kullanılabileceğini gösterir (Siqueria-Batista 2011).

Sepsis prognozunda proteomikler gibi moleküler çalışmaları içeren araştırmaların sayısı azdır. Bu alandaki çalışmalar sepsisin erken döneminde hayatta kalan ve ölen hastalar arasında protein ekspresyonları arasında önemli farklılıklar bulunduğunu göstermiştir. Sepsisten kurtulan hastalar antibody bağımsız *monosit-mediated* sitotoksiste, makrofaj salınımı, plazminojen aktivasyonu ve B lenfosit proliferasyonu göstermiştir. Sağ kalan hastalar daha etkili immün cevap vermişlerdir. Yapılan bir çalışmada, 124 sepsis hastası üzerinde APACHE II ve MODS skorlarını kullanarak proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokin konsantrasyonlarını, prokalsitonin ve C reaktif protein seviyelerini değerlendirmişlerdir. Tüm sitokin, humoral mediyatör ve plazma protein seviyeleri yüksek bulunmuştur. IL-6, sTNRF I konsantrasyonları hayatta kalan hastalarda yüksek, TNF alfa, IL-8, IL-10, prokalsitonin ve C reaktif protein düşük bulunmuştur. IL-6 konsantrasyonu tek başına veya APACHE II veya MODS skoru ile kombine edildiğinde şiddetli sepsisin klinik sonuçlarını öngörmeye önemli bir aday markırdır (Oberholzer ve ark 2005).

3.5. Sepsiste Metabolomikler

Genomikler, transkriptomikler ve proteomikler sayesinde pek çok potansiyel sepsis biomarkırı tanımlanmış olmasına rağmen sepsis süresince oluşan hücrese metabolizmadaki değışiklikler göz ardı edilemez. Metabolomikler, fizyolojik ve patolojik durumlardaki molekül ağırlığı 1000 kDa'dan düşük olan metabolitlere odaklanmış gelişmekte olan bir omik yaklaşımdır. Bu yaklaşım; hücrelerdeki, dokulardaki veya organlardaki biyokimyasal olayları analiz etmede ve şiddetine bağılı olarak hastalıkları değerdendirmede kullanılır (Liu 2014). Metabolomik verileri toplamak için kullanılan iki ana teknoloji; veri toplama kapasiteleri çok yüksek olan kütle spektrometrisi (MS) ve nükleer manyetik rezonanstır (NMR). MS ve NMR spektrometrelerinin kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. MS'nin ana avantajı sensitivitedir. Femtomolar (10^{-15}) ve attomolar (10^{-18}) aralığında rutin olarak analit saptaması yapar. Likit kromatografi ve gaz kromatografi ile kombine edildiğinde MS, tek bir örnek ile yüzlerce türün ölçümüne imkan sağlar. Pek çok kütle spektrometresi ile kombine edilmiş kütle doğruluğu ve gerçek zamanlı tandem MS, metabolit identifikasyonunu daha rutin hale getirir. MS'nin metabolomik analizlerinde temel eksikliklerinden biri kantifikasyondur. Herhangi bir bileşğin MS sinyal yoğunluğu örnek hazırlanış tekniğinden, molekül çevreden etkilenir. Miktarı bilinen internal izotop-labelled standart eklenmesi kantifikasyon doğruluğunu arttırırsa da bu uygulama keşife bağılı metabolomik araştırmaları için pratik değildir. Birçok MS çalışması pik alanlarının karşılaştırılması esasına dayanır. MS'nin temel eksikliği NMR spektrometresinin temel avantajıdır. NMR spektrumundaki bir bileşğin pik alanı, doğrudan belirli bir nükleusun (^1H , ^{13}C gibi) konsantrasyonuyla ilişkilidir. NMR spektroskopinin üstünde çok durulmayan bir diğer özelliğı sıvılardaki (serum, idrar gibi) metabolitlerin çok yönlü analizlerinin bozulmamış dokularda veya in vivo yapılabilmesidir. NMR spektroskopinin temel eksikliği ise MS'nin temel özelliğı olan sensitivitedir. Kriyojen soğutulmuş prob teknolojisi, minimize edilmiş radyofrekans bobinleri, yüksek alan güçlü süperkondükte mıknatıslar ile arttırılmış sensitiviteye rağmen NMR spektroskopinin MS'ten sensitivitesi halen düşüktür (Veenstra 2012).

Yapılan bir çalışmada, diyareye bağılı septik neonatal buzağılarda H-NMR bazlı kantitatif metabolomikleri değerdendirerek yeni potansiyel biomarkırlar araştırmışlardır. Çalışmadaki tüm hasta buzağılarda klinik ve laboratuvar veriler lökositosis, metabolik asidoz ve kolostral pasif transfer yetmezliğinin oluştuğunu ortaya koymuştur (Başoğlu ve ark 2014). Diyareye bağılı sepsisli ve sağılıklı gruplar arasında suda ve yağda çözülebilir metabolitlerin seviyelerinin farklarını gösteren kantitatif veri setleri üretilmiştir. Tüm yağda çözülebilir metabolitler (ör. sfingomyelin, çeşitli yağ asitleri) hasta buzağılarda önemli oranda azalmıştır. Bu

metabolitlerdeki azalış; sepsis sırasında önemli bir sistemik enerji açığını gösterebilir. Suda çözülebilir metabolitlerdeki değişiklikler (niasinamid, kolin, fosfokolin, 2-metil glutarat ve izopropanolde artış ile formik asit, lizin-arjinin, asetat ve kreatinde azalış) sepsisin patojenik mekanizmaları için anlamlıdır. Plazma 1H-NMR bazlı kantitatif metabolomikler ile, diyareye bağlı sepsisli buzağuları ayırt etmede fizyolojik olarak uygun metabolit veri seti ortaya konmuştur. İdentifiye ve kantifiye edilen metabolitlerin, buzağı sepsisinde sistemik yangısal cevap sendromu için yeni potansiyel biomarkırlar olabileceği belirtilmiştir. (Başoğlu ve Ark 2014). Sepsisin kompleks, çoklu organ yetmezliğine ve organizma metabolitlerinde değişikliklere neden olması sebebi ile metabolom analizi, çoklu metabolitlerin tespit edilmesinde ilgi çeken bir metod olmuştur. Buna rağmen beşeri alanda sepsise metabolomik yaklaşımı kullanan çok az sayıda araştırma vardır (Finco ve Ark 2014).

4. SONUÇ

Sepsis çeşitli organ sistemlerinde çok sayıda fizyopatolojik değişiklik yapar. Sepsisin altında yatan moleküler mekanizmaların incelenmesini ve sepsis biyomarkırlarının sistematik identifikasyonunu sağlayan omik yaklaşımları, hastalarda enfeksiyonu takiben oluşan fizyolojik durum hakkında bilgi sağlar. Kuramsal biyokimyasal yol analizi ile mitokondrial disfonksiyon gösterilmiştir. Omik teknolojileri ile açıklanan gen-metabolit ilişkileri, kötü sepsis sonucunun güçlü bir prediktif değeri olan acyl-karnitin üretiminin artışını uyaran trikarboksilik asit (TCA) siklusu, beta oksidasyon, dallanmış aminoasit zinciri (BCAA) bozulması ve peroksizomal aktivasyon problemlerini vurgular. Mitokondrial disfonksiyon, peroksizomal proliferatör aktive edici reseptör gama ailesi transkripsiyon faktörleri ve/veya çinko parmak proteinleri aracılığıyla gerçekleşir. Lipit metabolizması ile ilgili bozukluklar, kynurenin ailesi metabolitleri ve peroksizomal deaktivasyon ile ilişkilidir. En dikkat çekicisi, süksinat ile IL-1 beta yangısal geninin, mitokondrial disfonksiyon ile yangısal cevabın başlangıcını açıklayan ilişkidir. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺), TCA siklusunun hızını sınırlayan enzimler; pirüvat dehidrogenaz fosfat 2 (PDP2) ve pirüvat dehidrogenaz kinaz 2'nin, Langley ve ark (2014) yaptıkları çalışmada yüksek doz E.coli enjekte edilen hastalarda ve ölenlerde üretiminin azaldığını belirtmişlerdir.

Omik bazlı yaklaşımların sepsisin klinik diagnozunda ve izlenmesinde etkili olarak kullanılabilmesi için göz önünde bulundurulması gereken çeşitli konular vardır. Birincisi, uygun, yüksek diagnostik değeri bulunan spesifik biyomarkırlar identifiye edilmelidir. Antibiyotik kullanımı, patojenlerin tipi ve büyüme kapasitesi ve hastalığın şiddeti nedeniyle enfeksiyonun klinik bulgularını

gösteren hastalarda dahi yanlış negatif sonuca neden olan enfeksiyonun belirlenmesindeki altın standart, halen etkenin identifikasyonuna bağlıdır. Aksine, örnek kontaminasyonuna bağlı yanlış pozitif sonuç da gözlenebilir. Bunun için bu standart diagnostik metod iyileştirilmelidir. İkincisi, özellikle çok merkezli ve çok indeksli evrensel olarak uygulanabilen sepsis biyomarkırı çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu diagnostik indikatörlerin yararını belirleyen çalışmalar yapılmalı ve sadece kliniğe uygulanabilen, yüksek sensitiviteli ve yüksek spesifiteli indikatörler elde tutulmalıdır. Üçüncüsü, çoğu sepsis çalışması omik yaklaşımlarının kombinasyonundan çok tek bir omik yaklaşımı üzerinedir. Çeşitli omikler spesifik bir molekül veya molekül grupları için değişik seviyelerdeki sepsis mekanizmalarını aydınlatılabilir. Böylece iki veya daha fazla omik kullanan çok yönlü strateji, önemli biyomarkırlar hakkında entegre bilgi sayılayabilir. Örneğin *Multi Analyte Pathway Inference Tool* algoritması biyomarkır keşfi, kanser diagnozu ve prognozu için epigenomiklerin, transkriptomiklerin ve proteomiklerin prensipli entegrasyonunu sağlar.

Sepsisin fizyopatolojisinin halen tam olarak anlaşılamamış olması biyomarkır tanımlamasını kısıtlar. Buna rağmen yeni teknolojilerin ve çoklu omik yaklaşımı kombinasyonlarının kullanımı, sepsisin tanısı ve prognozunu iyileştirilmesi için gereklidir.

5. KAYNAKLAR

1. Azevedo ZM, Moore DB, Lima FC, Cardoso CC, Bougleux R, Matos GI, *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin alpha (LTA) single nucleotide polymorphisms: Importance in ARDS in septic pediatric critically ill patients. *Hum Immunol* 2012;73:661-7.
2. Basoglu A., Baspinar N., Tenori L., NMR Based Metabolomics Evaluation in Neonatal Calves with Acute Diarrhea and Suspected Sepsis: A New Approach for Biomarker/S. 2014, 4:2.
3. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008;121:129–34.
4. Cao Z, Robinson AS. The role of proteomics in understanding biological mechanisms of sepsis. *Proteomics Clin Appl* 2014;8:35–52
5. Cavillon JM, Eisen D, Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate. *Crit Care* 2014;8:216–26.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
7. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40:463–75.
8. Dhas B., Sepsis genomics: Stepping forward toward sepsis prevention?, *International Journal of Advanced Medical Research*, 2015, IP: 78.160.253.107.
9. Finco G., Scano P., d'Aloja E., Metabolomics: Which role in Asphyxia and Sepsis? Finco *et al.*, *J Anesth Clin Res* 2014, 5:7.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M. The immune response to severe bacterial infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:369–80.
11. Guillaumin J. SIRS, Sepsis, MODS and Co, Cincinnati Veterinary Medicine Association Topics in Critical Care. 2010.
12. Horgan R., Kenny L., Omics Technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics., *The obstetrician & gynaecologist*, 2011;13:189-195.
13. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:260–8.
14. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Global Health* 2012;2:1–9.

15. Kuşkucu M., 2013, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıklarında Omikler ve Uygulamaya Yansımaları. *ANKEM Derg* 2013;27(Ek 2):95-100.
16. Langley R., Tipper J., Bruse S. Integrative “Omic” Analysis of Experimental Bacteremia Identifies a Metabolic Signature That Distinguishes Human Sepsis from Systemic Inflammatory Response Syndromes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190, 4: 445-455.
17. Li Y, Alam HB. Creating a pro-survival and anti-inflammatory phenotype by modulation of acetylation in models of hemorrhagic and septic shock. *Adv Exp Med Biol* 2012;710:107-33.
18. Liu X., Ren H., Peng D. Sepsis Biomarkers: An omics perspective. *Front. Med*. 2014, 8(1): 58–67 DOI 10.1007/s11684-014-0318-2.
19. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2012;10:701–6.
20. Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. On behalf of the ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care* 2014;18:R6.
21. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2005;23:488-93.
22. Paiva RA, David CM, Domont GB. Proteômica na sepse: estudo piloto. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22:403-12.
23. Paugam-Burtz C, Albuquerque M, Baron G, Bert F, Voittot H, Delefosse D, et al. Plasma proteome to look for diagnostic biomarkers of early bacterial sepsis after liver transplantation: a preliminary study. *Anesthesiology*. 2010;112:926-35.
24. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
25. Prucha M., Sepsis Biomarkers, 2015, *Clinica Chimica Acta* 440 (2015) 97–103.
26. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensiv Care* 2013;3:21–38.
27. Rudiger A, Dyson A, Felsmann K, et al. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis. *Clin Sci* 2013;124:391–401.

- 28.Siqueria-Batista R., Proteomic updates on sepsis, Rev Assoc Med Bras 2012; 58(3):376-382.
- 29.Veenstra T., Metabolomics: the final frontier?., Veestra Genome Medicine, 2012, 4:40.
- 30.Zou Q., Wen W., Zhang X., Presepsin as a novel sepsis biomarker., World J Emerg Med 2014, Vol 5, No 1.

26. Bölüm

Kadın Sağlığı Açısından Pelvik Tabanın Önemi ve Hemşirelik Yaklaşımı

Esra VERİM¹

¹Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniv. Sağlık Bil. Fak. Ebelik Böl.

GİRİŞ

Pelvik taban, karın ve pelvis organlarını destekleyen ve pelvisin tabanı kaplayan kas ve bağ dokudan oluşan bir yapıdır. Pelvik organlar kadınlarda mesane, bağırsaklar ve uterustur (1). Pelvik tabanın temel kasları: Levator ani ve koksigeus kaslarıdır (2). Pelvik taban kasları, pelvik organların desteklenmesinde, üriner ve fekal kontinansın sağlamasında, cinsel fonksiyonlarda, lumbopelvik stabiliteyi sağlamada, lenfatik ve venöz dolaşımın desteklenmesinde önemlidir (2).

Pelvik taban kaslarının fonksiyon bozukluğunda üriner/fekal inkontinans, pelvik organ prolapsusu, pelvik ağrı, cinsel sağlıkla ilgili problemler, bel ağrısı gibi çeşitli pelvik taban problemleri meydana gelebilmektedir (3). Bu problemlerin gelişmesine kadın cinsiyeti, yaşlanma, gebelik, doğum sayısı ve tipi, menopoz durumu, obezite varlığı, zorlayıcı egzersizler, ağırlık kaldırma, kronik öksürük, kabızlık, sigara kullanımı ve pelvik bölgeye ait geçirilmiş cerrahiler operasyonlar neden olabilmektedir (4). Pelvik taban problemleri yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. (5).

1. PELVİK TABANIN ANATOMİSİ

1.1. Pelvik Taban Anatomisi

Pelvik taban, inferior pelviste yer alan, kas ligament ve fasyadan oluşan, bütünlüğü dinamik ve koordine bir mekanizma ile sağlanan, çok katmanlı karmaşık bir yapıdır. Pelvik taban, pelvik organları destekler ve miksiyon, defekasyon ve seksüel fonksiyonlarda önemli rol oynar (1).

1.2. Pelvik Taban Kasları

Pelvik taban kasları (PTK) yüzeysel, orta ve derin tabaka olmak üzere 3 tabakaya ayrılmaktadır.

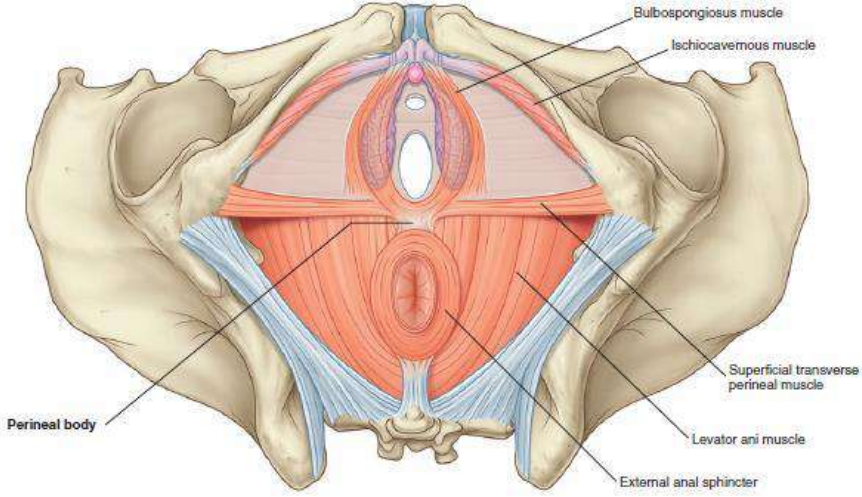
1) Yüzeysel tabaka

M. Bulbospongiosus: Perine cisminden başlar, klitorise yapışır. Vajinanın daralmasında ve klitoris ereksiyonunda rol oynar. Siniri N. Pudendus'tur (1).

M. İschioavernosus: Colles fasyası ile sarılı olup, klitorisin ereksiyonunda görevlidir. Siniri N. Pudendus'tur (1).

M. Transversus perinei superficialis: Her iki cinsten tuber ischiadicum'dan başlayan, iki uzun ve küçük kastır. Colles fasyası ile sarılı olan kas ortada perine cismine yapışarak tespit edilir. Siniri N. Pudendus'tur (1).

M. External anal sphincter: İstemli kontrolle çalışan bir kastır. Anal kanalın alt ucunun üç santimetrelilik kısmını çevreler. Anüsü kapatır ve anal kanalı öne çeker. Defekasyon sırasında gevşer. Siniri N. Rectalis inferior'dur (1).



Şekil 1.1. Yüzeyel pelvik taban kasları. Grays Anatomy (18)'den alınmıştır (7).

2) Orta tabaka

M. Sphincter urethra: Üretranın diyafragmatik bölümünün çevresinde bulunan kastır. Bu kas yüzeysel ve derin liflerden oluşur. Yüzeyel lifleri her iki tarafın ramus inferior ossis pubisinden gelerek üretra ile vajina arasında karşı taraftan gelen liflerle karışırlar. Derin lifler ise üretrayı kuşatırlar. Siniri N. Perinealis'tir (2).

M. Transversus perinei profundus: İnce, düz yassı ve transvers olarak perinenin ikinci katında yer alan tek bir kastır. Her iki lateral taraflarda ramus inferior ossis iskiilere tutunarak başlar ve vajinanın her iki yan kenarlarında, sentrum tendineuma karışarak sonlanır. Diafragma ürogenitalenin hemen hemen tamamını oluşturan bir kastır. Siniri N. Pudendus'tur (2).

M. Compressor urethra: Kadınlarda bulunan bu kas her iki iskiopubik ramiden origo alır ve2fibrilleri anterior olarak uzanarak kontralateral parçasıyla üretrada birleşir (2).

M. Urethrovaginal sphincter: Perineal cisimcikten başlayan fibrilleri vajina ve üretradan2geçerek kontralateral parçasıyla birleşir. Yalnızca kadınlarda bulunur (2).

3) Derin tabaka

M. Levator ani: Pelvik taban kaslarının çoğu için kullanılan en genel terimdir. Konveksliği aşağıya bakan kubbe biçiminde bir kastır. Önde pubis, arkada koksiks ve yanlarda pelvis yan duvarları arasında gerilerek pelvisin döşemesini oluşturur. Bu kas pelvik diyaframın en önemli kasıdır. Levator ani kası, abdominal kaslarla birlikte abdominal ve pelvik içeriği destekler, defekasyona yardımcı olur ve fekal kontinansı sağlar. Doğumda serviksin dilatasyonu

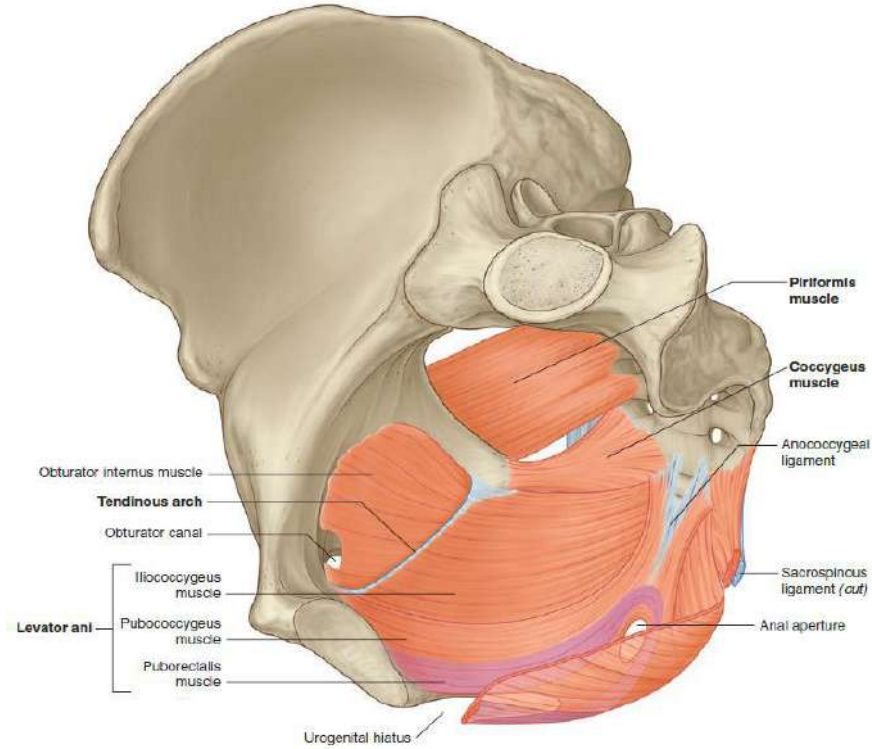
sırasında, fetüs başını destekler. Levator ani kası 2. ve 3. sakral sinirin ventral dallarından inerve olur. Üç parçaya ayrılır (6) :

a) M. Puborectalis: U şeklinde rektumun çevresinden geçerek anteriorda pubise yapışır (6).

b) M. Pubococcygeus: Pubis arka yüzünden başlar, koksikse doğru uzanır. İki taraflı pubococcygeus lifleri üretra, vajina ve anüsü sarar. Anüsün önünde perinenin santralinde santral tendonunda lifler birbirine karışır (6).

c) M. İliococcygeus: Yan duvarlardan başlayan liflerden oluşmuştur. İçe ve arkaya doğru yönelerek koksikse uzanır (6).

M. Coccygeus: Spina ischiadicae'den başlayıp sakrum alt yarısı ve koksiks yan kenarlarına tutunur. Üretral, rektal ve vajinal kanalları kapatma fonksiyonu vardır. Siniri: N. Pudendus'tur (6).



Şekil 2.2. Derin tabaka pelvik taban kasları. Grays Anatomy (18)'den alınmıştır (7).

2. PELVİK TABAN GÖREVLERİ

Pelvik taban kasları, üzerindeki pelvik ve abdominal organlara destek sağlamaktadır. Üretral, rektal ve vajinal sfinkter fonksiyonu ile üriner ve fekal kontinansın sağlanmasında önemlidir (3). Pelvik tabanın gevşetilmesi de miksiyon ve defekasyonun gerçekleşmesine katkı sağlamaktadır. Kadınlarda da pelvik taban kaslarının kuvvetli olması cinsel doyum, uyarılmaya ve orgazma katkıda sağlamaktadır (5).

Pelvik taban kasları, karın ve sırt kasları ile birlikte çalışarak omurganın desteklenmesini ve lumbopelvik stabilitenin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca, bu kaslar öksürme, hapşırma, zorlayıcı egzersizler ya da ağır cisimler kaldırma gibi aktiviteler sırasında oluşan intraabdominal basınç artışlarına karşı direnç de sağlamaktadır. Pelvik taban kaslarının venöz ve lenfatik bir pompa görevi de vardır. Ayrıca, kadınlarda pelvik taban kasları gebelik sırasında bebeğe destek sağlar ve doğum sürecine yardımcı olmaktadır (3).

3. PELVİK TABAN BOZUKLUĞUNDA GÖRÜLEN PROBLEMLER

Pelvik taban desteği, pelvik ve abdominal organları desteklemeye ve fonksiyonlarına yardımcı olmaya yarar. Pelvik tabanın hasar görmesi ve zayıflaması, fonksiyon ve morfolojik yapısının bozulması ile birlikte üriner inkontinans, aşırı aktif mesane, anal inkontinans, konstipasyon, pelvik organ prolapsusları, kronik pelvik ağrı, cinsel fonksiyon bozuklukları ve bel ağrısı gibi çeşitli problemler görülebilir (4).

4. PELVİK TABAN FONKSİYON BOZUKLUĞU RİSK FAKTÖRLERİ

Pelvik taban fonksiyon bozukluğu olasılığını artırabilecek birçok risk faktörü bulunmaktadır.

Yaş: Pelvik taban kasları artan yaşla beraber zayıflama eğilimindedir (8).

Cinsiyet: Pelvik taban fonksiyon bozukluğu kadınları erkeklerden daha fazla etkiler (9).

Gebelik ve Doğum: Gebelikte meydana gelen fiziksel ve hormonal yapının değişmesi pelvik tabanın zayıflamasına neden olabilmektedir. Doğum sayısı, enstrümantal doğum (forseps veya ventouse ile), epizyotomi varlığı, iri bebekler (4 kg'ın üzerinde doğum ağırlığı) ve doğum tipi (vajinal ya da sezeryan) çeşitli şekillerde pelvik taban kas ve sinir hasarını oluşturabilmektedir (10).

Obezite: Obez hastalarda, pelvik tabanın sürekli tramva altında olması, vasküleritenin olumsuz etkilenmesi gibi nedenlerle pelvik tabanın zayıflamasına neden olabilir (11).

Zorlayıcı aktiviteler: Halter kaldırma, basketbol, koşu, zıplama, ağırlık kaldırma gibi yüksek şiddette yapılan aktiviteler pelvik tabanın aşırı zorlanmasına ve zayıflamasına neden olabilir (12).

Kronik Konstipasyon: Konstipasyon ile ağırlı ve zorlayıcı ıkınma eylemi pelvik taban zayıflamasına, özellikle sıkışma hissinin baskılanması için pelvik tabanın sürekli bilinçsiz bir şekilde kasılmasında defekasyon hissinin baskılanarak konstipasyon oluşmasına neden olmaktadır (13,14)

Menopoz : Menopozun başlangıcı, pelvik taban kaslarının – tıpkı vücudunuzdaki diğer kaslar gibi zayıflamasına neden olur. Menopoz döneminde fazla kilo alımı pelvik taban kas fonksiyonunu zayıflatmaktadır. Menopozda görülen hormonal değişim (özellikle östrojen azalması) üretra etrafındaki destek dokusu kaybını ve intrinsik üretral kapatma mekanizmasının işlevselliğini azaltır (15).

Sigara Kullanımı: Sigaranın damarsal yapıları bozması ve östrojeni azaltması nedeni ile pelvik taban problemleri için bir risk faktörü olabilmektedir (16). Ayrıca sigara içilmesi kronik öksürük oluşturarak pelvik tabanı zayıflatmaktadır (15).

Kronik Öksürük: Herhangi bir sebepten dolayı devam eden kronik öksürük (örneğin, astım, bronşit...) karın içi basıncı artırarak pelvik taban üzerine tramva oluşur, böylece idrar kaçırma ve POP riskini artırabilmektedir (15).

Pelvik Cerrahi: Geçirilmiş cerrahi operasyonlar sonrası pelvik kasların güçsüzleşmesi, histerektomi gibi cerrahiler pelvik taban kaslarını zayıflatabilir (17).

Pelvis pozisyonu: İnsanın vücudunun dengede duruşu pelvik tabanına yansıyan farklı güçlerin yeterliliğini göstermektedir. Pelvik taban kasları, pelvisin pozisyonundan etkilenen kaslardır. İnsanın postürü kolumna vertebralis ve pelvis uyum mekanizmaları ile pelvik organların desteği ve intraabdominal basınç arasında belli bir denge kurulmuştur. Abdominal basınç, pubik kemiğe ve karın duvarına aktarılarak, lumbosakral eğim insana özgü bir karakter kazanmaktadır (18).

5.PELVİK TABANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Hikaye Alımı : Değerlendirme aşamalarından en önemli olanıdır. Her türlü pelvik taban problemi olan hastalar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bu bağlamda: hastanın fiziksel özellikleri, sosyo-demografik bilgi, kullanılan ilaçlar, tıbbi ve cerrahi geçmişi, obstetrik hikâye, menstruel durumu, daha önceki tedavi yaklaşımları ve hastanın birincil şikayetleri ve bu şikayetlere neden olabilecek faktörler kaydedilmelidir (19).

Fizik muayene: Pelvik taban disfonksiyonu olan tüm hastaların değerlendirilmesinde fizik muayene önem taşımaktadır. Fizik muayeneyi, nörolojik muayene, pelvik muayene ve pelvik kas gücünün değerlendirmesi oluşturmaktadır (20).

Pelvik Değerlendirme: Pelvik organ ve pelvik tabanın anatomisini objektif olarak değerlendirmek ve semptomları anatomik bulgularla ilişki kurmak pelvik değerlendirmesinin amacıdır. Anatomik yerleşimi, prolapsus varlığı, şiddeti veya derecesi, vajinal duvarın bağ dokusunun, pelvik taban desteğinin derecesi bütünlüğü değerlendirilir (21).

Prolapsus Değerlendirmesi: Pelvik organ prolapsus (POP) değerlendirilmesi, Amerikan Ürojinekoloji Topluluğu, Jinekolojik Cerrahlar Topluluğu ve Uluslararası Kontinans Topluluğu tarafından oluşturulan POP sınıflandırma sistemi (POP-SS) ve bu sistemin basitleştirilmiş hali (basitleştirilmiş POP-SS) kullanılarak yapılmaktadır (22, 33).

Nörolojik Değerlendirme: Bütün hastalara tarayıcı nörolojik bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme duyuşsal ve motor fonksiyon, mental durum, alt ekstremitte ve lumbosakral omurilik refleks değerlendirmelerini kapsar. Mental durum, oryantasyon, konuşma, bilinç, hafıza ve anlama seviyesini belirleyerek değerlendirilebilir (24).

Pelvik Taban Kas Fonksiyonunun Değerlendirilmesi: Pelvik taban kaslarının istemli kasılması ve gevşemesi, istemsiz kasılması ve gevşemesi değerlendirilmelidir. Bu kapsamda;

1. Palpasyon ve gözlem: Kegel (25), gözlem, doğru bir pelvik taban kas kontraksiyonunu vajinal, üretral ve anal açıklıklar etrafında sıkışma ve perineumda gözlemlenebilen iç kısma doğru bir hareket olarak tanımlanmıştır. Gözlem, klinik pratikte pelvik tabanın kontraksiyon ve relaksasyonu hakkında bir ilk izlenim kazanmak amacıyla kullanılabilir. Kegel (25) vajinal palpasyonu, pelvik taban kas kuvvetini değerlendirmek amacıyla değil, doğru bir kontraksiyonu gerçekleştirebilme kabiliyetini değerlendirmek için kullanılan bir yöntem olarak tanımlanmıştır (26).

2. Elektromiyografi: Elektromiyografi (EMG) kas lifleri tarafından açığa çıkarılan biyoelektriksel aktivitenin ekstrasellüler kayıdır. Pelvik taban EMG ölçümü ile kasın aktivasyon cevabı değerlendirilir (27).

3. Vajinal sıkıştırma basınç ölçümü: Pelvik taban kaslarının maksimum kuvvet ve enduransını ölçmede en sık kullanılan yöntem sıkıştırma basınç ölçümüdür. Bu ölçüm Modifiye Okford Skalası (26) ile sübjektif olarak ya da perineometre (28) ile objektif olarak değerlendirilebilir. Hastadan pelvik taban kaslarını sıkabildiği en yüksek düzeyde sıkması, kontraksiyonları tekrar edebildiği kadar etmesi (endurans) ya da (maksimum kuvvet) kontraksiyonu sürdürmesi (endurans) ile değerlendirilir (26).

4. Pelvik taban dinamometresi: Pelvik taban kas kontraksiyonu esnasında ortaya çıkan güçleri doğru bir biçimde ölçmek için geliştirilmiş cihazlardır (28).

5. Ultrason: Pelvik taban kaslarının fonksiyonel ve morfolojik değerlendirmesini sağlayan bir yöntemdir (29). Transperineal ya da translabial ultrason levator ani kas fonksiyonunun ve yapısının direkt değerlendirilmesine izin verirken, transabdominal ultrason levator aktiviteyi belirlemede kullanılmakla beraber oldukça indirekt bir uygulamadır (30).

6. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Pelvik taban kas hasarının görüntülenmesini, ayrıca normal anatomi hakkında bilgiler sağlamaktadır. Bu görüntüleme yaklaşımı ile pelvik taban kasları ve pelvik taban kaslarının yaralanmaları direkt görülebilmektedir (31).

7. Ağrı Değerlendirmesi: Lumbopelvik ve genital bölgeyi içeren ağrının varlığı sorgulanmalı, lokalizasyonu, şiddeti, ne kadar zamandır devam ettiği, arttıran ve azaltan faktörler kaydedilmelidir (32).

8.Cinsel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi: Cinsel disfonksiyon değerlendirmesinde obstetrik-jinekolojik, medikal, ürolojik ve cinsel hikâyenin yanında özellikle dispareni gibi birtakım ağrılı durumlarda pelvik muayene de sorgulanır. Cinsel problemin ne kadar zamandır sürdüğü, kişide oluşturduğu problem ve bu problemin cinsel partneri ne şekilde etkilediği değerlendirilmelidir (33).

4. SONUÇ

Kadınlar pelvik taban fonksiyon bozukluğunun tedavisi hakkında yeterli bilgi sahibi olmadıkları için tedavide kliniklere başvuru sayısı azalmakta ve bu problemlerin yaşlılığın, gebeliğin ya da menopozun doğal bir süreci olarak algılanabilmektedir. Hastaların pelvik taban problemleri tedavi edilmezse, bu problemler aktivitelerinin kısıtlanmasına, sosyal izolasyona, düşük özgüvene, psikolojik problemlere ve cinsel işlev bozukluklarını olumsuz etkileyebilir. Pelvik taban problemlerini önleme stratejileri, etkili tedavi ve yönetim öncülüğünde pelvik taban fonksiyon bozukluğunun bilincini artıracak eğitim planının oluşturulabilmesi ve hemşirelik yaklaşımının planlanmasını gerektirmektedir. Pelvik taban fonksiyonları, problemleri ve risk faktörleri, bu problemlerin tanı ve tedavi yöntemleri özellikle pelvik taban egzersizleri gibi pelvik taban sağlığı ile ilgili kişilerin bilgi seviyeleri ve farkındalıklarının belirlenmelidir. Hemşireler bu sorunu yaşayan kadınların tedavi ve bakımında diğer sağlık ekibi üyeleri ile birlikte profesyonel rolleri doğrultusunda yer almalıdırlar.

5. KAYNAKLAR

1. Demirtürk F, Akbayrak T. İnkontinanstaki Fizyoterapi ve Rehabilitasyon In: Karaduman A, Tunca Ö, editors. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. Ankara: Hipokrat Kıtapevi, Pelikan Kıtapevi, Nisan Kıtapevi; 2016: p.:487-503.
2. Klutke CG, Siegel CL. Functional female pelvic anatomy. Urologic Clinics of North America. 1995;22:487-498.
3. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Genişletilmiş 15. Baskı, Ankara: Akademisyen kitabevi, 2020: p.35-43.
4. Güngör M, Çetinkaya E. Pelvik taban yetmezliği, pelvik organ prolapsusu ve pelvik tabanı disfonksiyonları. Editör: Yalçın Ö. Temel Ürojinekoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kıtapevleri, 2009; s: 33-34.
5. Şirin A, Kavlak O. Kadın sağlığı. Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul: Nobel tıp kıtapevleri, 2016: p.46-55.
6. İstanbulluoğlu O. Pelvik Taban Anatomisi. Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics, 2009 ; 2(1):1-4.
7. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. Gray's Anatomy for Students. Fourth Ed., Canada: Elsevier Health Sciences; 2009.
8. Graber B, Kline-Graber G. Female orgasm: the role of pubococcygeus muscle. J Clin Psychiatry. 1979, 40:348-351.
9. Cutner A, Cardozo LD. The lower urinary tract in pregnancy and the puerperium. Intern Urogynecol J. 1992, 3(4):317-323.
10. Parente MPL, Natal RM, Mascarenhas T, Fernandes AA, Martins JAC. Deformation of the pelvic floor muscles during a vaginal delivery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008, 19(1):65-71.
11. Alman D, Lapitan M C, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). Int Urogynecol J. 2009, 12:35-94.
12. Kruger JA, Dietz HP, Murphy BA. Pelvic floor function in elite nulliparous athletes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007, 30(1):81-85.
13. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. Am J Gastroenterol. 2003, 98(8):1790-1796.
14. Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. Dig Dis Sci. 1989, 34(8):1153-1162.
15. Thom DH, Brown JS. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life; a review of the clinical and epidemiological literature. J Am Geriatric Soc. 1998, 46:1411-1417.

16. Swift S, Morris S, McKinnie V, Freeman R, Petri E, Scotti RJ, Dwyer P. Validation of a simplified technique for using the POPQ pelvic organ prolapse classification system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006, 17(6):615-620.
17. Karan A. Ürojenekolojide fizik tedavi ve rehabilitasyon, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2016:4-11.
18. Halski T, Ptazkowski K, Słupska L, Dymarek, Paprocka-Borowicz M. Relationship between lower limb position and pelvic floor muscle surface electromyography activity in menopausal women: A prospective observational study. *Clin Interv Aging.* 2017, 12:75–83.
19. Kaya S. Uriner Inkontinans Semptomu Olan Kadınlarda Mesane Eğitimi ile Birlikte Pelvik Taban Kas Eğitiminin Etkinliğinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Doktora tezi Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013
20. Kutlu DU. Üriner Inkontinans Ve Pelvik Organ Prolapsusu Anamnez Ve Fizik Muayene. 3 baskı. Hadımköy, Türk Üroloji Derneği., 2015:63-68.
21. Shull BL. Clinical evaluation of women with pelvic support defects. *Clin Obstet Gynaecol.* 1993, 36(4):939-951.
22. Bump RC, Mattiasson A, Bo K. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175(1):10-17.
23. Güner H. Ürojenekoloji ve Pelvik Rekonstrüktif Cerrahi. 2. Baskı. Ankara, Günes Tıp Kitabevleri., 2008:75-79.
24. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1971:313-315
25. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the function restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 1948, 56(2):238-248.
26. Adams CFJ. Genitourinary system. In Saunders Manuel of Physical Therapy Practice, 1 ed. Philadelphia, Saunders., 1995:220-243.
27. Vodusek DB. The role of electrophysiology in the evaluation of incontinence and prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002, 14(5):509-514.
28. Dumoulin C, Gravel D, Bourbonnais D, Lemieux MC, Morin M. Reliability of dynamometric measurements 11 of the pelvic floor musculature. *Neurourology and Urodynamics.* 2004, 23(2):134-142.
29. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part I: two-dimensional aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 23(1):80-92.

30. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part II: three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 23(6):615-625.
31. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2003, 101(1):46-53.
32. Haslam J, Laycock J. Therapeutic Management of Incontinence and pelvic Pain, Pelvic Organ Disorders. 2 ed. London, Springer, 2008:241-248.
33. Ramon Musibay E, Borges Sandrino RS. Quality of life questionnaires for women with pelvic floor dysfunction. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecologia.* 2016, 42(3):372-385.

27. Bölüm

Öksüz Kuzularda Yakma (Adaptasyon) Yöntemleri Fatih YILDIRIM¹

¹ Doç. Dr. , Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

1. Öksüz Kuzularda Yakma (Adaptasyon) Yöntemleri

1.1. Giriş

Koyunlarda doğum olayı kuzulama olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1). Yeni doğan kuzular uygun olmayan şartlarda veya ortamlarda kolayca ölebilmektedir. Yeni doğan kuzular ne kadar çabuk analarını emmeye başlar ve vücutları kurursa o kadar yaşamaları kolaylaşmaktadır (Akçapınar, 2000).



Şekil 1. Ana ve kuzusu

Koyun yetiştiriciliği yapan bir işletmede koyun başına doğan kuzu sayısı ekonomik açıdan oldukça önemli olduğundan dolayı, doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrası gebe koyunların ve kuzuların bakımı için çok çaba gösterilerek, gereksiz kayıplar önlenmelidir. En yüksek kuzu ölüm oranı özellikle ilk haftalar başta olmak üzere doğumdan süttan kesime kadarki zaman diliminde görülmektedir. İncelenen araştırmalar, kuzuların yaklaşık %20' sinin süttan kesimden önce öldüğünü ve bu kayıpların %80' inin yaşamın ilk 10 gününde yaşandığını göstermektedir (Koyuncu ve Duymaz, 2017). Diğer bazı araştırmacılar ise, koyun işletmelerinde toplam kuzu kayıplarının yaklaşık %40'ının ileri gebelik döneminde abort veya erken doğumlardan; %30'unun bakım ve besleme yetersizliğinden, geriye kalan %30'unun da hastalık ve diğer sebeplerden dolayı meydana geldiği bildirmiştir (Atasoy, 2016).

Genellikle doğum yapmış hayvanlar ilk günlerde yem yerken veya otlarken yavrularından çok fazla uzaklaşmazlar. Ancak bazen koyunların davranışlarında, yavruyu reddetme ve emzirmeme gibi analık isteğinin kaybolması şeklinde anormal davranışlar gözlenmektedir. Bu istemediğimiz bir durumdur. Bazen ise

tamamen kendiliğinden olarak, bir koyun öksüz bir kuzu veya oğlağı hiçbir çaba harcanmadan besler ve kendi yavrusuymuş gibi onları sahiplenir. Ama genel olarak birçok anne olan koyun-keçi, yabancı olan bir yavruyu kabul etmez veya emzirmek istemez (Ermetin, 2022).

Koyun yetiştiriciliğinde, gebelikten doğuma kadar ki dönemde koyunların beslenmesi değerlendirildiğinde, kuzuların sağlığı ve yaşama gücü açısından bu dönemin oldukça önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir (Kleemann ve ark., 1993; Brien ve ark., 2014; Hinch ve Brien 2014; Rooke ve ark., 2015). Buradaki beslenme direkt olarak süt miktarını, ana-yavru bağının kurulmasını, doğum ağırlığını, doğum sonrası kuzu büyümesini ve koyun ölümlerini etkilemektedir (Koyuncu ve Duymaz, 2017). Ayrıca yetersiz beslemenin koyunlarda analık davranışı üzerine yaptığı etki, yavrularda yaşama gücünü de etkileyebilmektedir (Dwyer ve ark., 2010).

Yetiştiricilikte yeni doğan kuzuların ölüm oranları incelendiğinde, açlık kaynaklı ölümlerin yaklaşık olarak %10'lara ulaştığı gözlenmektedir. Belirtilen bu yavru kayıp oranı işletme bazında düşünüldüğünde azımsanmayacak kadar yüksektir. Oluşan yavru kayıplarının nedenlerine bakıldığında; anası tarafından kabul edilmeyenler, çoklu doğumlarda ana sütünün yeterli olmaması, ananın meme fonksiyonlarındaki problemler, öksüz olanlar ve zayıf doğanlar olarak sıralanabilir (Anonim, 2014).

Koyun yetiştiriciliğinde, kuzular çeşitli şekillerde yetimde kalabilirler. Yetim kalma sebeplerine baktığımızda; anne ölebilir, kuzular anne tarafından terk edilebilir veya sağlık sorunları veya yetersiz süt temini nedeniyle anneden alınabilirler. Biz devreye girip bir annenin normalde sağladığı sütü ve sıcaklığı sağlayabilsek dahi, bir anne daha iyi bir iş yapabilir ve bize önemli ölçüde zaman ve maliyet tasarrufu sağlayabilir (Anonim, 2022a).

Koyun yetiştiriciliğinde kuzu yakma veya kuzuların adaptasyonu, yetim kalan kuzular için koruyucu annelerin bulunması sürecidir. Yetim kuzuların koyunlara alıştırılması için çeşitli yöntemler vardır. Bu süreçte koyun davranışını anlamak oldukça önemlidir. Neredeyse tüm koyunlar kendilerine ait olmayan kuzuları (yabancı kuzular) reddetmektedir. Koyun yetiştiriciliğinde koyunların kendilerine ait olan kuzularını görme, ses ve koku ile tanıdığı bilinmektedir. Kendilerine ait en nihai ayırım ise yabancı kuzulardan gelen koku farklılıklarına dayanmaktadır (Anonim, 2022a).

Bu bölümde ifadelerin daha net anlaşılması için, kuzu yakmada kuzuyu verdiğimiz koyuna, **koruyucu koyun**; kuzuyu esas doğan koyuna, **anne koyun**; koruyucu anneye verdiğimiz kuzuya, **yabancı kuzu** diyerek konuyu daha rahat anlatabiliriz. Bir koruyucu koyun seçimi oldukça önemlidir. Bu seçimde eğer

istenilen seviyeler sağlanmazsa, yabancı kuzu adaptasyonu sağlanamamaktadır (Anonim, 2022b).

İyi bir koruyucu koyunda aşağıda belirtilen özelliklerin olması istenir;

1. Vücut kondisyon skorunu ortalamanın üzerinde olmalıdır. Çünkü zayıf yani kondisyonu düşük bir koyun, iki kuzuya yetecek kadar süt üretmekte sorun yaşayacaktır.

2. Doğası gereği sakin olan bir koyun seçilmelidir. Gergin, sinirli veya çılgın bir koyuna yakma işleminin yapılması yabancı kuzunun alışmasını zorlaştırabilir.

3. İyi seviyede bir süt miktarına sahip olmalıdır.

4. Emzirmeye uygun meme yapısına sahip olmalıdır. Meme uçları çok büyük veya küçük olmamalı ve vücuttan konumu ve açısı kuzunun onları bulmasını kolaylaştıracak şekilde olmalıdır (Anonim, 2022b).

Muhtemel bir koruyucu koyun bir kuzu doğurduğunda, çoban koyunun başka bir kuzu doğurup doğurmayacağından emin olmak için koyunu kontrol etmelidir. Eğer başka bir kuzu yoksa, yakma işlemi için yabancı kuzu hazırlanmalıdır. Mümkünse, yabancı kuzunun boyutu koruyucu koyunun kendi kuzusunun boyutu ile yakın olmalıdır. Kuzulardan biri diğerinden çok daha büyükse veya gelişmişse, bu koruyucu koyundan tüketecekleri sütün, kuzular arasındaki dağılımında sorunlara yol açabilmektedir. Ayrıca, yakma sırasında genel olarak kuzuların renkleri bir sorun oluşturmadığı bildirilmiştir. Örneğin; siyah bir kuzu, beyaz bir kuzuya sahip koruyucu anneye verilebilir (Anonim, 2022b).

Koruyucu koyun her iki kuzuyu da yalamaya ve annelik sesleri çıkarmaya başlarsa, bu olumlu bir durumdur. Kuzuları ne kadar uzun süre yalar ve onlar ile konuşursa, yabancıyı kabul etme şansı o kadar artmaktadır. Bu konuda yetiştirici yakma işlemi için acele etmemeli, koruyucu koyun ve yabancı kuzuya biraz zaman tanımalıdır (Anonim, 2022b).

1.2. Yakma (Adaptasyon) Yöntemleri

Yakma yöntemleri yapılırken yani kuzunun başka bir dişiye adaptasyonunun veya yakılmasının süreci, bazen çok fazla zaman alabilmekte ve bu durum da emek-sabır gerektirmektedir (Anonim, 2014).



Şekil 2. Koyun ve kuzuları

Koyunculukta yakma işlemi, koyunlar doğurduğunda başlamaktadır. Yetiştirici tarafından hızlı bir şekilde, sürüde ne kadar kuzunun doğduğu, emzirecek koyunların ne kadar sütlerinin olduğu ve sağlık durumları değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeye göre, hangi kuzulara yakma yapılacak, hangilerine yapılmayacak karar verilmelidir. Ardından yabancı kalan yani öksüz kuzuların veya başka anaya verilmesi gereken kuzuların yakma süreçleri gecikmeden başlatılmalıdır (Anonim, 2022d).

Koyunlara kuzuları yakma yöntemleri incelendiğinde, yetiştiricilerin birçok farklı yönteme başvurduğu gözlenmiştir. Bu yöntemler;

- Yavru zarlari ile yakma
- Islak yakma
- Deri ile yakma
- Vajinal stimölasyon ile yakma
- Kısıtlama ile yakma
- Yünlü bir yelek kullanılarak yakma
- İlaçlar ile yakma
- Süt ile yakma
- Koruyucu koyunun koku almasını kısıtlayarak yakma
- Yetiştiricilerin diğeri uygulamaları olarak sınıflandırılabilir.

1.2.1. Yavru Zarları ile Yakma

Yavru zarları ile yakma, doğum sırasında yabancı kuzuların amniyotik ve plasental zarlarla ovulmasını içerir. Doğumdan hemen sonra yapılmalıdır ve buradaki başarı yavru zarlarının uygun bir şekilde yabancı kuzuya sürülmesine bağlıdır (Anonim, 2022a).

Bir koyun kuzularını önce kokudan tanımaktadır. Bu nedenle yabancı kuzuya, koruyucu koyunun doğum sıvıları bulaştırılır, özellikle yabancı kuzunun alt tarafının ve kasık bölgesinin bu sıvılar ile yeterince bulaştığından emin olunmalıdır (Anonim, 2022b).

Yakma işleminin çok önemli bir durumu da yabancı kuzuların kaçmasının engellenmesidir. Bu nedenle yabancı kuzuların bacakları, kendi başına kalkıp yürümemesi için birbirine bağlanmalıdır. (Bazen 4, bazen 3 ayak bağlanır) Ayaklarının bağlı olduğu süre, alışma durumuna göre değişmekle birlikte yaklaşık yarım saat sürmektedir. Bunu yapmadaki amaç kuzunun kaçmasını engelleyerek koruyucu koyunun ona ulaşmasını sağlamaktır. Eğer yabancı kuzu hemen kaçarsa koruyucu koyun, kuzuyu koklayamaz veya onunla iletişime geçemez. Bu kaçma hareketinin gerçekleşmesi durumunda, koruyucu anneye yabancı kuzunun ona ait olduğuna inandırmak zorlaşmaktadır. (Anonim, 2014) (Anonim, 2022b)

1.2.2. Islak Yakma

Islak yakma, koyunun kuzuyu kabul etmesi için yani kısmen kandırmak için yabancı kuzunun kendi kokusundan kurtulması sağlanan bir yöntemdir. Burada yabancı kuzu tuzlu su gibi su bazlı bir solüsyona daldırılır ve kuzunun kendi kokusu giderilir. Böylece annenin kuzunun yabancı bir anneden olduğunun anlaşılması önlenmeye çalışılır (Anonim, 2022a).

1.2.3. Deri ile Yakma

Deri yakma yöntemi, kuzuya özgü koku transferi ilkesine dayanmaktadır. Bu yakma işlemi, koruyucu koyunun kuzularının öldüğü durumlarda gerçekleştirilebilmektedir. Ancak bu ölü kuzunun ayrışmamış yani parçalanmamış olması gerekir. Bu teknikte koruyucu annenin ölü kuzusunun postu vücudundan çıkarılır ve yabancı kuzuya bu post giydirilerek deri yakma işlemi gerçekleştirilir. Ölü kuzudan çıkarılan post bazen bekleyince sertleşir ve yabancı kuzu tarafından giyilirken böcekleri çekebileceğinden, bu yöntem her zaman başarılı olmayabilir. Ayrıca, kuzu tamamen kabul edilmeden önce koruyucu koyununun birkaç gün alıkonulması gerektiğinden, bu yöntem çok zaman gerektiren bir tekniktir (Anonim, 2014) (Anonim, 2022a).

1.2.4. Vajinal Stimülasyon ile Yakma

Vajinal stimülasyon, doğum sürecini taklit etmek için eli koyun vajinasına nazıkçe sokmayı içerir. Doğumdan hemen sonra yapılmalıdır. Bu yakma yöntemi, diğer yöntemlerle birlikte de kullanılabilir (Anonim, 2022a).

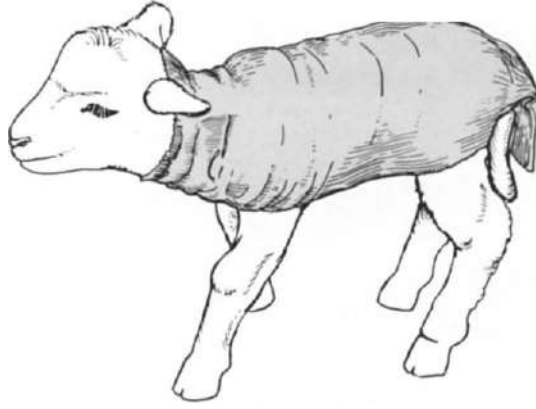
Bu yakma yöntemi yeni doğum yapan koruyucu koyunlarda uygulanan bir tekniktir. Doğum yaptıktan hemen sonra elimiz koruyucu koyunun doğum kanalına yumruk yapılarak sokulur. Başka bir kuzu daha doğuracağını düşündüğü için koruyucu koyun gerilmeye başlar ve işte bu düşünce durumu, tamda bizim olmasını istediğimiz şeydir. Yaklaşık 2-3 dakika elimizin zorlamasına izin verilir ve daha sonra elimiz çıkarılır. Yabancı kuzu getirilir ve koruyucu annenin kendi kuzusunun altına koyulur. Her iki kuzuyu da canlarını yakmadan mümkün olduğunca birbirine sürterek koruyucu koyunun yabancı kuzuyu kokudan ayırt etmesi engellenmeye çalışılır. Mümkünse her iki kuzuya da koruyucu anadan gelen doğum sıvısı daha fazla bulayarak yakma işlemine yardımcı olunur (Anonim, 2022b).

1.2.5. Kısıtlama ile Yakma

Kısıtlama teşviki ile yapılan yakma yöntemi yaklaşık %70 oranında başarılı olan ancak ahırda çok fazla zaman ve yer gerektiren bir tekniktir. Kısıtlama teşvikini kullanarak başarılı bir şekilde yakma yapmak ortalama dört günlük bir süreç sürmektedir (Anonim, 2022a).

1.2.6. Yünlü Bir Yelek Kullanılarak Yakma

Yünlü bir yelek kullanılarak yapılan bu yakma yönteminde de temel amaç koku transferini kuzular arasında sağlamaktır. Burada kullanılan yelekler kokuyu tutabilen yünlü ortopedik yeleklerdir. Yeleklerin önce hem koruyucu annenin kuzusuna hem de yabancı kuzuya sıra ile giydirilerek koku transferinin yapıldığı bu teknikte koruyucu annenin kuzusunun kokusunun yabancı kuzuya geçmesi hedeflenmektedir (Anonim, 2022a), (Price ve ark., 1986).



Şekil 3. Yünlü yelek (Price ve ark., 1986)

1.2.7. İlaçlar ile Yakma

Bu yakma tekniği, firmaların ürettiği dökme ilaçların (genelde toz) yabancı hayvanın sırtına dökülmesi ile uygulanmaktadır. Buzağı veya kuzu kokusunu inekler ve koyunlar için oldukça çekici olan daha yoğun bir koku ile maskeleyerek çalışan bir yakma yöntemidir. Doğal veya koruyucu anneler tarafından buzağı ve kuzu evlat edinilmesini sağlamanın basit ve etkili yolu olarak görülmektedir. Ürün %95 oranında doğal hayvansal protein ürünlerinden yapılmıştır. Hem sığır hem de koyun üzerinde sahada test edilmiştir. İncelenen sonuçlarda, inek-buzağı ve koyun-kuzu yakmada etkili olduğu firmalarca bildirilmiştir. Piyasadaki ilaçların uygulama şeklinde; başta iki kulak arasındaki hizadan başlayarak arka sırt çizgisinden devam edip kuyruk sokumunda sonlanan yere ilacın serpilmesi ile yapıldığı gözlenmiştir (Anonim, 2022c).

1.2.8. Süt ile Yakma

Süt ile kuzu yakma yönteminde, koruyucu koyunun sütü kendi burnuna ve yabancı yavrunun başına ve vücuduna doğru sağılarak koyunun kokusunun sinmesi sağlanmaktadır. Bu sayede koruyucu koyunlar kuzudan aldıkları kendi kokuları ile onu kendi yavrusu olarak görmekte ve yabancı kuzuyu kabullenmektedir (Anonim, 2014) (Ermetin, 2022).

1.2.9. Koruyucu Koyunun Koku Almasını Kısıtlayarak Yakma

Başka bir uygulamada ise koruyucu anne koyunun burnuna vazelin veya zift sürerek, koku alma duyusunun ortadan kalkması ile yakma işleminin yapıldığı gözlenmiştir. Böylece koyun yabancı kuzunun kokusunu ayırt etmede

zorlanmaktadır. Bu tekniğin etkisini arttırmak için diğer tekniklerle birlikte uygulanabilir (Anonim, 2014).

1.2.10. Yetiştiricilerin Diğer Uygulamaları

Yetiştiriciler, kuzuları koyunlara yakmada bazen kendi geliştirdikleri farklı teknikleri kullanmaktadır. Bu uygulamalar arasında koruyucu ananın başını bir yere bağlama-sıkıştırma veya koruyucu anaya uygulanan farklı kısıtlama yöntemleri ile kuzuyu anaya yakma işlemlerinin yapıldığı gözlenmiştir. Hatta bazen hayvan refahı açısından hoş olmayan ancak yabancı kuzuların sağlığı için tercih edilen, bazı uygulamalarında yetiştiriciler tarafından mecburen yapıldığı tespit edilmiştir.

1.3. Sonuç

Yeni bir anaya kuzuları yakma veya adaptasyonlarını sağlama, yabancı kuzuların suni beslenme ihtiyacını azaltan veya ortadan kaldıran harika bir yoldur. Kuzuların biberon veya kova gibi beslenme ekipmanları ile suni olarak yetiştirilmesi, bu süreçte özellikle süt ikame yemi verilmesi, verilen sütün özelliği ve yönetim süresi açısından oldukça pahalı ve arzu edilmeyen bir yetiştirme tekniğidir.

Yetiştiricilerin büyük koyun sürülerinde çok miktarda kuzuları varsa, suni yetiştirmede bir miktar verimlilik sağlanabilir. Ancak suni yetiştirme için yetiştiricilerin mevcut eğitim bilgisi ve doğum sonrası ilk günlerdeki ana-kuzu bakım tecrübeleri, yakma veya adaptasyon için gerekenden daha azdır. Bu nedenle, mümkün olduğu kadar kuzuların yeni bir anaya yakma veya adaptasyon işlemini yapmak daha faydalıdır. Bu işlemlerinin yapılamadığı durumlarda yani mecbur kalınması durumunda suni yetiştirme yöntemlerine başvurmak daha mantıklı olacaktır.

Beslenme açısından, kuzu doğuracak analar dengeli ve iyi bir beslenme programına tabi tutulmalıdır. Bu sayede anaların bol kolostrum üretimi sağlanmış ve yabancı kuzuların koruyucu anayı yakma fırsatları artmış olacaktır. Aksi takdirde sürüdeki koruyucu analarda süt miktarı az olacak ve kuzuların yakma işlemi için gerekli ana sayısı düşecektir. Bu durum, yetiştiricilerin kuzu yakma tercihlerini zora sokacak ve kuzu yetiştiriciliği açısından olumsuz sonuçlar ile karşılaşmalarına neden olacaktır.

Sonuç olarak; kuzuların beslenme ihtiyacı varsa ve işletme şartları da buna uygunsa, her kuzuya uygun olan kuzu yakma yönteminin yetiştiriciler tarafından belirlenerek yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akçapınar H (2000). Koyun yetiştiriciliği. (2. Baskı). İsmat Matbaacılık Ltd. Şti, 106, Ankara, Türkiye.
2. Anonim (2014). Öksüz Kuzuların Adaptasyonu (Yakma) ve Büyütülmesi. Koyun Keçi Genetik Islah Çalıştayı. Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Kayseri, Türkiye. <https://veteriner.erciyes.edu.tr/Uploads/files/Koyun%20yetis%CC%A7tiricilig%CC%86i%20&teknik%20bilgiler.pdf>
3. Anonim (2022a). How to get ewes to adopt orphan lambs. <https://extension.oregonstate.edu/animals-livestock/sheep-goats/how-get-ewes-adopt-orphan-lambs>
4. Anonim (2022b). Grafting: A Lamb Saving Management Tool. <http://livestocktrail.illinois.edu/sheepnet/paperDisplay.cfm?ContentID=9831>
5. Anonim (2022c). Orphan-No-More Calf Claimer Powder. <https://www.pbsanimalhealth.com/products/orphan-no-more-calf-claimer-powder>
6. Anonim (2022d). Ehrhardt R. Grafting lambs: an opportunity to increase flock productivity. Small Ruminant Specialist, Michigan State University. <https://www.canr.msu.edu/news/grafting-lambs-an-opportunity-to-increase-flock-productivity>
7. Atasoy F (2016). Koyunlarda dölverimi ve kuzu ölümleri. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 1(1), 15-21.
8. Brien FD, Cloete SWP, Fogarty NM, Greeff JC, Hebart ML, Hiendleder S, Hocking Edwards JE, Kelly JM, Kind KL, Kleeman DO, Plush KL, Miller DR (2014). A review of genetic and epigenetic factors affecting lamb survival. Animal Production Science 54, 667–693.
9. Dwyer CM, McIlvaney KM, Coombs TM, Rooke JA, Ashworth CJ (2010). Undernutrition in early to mid pregnancy causes deficits in the expression of maternal behaviour in sheep that may affect lamb survival. In ‘Proceedings of the 44th International Society for Applied Ethology (ISAE): coping in large groups’. (Ed. L Lidfors, H Blokhuis, L Keeling) p. 45. (Wageningen Academic Publishers: Wageningen, The Netherlands).
10. Ermetin O (2022). Kuzu ve Oğlak Kayıplarının Önlenmesinde Koyun Keçi Sağlığı ve Yetiştiriciliği. Kuzu-Oğlak Bakım-Besleme ve Yönetimi. Akademisyen Kitap Evi, Ankara, Türkiye. ISBN-13 (15) 978-625-8037-50-0.
11. Hinch GN, Brien F (2014). Lamb survival in Australian flocks: a review. Animal Production Science 54, 656–666.
12. Kleemann DO, Walker SK, Walkley JRW, Ponzoni RW, Smith DH, Grimson RJ, Seamark RF (1993). Effect of nutrition during pregnancy on birth weight

- and lamb survival in FecB Booroola · South Australian Merino ewes. *Animal Reproduction Science* 31, 213–224.
13. Koyuncu M, Duymaz Y (2017). Kuzularda yaşama gücünün iyileştirilmesi. *Hayvansal üretim*, 58(1), 46-56.
 14. Price E, Martin N, Dunn G, Dally M, Bell F, Sublette M (1986). Fostering lambs by odor transfer. *California Agriculture*, 40(9), 4-5.
 15. Rooke JA, Arnott G, Dwyer CM, Rutherford KMD (2015). The importance of the gestation period for welfare of lambs: maternal stressors and lamb vigour and wellbeing. *The Journal of Agricultural Science* 153, 497–519.

28. Bölüm

Endikasyondan Simantasyona: Endokronlar

Fatma PERTEK HATİPOĞLU¹
Merve UTAR²

1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti

2 Serbest Protetik Diş Tedavisi Uzmanı

Kök kanal tedavisi uygulanan dişlerde koronal restorasyon her dönem güncelliğini koruyan bir konudur. Koronal restorasyonlar, kök kanal tedavisinin başarısını direk etkiler ve olmazsa olmaz bir aşamasını oluşturur. Kök kanal tedavi endikasyonu genellikle derin çürüklerden kaynaklı dişlerin enfekte olması nedeniyledir. Bu durumda elde kalan sağlam diş dokusunu korumak daha da önemli hale gelir. Sağlam diş dokusunun miktarı arttıkça uygulanacak koronal restorasyonun stabilizasyonu artar, ayrıca yüzey adezyon miktarı arttığı için restorasyonun desimante olma ihtimali ve mikrosızıntı riski düşer.

Diş hekimliğindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte aşırı kron harabiyeti olan dişlerde kanal içi post uygulamaları tek seçenek olmaktan çıkmıştır. Eksik dokuyla birlikte kasp veya kaspları içeren onley ve overley restorasyonlarının kullanımı artmakta ve restorasyonlar sürekli geliştirilmeye devam etmektedir. Seramikler, kompozitler, dentin adezivlerin ve rezin simanların geliştirilmesiyle endokronlar piyasaya sürülmüş ve giderek klinik uygulama sıklıkları artmıştır.

Kanal içi post, core ve kronu tek bileşende birleştiren endokron restorasyonlar (1), pulpa odası kaviteye dahil edilerek gerektiğinde kökten destek alır ve restorasyonun mekanik retansiyon ihtiyacı karşılanır (2). Pissis (3) 1995 yılında endokronları tanıtan ilk çalışmasını literatüre sunmuştur. Bindl, et al. (4) 1999 yılında endokronların 2 yıllık takibini içeren çalışma sonucunda endokron restorasyonların, postkora sahip restorasyonlara göre iyi bir alternatif olan tek parça seramik restorasyonlar olduğunu belirtmiştir.

Endokronların post-kron restorasyona göre avantajları (5-9);

- Tedavi basittir,
- Uygulanması kolaydır,
- Hasta ve hekim zamandan tasarruf sağlar,
- Sağlam dokuyu korur,
- Tedavi seans sayısı azdır,
- Düşük maliyetlidir,
- Estetiktir,
- Periodontal dokular için sağlıklıdır,
- Pulpa odasında kor kısmı bulunduğu için pulpa odasından ve ayrıca kavite marjiniinden destek alır, kök kanalına post yuvası gerekmez,
- Kök perforasyonu ve kök kırığı riski çok azdır,
- Kırılma dayanımları yüksektir,
- Allerjik ve toksik değildir.

Endokronların endikasyonları (4, 10-12);

- Diş dokusu kayıplarının fazla olduğu tüm dişlere uygulanabilmekle beraber en çok molar dişlerde uygulanır,
- Yeterli ferruleye izin vermeyen dişlerde,
- Klinik olarak kron boyu yetersiz dişlerde,
- İnteroklüzal mesafenin yetersiz olduğu vakalarda.
- Kısa kanallı dişlerde veya apikal rezeksiyon uygulanıp kök boyu kısalmış post uygulanamayacak dişlerde,
- Köklerin eğriliğinden dolayı post uygulanamayacak dişlerde,
- Kalsifiye veya dar kanallı olduğu için post uygulanması mümkün olmayan dişlerde,
- C kanal, taurodontizm, dens in vajinatus gibi kök kanal malformasyonlarının olduğu, post uygulanamayacak dişlerde,

Endokronların kontrendikasyonları

- Diş yapısından kaynaklı yeterli adezyonun sağlanamayacağı vakalarda,
- Pulpa odası derinliği 2 mm'den kısa olan vakalarda,
- Servikal kenar genişliği 2 mm'den az olan dişlerde.

Endokron restorasyonların sınıflandırılması

Preparasyon sonrası kalan diş dokusuna göre endokron restorasyonlar üçe ayrılarak sınıflandırılır (13);

- ❖ Sınıf 1: Preparasyon sonrası en az iki sağlam duvar vardır,
- ❖ Sınıf 2: Preparasyon sonrası maksimum bir duvarın yüksekliği orijinal yüksekliğinin yarısından daha fazladır,
- ❖ Sınıf 3: Preparasyon sonrası tüm duvarların yüksekliği orijinal yüksekliğinin yarısından daha azdır.

Endokron Preparasyonu

Endokron restorasyonlar, yeterli preparasyon yüzeyi olduğu sürece makroretantif preparasyona ihtiyaç duymazlar. Adeziv simantasyon ile mikroretansiyon ihtiyacını, pulpa odasındaki kor kısmı ile makroretansiyon ihtiyaçlarını karşılarlar (14).

Endokron preparasyonda dikkat edilecek hususlar (4, 15-18);

- Restorasyon yapımına başlamadan önce dişte bulunan eski dolgu, siman, gutta artığı vs kaldırılmalı,
- Pulpa odasının tabanı dümdüz olmalı,
- 2-3 mm oklüzal redüksiyon yapılmalı,

- Restorasyonun gerekli desteği için kavite derinliği 2-4 mm arasında olmalı,
- Diş yapısının izin verdiği ölçüde supragingival mine marjinleri içermeli,
- İç geçişlerin pürüzsüzlüğüne emin olunmalı ,
- Koronal pulpa odası ve endodontik giriş kavitesi aynı devamlılıkta olmalı,
- Pulpa odasının iç duvar açıları 5-8° olmalıdır,
- Koronal duvarlar 6° açı ile okluzale doğru açılacak şekilde olmalı,
- Endokronların okluzal kalınlığı 3- 7 mm arasında olmalı,
- Preparasyon sonrası geriye kalan koronal diş duvarlarının boyutu yeterli desteği sağlayabilmek için minimum 2 mm olmalıdır.

Endokron Restorasyonu Yapımında Kullanılan Materyaller

Bir hastalığın tedavi endikasyonunu belirlemek, tedavinin en önemli aşamasıdır. Endodontik olarak tedavi edilen dişlerin koronal restorasyonu, yüksek biyomekanik başarısızlık riski nedeniyle restoratif diş hekimliğinde önemli bir konu olmuştur. Koronal restorasyonlarda fonksiyonel özelliğin yanında estetik ihtiyacının karşılanması, tedavinin uzun ömürlü olması ve ekonomik olması gibi birçok faktöre dikkat edilir. Bu ihtiyaçların tamamının bir materyalde olması tercih edilse de her zaman mümkün olmayabilir, böyle durumlarda ihtiyaca en çok cevap veren materyaller tercih edilir.

Endokronlar, kompozitler ve güçlendirilmiş cam seramik CAD/CAM bloklar kullanılarak istenilen estetik ve mekanik özellikleri bir araya getirmektedir. Ancak endokron yapımında kullanılacak en ideal materyal konusunda literatürde net bir görüş sağlanabilmiş değildir. Endokron yapımında; kompozit, dental seramik, poli-eter-eter-keton (PEEK) ve % 20 seramik dolduruculu modifiye PEEK (BioHPP) materyalleri kullanılabilir.

Kompozitler

Kompozit rezinler estetik açıdan tatmin edici sonuçlar verir ayrıca kullanım kolaylığının yanında yeterli mekanik özellik gösterir (19). Elastik modülleri dentine benzer olduğundan endokron üretmek için kompozit rezinleri kullanmak avantajlıdır (20). En önemli dezavantajları ise zamanla artan mikrosızıntının oluşmasıdır (10). Mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi için kompozitler indirekt uygulanmıştır, bu yöntemle polimerizasyon büzülmesi ve artık monomer miktarı azalarak mekanik özellikler iyileştirilmiştir. Son yıllarda kompozitler, fiber ile güçlendirilerek yeni sistemler geliştirilmiş ve oluşturulan bu sistemler sayesinde kompozitin mekanik, fiziksel ve estetik özellikleri daha da iyileştirilerek seramik materyallere alternatif olmuştur (21).

Dental Seramikler

Seramik, metal olmayan materyallerin (silikatlar, camlar, metal oksitler, nitritler) yüksek sıcaklıkta pişirilmesiyle elde edilen ürünü ifade eder. Birbiri içinde çözünmeyen elementlerin düşük ısıda eritilerek şekillendiği seramik materyal ise porseleni ifade eder. Dental porselenler, yüksek sıcaklıkta işlenen kuartz, feldspar ve kaolin karışımından oluşan seramiklerdir (22).

Güçlendirilmiş seramikler ile yapılan endokron restorasyonlarda, ideal marjinal adaptasyon ile birlikte yüksek aşınma direnci ve estetik özellikler sağlandığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (2, 11). Endokron restorasyonları için kullanılabilecek en iyi restoratif materyallerden biri ise diş yapısına yüksek bağlanma kapasitesi, kırılmaya karşı dirençli yapısı ve ideal estetik özellikleri olması nedeniyle lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramiklerdir (7).

Poli-Eter-Eter-Keton (PEEK)

Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramiklere alternatif bir materyal olan PEEK, kemiğe benzer elastik modüle sahip olması nedeniyle endokron restorasyonlarda kullanıldığında yüklenici kuvvetler karşısında stres kırıcı olarak işlev görebilmekte ve iyi bir stres dağılımına izin vermektedir. Ancak düşük translüsens ile grimsi renk yapısına ve zamanla oluşan mikrosızıntı nedeniyle renklenmeye sebep olabilmesi bu materyalin en önemli dezavantajlarıdır (23).

% 20 Seramik Dolduruculu Modifiye PEEK (BioHPP)

PEEK materyalinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için modifiye edilerek BioHPP materyali geliştirilmiştir. BioHPP, iyileştirilmiş mekanik özellikler, yüksek biyouyumluluk ve kimyasal stabilite gibi özellikleri ile ön plana çıkmaktadır. BioHPP'den yapılan protezlerin porselen materyallerine göre daha yumuşak bir yapı gösterdiği fakat buna rağmen yüksek aşınma direncine sahip olduğu belirtilmiştir (24).

CAD/CAM ile Üretilen Endokronlar

Özellikle son yıllardaki diş hekimliğindeki teknolojik gelişmeler sayesinde, birçok restorasyon gibi endokronların üretiminde de geleneksel tekniklere göre üstün özelliklerden dolayı bilgisayar destekli sistemler (CAD/CAM) yoğun şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

CAD/CAM Sistemleri İle Üretilen Restorasyonun Avantajları (11, 25-27)

- Geleneksel ölçü alma aşaması gerekmemesi,
- Çapraz enfeksiyon riskinin ortadan kalkması,
- Restorasyon üretim süresinin kısalığı,

- Hasta ve hekimin zaman tasarrufu,
- Doğru materyal seçimi ile yüksek estetik başarı,
- Klinik ve laboratuvarıdan kaynaklı hata riskinin minimuma inmesi,
- Seramik materyallerin kondensasyon, eritme, kaynaştırma işlemlerinin azalması,
- Tek seansta restorasyon teslim edilebileceği için geçici restorasyon yapımının gerekmemesi,
- Alt yapılar ve restorasyonlar CAD yazılımları ile dizayn edildikleri için teknisyenlerin yükünün hafiflemesi,
- Daha homojen yapıda üretilen seramiklerin, laboratuvarıda işlenen seramiklere göre kırılma direncinin yüksek olması.

CAD/CAM Sistemleri İle Üretilen Restorasyonun Dezavantajları (25);

- Maliyetlerin fazla olması,
- Derin subgingival marjnlere sahip dişlerin bilgisayar ortamına aktarılmasında sorun yaşanabilmesi nedeniyle, dişeti retraksiyonu aşamasının öneminin artması.

Endokronların simantasyonu

Simantasyon, üretilen restorasyon ile prepare edilen dişin birbirine bağlanması için yapılan klinik aşamalardan sonuncusudur. Bu aşamada, kullanılan yapıştırma simanının özellikleri sabit protetik restorasyonların başarısını etkileyen faktörlerdendir. Yapıştırma simanlarının restorasyonun ömrünü artırmadaki en önemli fonksiyonu, restorasyon ile doğal diş arasında oluşturduğu bağlantı ile mikrosızıntı oluşumunu engellemesiyedir. Ayrıca dişin kuvvetlere karşı dayanıklılığını artırarak restorasyonun veya dişin kırılmasını önlemede katkı sağlar (28, 29).

Simantasyon işleminde kullanılacak ideal siman (30, 31);

- Allerjik ve toksik olmamalı, biyouyumlu olmalı,
- Uygun akışkanlığa sahip olmalı,
- Bağlantı bölgesinde ince bir film tabakası oluşturmalı
- Bağlantı bölgeleri arasında kalıcı bir bağlantı sağlamalı,
- Yeterli sıkışma, gerilme ve kırılma dayanımı göstermeli,
- Kesme kuvvetlerine karşı yüksek direnç gösterebilmeli,
- Diş ve restorasyon yüzeyini ıslatabilmeli,
- Ağız sıvılarında çözünme göstermemeli,
- Karyojenik veya karyostatik özellikte olmalı,
- Yeterli sertleşme ve çalışma süresine sahip olmalı,

Günümüzdeki en popüler siman tipi, Bisglisidil metakrilat (Bis-GMA) ya da üretdimetakrilat (UDMA) rezin matriks ve inorganik doldurucu partiküllerden oluşan rezin simanlardır. Geleneksel simanlara kıyasla daha üstün mekanik ve estetik nitelikleriyle rezin bağlantılı sabit protezlerin, postların, inleylerin, onleylerin, kronların, porselen veneerlerin, ortodontik braketlerin ve periodontal splintlerin simantasyonunda kullanılmaktadır (32). Endokron restorasyonların simantasyonları, adeziv sistemlerle gerçekleştirilmektedir. Endokron simantasyonu için kullanılan kompozit rezin simanlarda, rezin matriksi oluşturan monomer tipi, kullanılan doldurucu partiküllerin tipi ve oranı, ayrıca uygulanan polimerizasyon yöntemi rezin simanın mekanik özelliklerini değiştirebilmektedir (33).

SONUÇ

Endokronlar, son dönemde popüleritesi artan kalan diş dokusunu maksimum derecede koruyan estetik restorasyonlardır. Gelişen teknoloji ile birlikte CAD-CAM ile uygulanan endokoronların tedavi seanslarının azalmasının yanında daha kısa sürede daha estetik endokron restorasyonlar üretilebilmektedir.

REFERANSLAR

1. Robbins JW. Restoration of the endodontically treated tooth. *Dental Clinics*. 2002;46(2):367-84.
2. Veselinović V, Todorović A, Lisjak D, Lazić V. Restoring endodontically treated teeth with all-ceramic endo-crowns: case report. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008;55(1):54-64.
3. Pissis P. Fabrication of a metal-free ceramic restoration utilizing the monobloc technique. *Practical periodontics and aesthetic dentistry: PPAD*. 1995;7(5):83-94.
4. Bindl A, Mörmann WH. Clinical evaluation of adhesively placed Cerec endo-crowns after 2 years-preliminary results. *Journal of Adhesive Dentistry*. 1999;1(3).
5. Dietschi D, Duc O, Krejci I, Sadan A. Biomechanical considerations for the restoration of endodontically treated teeth: a systematic review of the literature, Part II (Evaluation of fatigue behavior, interfaces, and in vivo studies). *Quintessence International*. 2008;39(2).
6. Lander E, Dietschi D. Endocrowns: a clinical report. *Quintessence international*. 2008;39(2).
7. Biacchi G, Basting R. Comparison of fracture strength of endocrowns and glass fiber post-retained conventional crowns. *Operative dentistry*. 2012;37(2):130-6.
8. Zarone F, Sorrentino R, Apicella D, Valentino B, Ferrari M, Aversa R, et al. Evaluation of the biomechanical behavior of maxillary central incisors restored by means of endocrowns compared to a natural tooth: a 3D static linear finite elements analysis. *Dental materials*. 2006;22(11):1035-44.
9. Mörmann WH, Bindl A, Lüthy H, Rathke A. Effects of preparation and luting system on all-ceramic computer-generated crowns. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(4).
10. El-Damanhoury HM, Haj-Ali RN, Platt JA. Fracture resistance and microleakage of endocrowns utilizing three CAD-CAM blocks. *Operative dentistry*. 2015;40(2):201-10.
11. Rocca GT, Rizcalla N, Krejci I. Fiber-reinforced resin coating for endocrown preparations: a technical report. *Operative dentistry*. 2013;38(3):242-8.
12. Ramírez-Sebastià A, Bortolotto T, Cattani-Lorente M, Giner L, Roig M, Krejci I. Adhesive restoration of anterior endodontically treated teeth: influence of post length on fracture strength. *Clinical oral investigations*. 2014;18(2):545-54.

13. Lise DP, Van Ende A, De Munck J, Suzuki TYU, Vieira LCC, Van Meerbeek B. Biomechanical behavior of endodontically treated premolars using different preparation designs and CAD/CAM materials. *Journal of dentistry*. 2017;59:54-61.
14. Sim T, Knowles J, Ng YL, Shelton J, Gulabivala K. Effect of sodium hypochlorite on mechanical properties of dentine and tooth surface strain. *International endodontic journal*. 2001;34(2):120-32.
15. Einhorn M, DuVall N, Wajdowicz M, Brewster J, Roberts H. Preparation ferrule design effect on endocrown failure resistance. *Journal of Prosthodontics*. 2019;28(1):e237-e42.
16. Tzimas K, Tsiafitsa M, Gerasimou P, Tsitrou E. Endocrown restorations for extensively damaged posterior teeth: clinical performance of three cases. *Restorative dentistry & endodontics*. 2018;43(4).
17. Biacchi GR, Mello B, Basting RT. The endocrown: an alternative approach for restoring extensively damaged molars. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2013;25(6):383-90.
18. Roberson T, Heymann HO, Swift Jr EJ. *Sturdevant's art and science of operative dentistry*: Elsevier Health Sciences; 2006.
19. Yavuzilymaz H. Metal destekli estetik (veneer-kaplama) kronlar. Gazi Üniversitesi, Ankara. 1996.
20. Otto T, Mörmann W. Clinical performance of chairside CAD/CAM feldspathic ceramic posterior shoulder crowns and endocrowns up to 12 years. *International journal of computerized dentistry*. 2015;18(2):147-61.
21. Göhring TN, Gallo L, Lüthy H. Effect of water storage, thermocycling, the incorporation and site of placement of glass-fibers on the flexural strength of veneering composite. *Dental Materials*. 2005;21(8):761-72.
22. Ender A, Mörmann WH, Mehl A. Efficiency of a mathematical model in generating CAD/CAM-partial crowns with natural tooth morphology. *Clinical oral investigations*. 2011;15(2):283-9.
23. SEFERLİ Z, SARIDAĞ S. PEEK Polimerinin Dişhekimliğinde Kullanımı. *Selcuk Dental Journal*. 7(2):354-63.
24. Iyer RS, Suchitra S, Hegde D, Coutinho CA, Priya A. BioHPP: Properties and applications in Prosthodontics a Review. *Journal of Research in Dentistry*. 2020;7(4):72-6.
25. KARAALİOĞLU AGDOF, DUYSUŞ ZY. Diş hekimliğinde uygulanan CAD/CAM sistemleri. *Atatürk üniversitesi diş hekimliği fakültesi dergisi*. 2008;2008(1):25-32.

- 26.Siervo S, Pampalone A, Valenti G, Bandettini B, Siervo R. Porcelain CAD-CAM veneers some new uses explored. The Journal of the American Dental Association. 1992;123(4):63-7.
- 27.Shin Y, Park S, Park J-W, Kim K-M, Park Y-B, Roh B-D. Evaluation of the marginal and internal discrepancies of CAD-CAM endocrowns with different cavity depths: An in vitro study. The Journal of prosthetic dentistry. 2017;117(1):109-15.
- 28.Blatz MB, Sadan A, Kern M. Resin-ceramic bonding: a review of the literature. The Journal of prosthetic dentistry. 2003;89(3):268-74.
- 29.Chang JC, Hart DA, Estey AW, Chan JT. Tensile bond strengths of five luting agents to two CAD-CAM restorative materials and enamel. The Journal of prosthetic dentistry. 2003;90(1):18-23.
- 30.Tsukakoshi M, Shinya A, Gomi H, Lassila LV, Vallittu PK, Shinya A. Effects of dental adhesive cement and surface treatment on bond strength and leakage of zirconium oxide ceramics. Dental materials journal. 2008;27(2):159-71.
- 31.Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. Phillips' science of dental materials: Elsevier Health Sciences; 2012.
- 32.McCabe JF, Walls AW. Applied dental materials: John Wiley & Sons; 2013.
- 33.Carlos RB, Thomas Nainan M, Pradhan S, Sharma R, Benjamin S, Rose R. Restoration of endodontically treated molars using all ceramic endocrowns. Case reports in dentistry. 2013;2013.

29. Bölüm

Polikistik Over Sendromu(PCOS)

Fatma TANILIR ÇAĞIRAN¹

TEMEL BİLGİLER

Tanım

• Polikistik over sendromu (PCOS), Dünya nüfusunun %10'unu etkileyen değişken belirtiler gösterebilen yaygın bir endokrin bozukluk olabilir.

• Anovülasyona yol açan hiperandrojenizm ile birlikte genel olarak amenore veya oligomenore olarak ortaya çıkabilir.

Tanı, klinik değerlendirme esas alınarak konulmaktadır.

Klinik değerlendirmede biyokimyasal bulgular ve ultrason kullanılır .

Tanısal klinik özellikler; menstrüel disfonksiyon, infertilite, hirsütizm, akne, obezite ve metabolik sendromu içermektedir. Yumurtalıklar genellikle polikistik görünüm verir • PCOS'un etiyolojisi bilinmemekle birlikte yaşam tarzı modifikasyonu ile tedavi planlanabilir.

• Etkilenen sistem(ler): üreme, endokrin/metabolik, deri/ekzokrin sistemlerdir.

• PCOS ergenlik döneminde genelde bulgu vermeye başlar.

• Hamilelik PCOS'u iyileştirmez.

• PCOS obeziteye yatkınlığı artırır ve hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, hiperlipidemi, kısırlık, insülin direnci, endometriyal hiperplazi ve rahim kanseri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Prevalans

• PCOS tanısını koyabilmek için birçok bulgu gerekmektedir, hastalığın insidansına ve prevalansına yönelik net bir sonuç bulunmamaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH)'ne göre, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtilerine ek olarak kronik anovülasyon kriteri gerekmektedir. NIH kriterlerine göre hastalığın prevalansının %6.5-8 olduğu belirtilmektedir.

• Baskın yaş: üreme çağı ve baskın cinsiyet:sadece kadınlardır.

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

• PCOS, etiyolojisi net bilinmeyen çok faktörlü fonksiyonel bir bozukluktur.

• Son çalışmalar, PCOS'ta hiperinsülinemi ile karakterize insülin direncinin birincil rolü olduğuna yönelik bilgiler vermektedir.

• Hipotalamusta artan GnRH sinyalleri ile LH üretimini arttırırken FSH üretimini azaltmaktadır.

Hiperandrojenizm: Overler, aşırı androjenlerin ana kaynağıdır. Polikistik yumurtalıklar, luteinize edici hormona (LH) yanıt olarak aşırı androjen salgılayan kalınlaşmış tekal tabakalara sahiptir. Polikistik yumurtalıkların tekal ve granüloza hücrelerinde LH reseptörleri, aşırı eksprese edilmektedir.

- Yumurtalık folikülleri: Anormal androjen sinyali, polikistik yumurtalıklara neden olan anormal folikülojenezden sorumlu olabilmektedir.

- İnsülin direnci: PCOS'lu kadınlarda Tip 2 diyabetteki benzer insülin direnci görülmektedir. Artmış insülin düzeyi, seks hormonu bağlayıcı proteini (SHBG) düzeyini azaltarak testosteronun biyoyararlanımını arttırmaktadır. İnsülin, androjen üretimini artırmak için doğrudan adrenal, yumurtalık ve hipotalamus üzerinde de etkili olabilmektedir. İnsülin direnci de yüksek insülin seviyelerine neden olmaktadır.

- İnsülin direnci, sıklıkla ilişkili metabolik sendrom ve diyabetes mellitus ile ilişkili bulunmaktadır..

Genetik

- PCOS genetik tanımında, poligenik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu yer almaktadır.

- Son yıllarda dahil edilen genler arasında DENND1A ve THADA bulunmaktadır.

GENEL ÖNLEM

Uzun vadeli komplikasyonları önlemek için erken tanı ve tedaviye odaklanmanın önemli olduğu bilinmektedir.

GENEL İLİŞKİLİ DURUMLAR

- Obezite
- Kısırlık
- Obstrüktif uyku apnesi
- Hipertansiyon
- Diyabet
- Endometriyal hiperplazi/karsinom
- Yağlı karaciğer hastalığı
- Duygudurum bozuklukları ve depresyon
- Hirsütizm

TANI

Öykü

- Ailede diyabet ve erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık öyküsünün olması ayırıcı tanıda kullanılır

- Androjen fazlalığı, menstrüel öykü, ekzojen androjenlerin kullanımı dahil olmak üzere birlikte kullanılan ilaçların başlangıcına ve devamlılığına odaklanmanın önemli olduğu belirtilmektedir

Fizik Muayene

- Hayati belirtiler: beden kitle indeksi (BMI), yüksek kan basıncı (KB)
- Genel görünüm: santral obezite, hirsutizm, akne
- Cilt: saç yapısı ve büyümesi, akne, sebore, akantozis nigrikans
- Genital: yumurtalık büyümesi

PCOS kaynaklı testosteron salınımının artmasına bağlı olarak virilizasyon belirtilerinin aranması önerilmektedir. Özellikle saç yapısı, ses kalınlaşması ve klitoromegali gibi belirtilerin aranmasının önemli olduğu bildirilmektedir.

AYIRICI TANI

- HAIR-AN sendromu
- Cushing sendromu
- Testosteron üreten yumurtalık veya adrenal tümör
- Prolaktin üreten hipofiz adenomu
- Hipertekozis
- Yetişkin başlangıçlı adrenal hiperplazi
- Kısmi konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği)
- 11 β -hidroksilaz eksikliği
- 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği
- Akromegali
- İlaça bağlı hirsutizm, oligo-ovülasyon (örn.danazol, steroidler, valproik asit)
- Tiroid hastalığı

TANI TESTLERİ VE YORUMLAMA

• PCOS tanısı koymak için dolaşımdaki androjen ölçümünün değerlendirilmesinin etkisinin belirsiz olduğu ancak, serbest testosteron düzeyinin total testosteron kütle spektrometresi ve SHBG'nin ölçülmesi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (2)[C].

• Kullanılan en yaygın tanı kriterleri Rotterdam kriterleridir (3'te 2'si gerekir):

- Oligo veya anovülasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Transvajinal ultrasonografik polikistik overlerin saptanması ve diğer etiyolojilerin dışlanması; bu nedenle Cushing hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörlerin dışlanması gerekmektedir.

• Yeni kriterler de benzer kriterlere odaklanırken, hiperandrojenizmin açık kanıtı olmayan PCOS formlarının olabileceğini de kabul etmektedirler (3)[C].

Başlangıç Testleri (laboratuvar, görüntüleme)

- Tarama çalışması insan koryonik gonadotropin (hCG), TSH, prolaktin, FSH (erken yumurtalık yetmezliği hariç), DHEA-S, 17-OH progesteron ve testosteron düzeyini içermelidir.

- Hirsutizmi olan kadınlarda testosteron veya serbest testosteron ve DHEA-S tayini yapılmalıdır.

- Anovülasyon, midluteal fazdaki progesteron düzeyi ile belirlenebilir.

- Konjenital adrenal hiperplazi olasılığı varsa 17-OH progesteron düzeyine bakılabilir.

- PCOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde LH/FSH düzeyi $\geq 2,5$ ile 3/L, ancak LH testi genellikle gerekli değildir.

- Testosteron artışı ama <200 ng/dL (6.94 nmol/L) olmalı.

- PCOS'taki tipik bulgular arasında DHEA-S'de hafif yükselme bulunmaktadır ancak <800 μ g/dL (20,8 μ mol/L) olmalı, 17-OH progesteron seviyesinde hafif artış, östrojen seviyesinde artış ve SHBG'de azalma.

- Laboratuvar sonuçlarını değiştirebilecek ilaçlar:

- Oral kontraseptifler (OK'ler)

- Steroidler

- Antidepresanlar

- Transvajinal ultrason bulguları: bir veya her iki yumurtalıkta 12 veya daha fazla 2 ile 9 mm çap veya yumurtalık hacminin 10 cm³'e yükselmesi.

Takip Testleri ve Özel Hususlar

- Özellikle tanıda şüphe varsa, insülin direnci ve glukoz intoleransı olup olmadığını belirlemek için açlık serum glukozu, insülin seviyesi ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 tainlerinin yapılması önerilmektedir.

- Uygun ortamda Cushing sendromunu ekarte etmek için gece boyunca deksametazon baskılama testi (Decadron 1 mg PO, 23:00'te ve açlık serum kortizol ertesı sabah 8:00'de) önerilmektedir.

- Hiperplaziyi ve/veya endikasyonu varsa karsinomu ekarte etmek için endometriyal biyopsi önerilmektedir.

- PCOS tanısı konulursa açlık kan glukozu ve açlık lipid düzeylerinin belirlenmesi önerilmekte ve formal glukoz tolerans testinin düşünülmesi bildirilmektedir.

- PCOS ; Yumurtalık genellikle düz beyaz parlak bir kapsülle büyümüştür.

- Yumurtalık korteksi, gelişimin tüm aşamalarında foliküllerle kaplıdır, ancak çoğu atretiktir.

- Stromal kompartmanda artış ile tekal hücre proliferasyonu mevcuttur

TEDAVİ

GENEL ÖNLEMLER

- İdeal bir tedavi bulunmamaktadır.
- Tedavi hastanın durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Her hastanın ihtiyaç ve arzuları ve yaşam tarzı değişikliklerine göre düzenleme önerilmektedir.

İLAÇ TEDAVİSİ

Bu duruma bağlı ilaç maliyetleri yüksektir

Birinci Basamak

• PCOS'ta tedavinin amacı, semptomlara ve hastanın doğurganlık hedeflerine bağlıdır.

• Tedavi dört ana kategoriye ayrılabilir: (i) Menstrüasyonu eski haline getirmek; (ii) insülin direncini azaltmak; (iii) androjen fazlalığını iyileştirmek; (iv) doğurganlığa yardımcı olmak.

• Vücut ağırlığını sağlıklı bir şekilde azaltmak için uygun beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. %5'lik bir ağırlık kaybı bile yumurtlamayı eski haline getirebilir ve insülin duyarlılığını artırabilir (4)[A],(5)[C]

• Hamilelik istenmediğinde adet düzensizliği:

– Düşük doz OK'ler (30 ila 35 µg); daha yeni formülasyonlar daha düşük androjeniteye sahip progestinler (örn., noretindron, desogestrel, norgestimate, drospirenone) içeren ilaçlar özellikle faydalı olabilir, ancak tüm OK'ler SHBG'yi artırır ve aşırı androjeni azaltır.

– OK'leri tolere edemiyorsa, aralıklı medroksiprogesteron (Provera) 10 mg PO veya mikronize progesteron (Crinone ve Prometrium): 1 ile 3 ayda bir 10 ile 14 gün boyunca 200 mg PO verilebilir (2)[C]. OCP'lerin aksine, bunlar hiperandrojenizm belirtilerine yardımcı olmaz ve hamileliğe karşı koruma sağlamaz. Levonorgestrel RİA, endometriyal koruma ve hamileliği önleme sunar ancak hiperandrojenizmi engellemez (2)[C].

– Metformin, insüline dirençli olduğu gösterilen kadınlarda metabolik anormalliklerin düzeltilmesine yardımcı olabilir. Başlangıç dozu, 1 hafta boyunca günde 500 mg'dır, bölünmüş BID'de toplam 1.500 ila 2.000 mg/gün'e kadar 500 mg/hafta artar; yemekle birlikte alınması önerilmektedir.

• Genel olarak veriler, PKOS'lu kadınlarda hem kardiyometabolik risk hem de üreme yardımı konusunda metforminin yararlılığını desteklemektedir.

• Tiazolidindionlar yumurtlama olasılığını artırabilir ve insülin direncini tedavi edebilmektedir.

• Hamilelik isteniyorsa;

– Klomifen ile ovulasyon indüksiyonu (Clomid, Serofen) ve/veya eksojen gonadotropinler. Clomid ile canlı doğum oranı %22,5'tir. Dozlama, 5 gün boyunca günde günde 5 tane 50 mg ile başlamaktadır.

- Letrozol: kısırlığın yönetimi için bir aromataz inhibitörü. Letrozol ile canlı doğum oranı %27.5 olup, Clomid'den önemli ölçüde yüksektir. Ancak bu etki sadece obez kadınlarda mevcut olabilir.

- Metformin: 500 ila 2.000 mg PO bölünmüş BID'nin hiperandrojenizmi iyileştirdiği ve yumurtlamayı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bazı otoriteler spontan abortus veya glukoz intoleransı öyküsü olanlarda 1. trimester boyunca metformine devam etmeyi önermektedir.

Bu durum yumurtlama oranlarını ve insülin direncini iyileştirirken tek başına canlı doğum oranlarını iyileştirmemektedir. Klomifen ile kombinasyon halinde kullanıldığında da ovulasyon indüksiyonu arttırdığı bildirilmektedir (6)[B].

– Metforminin gestasyonel diyabet insidansını azalttığı belirlenmiştir.

İkinci Basamak

• Hirsutizmde fazla androjen salınımı için kullanılan Spironolakton OK tedavisi olarak adlandırılmamaktadır. Bu ilaç hamilelikte güvenli değildir ve kullanıldığında potasyum seviyeleri yakından takip edilmelidir. Hiperandrojenizme bağlı kozmetik sorunlardan olan akne için düşük dozlarda siproteron veya drospirenon içeren OK'ler iyi yanıt verebilmektedirler.

• Eflornitin hidroklorür %13.9 kıllanmayı önleyen krem olarak kullanılabilir.

EK TERAPİLER

Fazla kilolu kadınlarda kilo kaybı, çoğunda biyokimyasal ve semptomatik iyileşme ile sonuçlanmaktadır.

• Clomid ile gebelik elde edemeyen tüm kadınlar için üreme endokrinoloğuna başvuru önerilmektedir.

• Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal veya over tümörleri varsa endokrinoloğa başvuru önerilmektedir.

AMELİYAT/DİĞER PROSEDÜRLER

• Overden kama rezeksiyonu ve laparoskopik lazer drilling işlemleri tartışmalıdır ve günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

• Lazer, elektroliz, ağda ve tüy dökücü gibi mekanik epilasyon yöntemleri dış görünümü iyileştirebilmektedir.

TAMAMLAYICI & ALTERNATİF TIP

Akupunktur, mens döngüsünün normalleşmesine ve kilo kaybına yardımcı olabilmektedir.

HASTA İZLEMİNİN DEVAMLILIĞI

TAKİP ÖNERİLERİ

Tedaviye yanıtı ve vücut ağırlığını değerlendirmenin yanı sıra ilaç yan etkilerini izlemek için hastaların 6 aylık aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir.

Hasta İzleme

- Hastaya endometrial ve meme kanseri riski, insülin direnci ve diyabetin yanı sıra obezite ve bunun kısırlıktaki rolü hakkında danışmanlık yapılması önerilmektedir.

- Yumurtlamayı indüklemek için hangi ilaç kombinasyonunun kullanılmasına karar vermek için mens döngüsü boyunca hastanın sık sık görülmesi önerilmektedir.

- Bir yıl boyunca kanaması olmayan tüm PCOS hastalarına endometrial biyopsi yapılması önerilmektedir.

DİYET

Fazla kilolu hastalarda kilo kaybı, kardiyovasküler riski, insülin duyarlılığını ve mens döngüsünün düzenlenmesini iyileştirdiği için en başarılı tedavi olarak kabul edilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri konusunda danışmanlık yapabilecek beslenme uzmanlarına ve

beslenme danışmanlık merkezlerine hastaların sevk edilmesi önerilmektedir. Hastalığa özel hazırlanmış hiçbir diyet programının diğerinden daha üstün olduğu kanıtlanmamıştır.

HASTA EĞİTİMİ

- Hastalığın kronik doğasını ve olası tedavilerin risklerini, yararlarını ve yan etkilerini hastayla birlikte tartışabilirsiniz.

- Hastanın kilo problemi varsa kilo vermenin önemini gözden geçirin. Vücut ağırlığında %5-10 gibi düşük miktarlarda kaybın bile PCOS'un birçok komplikasyonunu iyileştirebildiği gösterilmiştir.

PROGNOZ

- Doğurganlık prognozu iyidir ancak yardımcı üreme teknolojilerine ihtiyaç duyulabilmektedir.

- Uygun takip ve tarama endometrial karsinomu önleyebilmektedir.
- Diyabetin erken teşhisi, kardiyovasküler risk faktörüne bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilmektedir.

KOMPLİKASYONLAR

- Üreme sorunları: kısırlılık

- Metabolik: insülin direnci, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık
- Psikososyal sorunlar: artan anksiyete, duygudurum bozukluğu, yeme bozukluğu, depresyon
- Endometriyal hiperplaziye yatkınlık ve yaşam boyu %9'a varan endometriyal kanser riski

REFERANSLAR

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–488.
2. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54–64.
3. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):201.e1–201.e5.
4. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003053.
5. Spritzer PM, Motta AB. Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1236–1246.
6. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551–566.

EK KAYNAK ÖNERİSİ

- Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:192–198.
- Lim CE, Wong WS. Current evidence of acupuncture on polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(6):473–478.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347–363.

30. Bölüm

Klavikula Kırıkları

Cüneyd GÜNAY¹

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. cunganay@hotmail.com ORCID 0000-0002-5050-3701

Giriş:

Klavikula kırıkları oldukça yaygındır. Klavikula kırıkları tüm kırıkların %10' nu oluşturmaktadır (1). Çocukluk yaş gurubunun en sık kırıklarındandır. Omuz lateral tarafına düşme sonrası sıklıkla oluşmaktadır. Radyografler hem teşhis hem de tedavi yönelimi için gereklidir. Birçok klavikula kırığı konservatif yöntemlerle tedavi edilirken, ciddi deplasmanı olan veya parçalı kırıklar cerrahi fiksasyon gerektirmektedir. Etyolojide göze çarpan, rapor edilen vakaların %87' nde omuz laterali üzerine düşme sonrası klavikula kırıklarının oluştuğudur. Daha az sıklıkla klavikulaya direkt travma sonrası veya açık el üzerine düşme sonrası bu kırıklara rastlanmaktadır (1,2).

Epidemiyoloji:

Klavikula kırıkları tüm kırıkların %2-10' nu oluşturmaktadır. Yılda 1000 insandan birinde görülmektedir. Çocukluk yaş gurubunda sıklıkla karşılaşılan kırıklar arasındadır ve tüm klavikula kırıklarının yaklaşık 2/3 erkeklerde oluşmaktadır. Bu kırıkların bimodal bir yaş dağılımı söz konusudur. Yirmibeş yaştan daha gençlerde spor yaralanmaları sonrası ve 55 yaştan daha yaşlılarda düşmeler sonrası daha sık karşılaşılmaktadır (2). Kadınların %20' si ve erkeklerin 1/3' nde klavikula kırıkları 13-20 yaş arasında görülmektedir (3). Vakaların %69' nda orta 1/3, %28' nde distal 1/3 ve %3' nde proksimal 1/3 kırıklarla karşılaşılmaktadır (2,3). Çocuklarda %95 oranında orta 1/3 kırıklar meydana gelmektedir. On yaşından küçük çocuklarda sıklıkla non-deplase kırıklar görülürken, 10 yaşından büyüklerde ise kırıkların büyük kesimi deplasedir. Doğum sırasında görülen kırıkların %95' ni klavikula kırıkları oluşturmaktadır (4).

Patofizyoloji:

Klavikula S şeklinde bir kemiktir ve üst ekstremité ile gövde arasındaki tek kemik bağlantıdır. Klavikula akromiyonla distalde eklemleşerek akromiyoklavikuler eklemi ve proksimalde de sternumla eklemleşerek sternoklaviküler eklemi oluşturmaktadır. Yüzeyel subkütan yerleşimi ve birçok ligament ve kasların güçlerinin etkisi altında kalması nedeniyle kolaylıkla kırılabilir. Orta klavikula bölgesinin en sık olarak kırılmasının nedeni ise; klavikulanın en ince yeri olması ve bu bölgede ligament bağlantısı olmamasındandır. Allman sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır. Lokasyona göre 3 ana sınıfta toplanabilir. Gurup I (en sık); orta 1/3 kırıklardır. Gurup II; distal veya lateral 1/3 kırıklar ve Gurup III; proksimal veya medial 1/3 kırıklardır (5). Daha sonra Allman sınıflaması Neer tarafından revize edilmiş ve şu şekilde sınıflandırılmıştır (6).

- Tip 1 kırıklar; minimal deplasman vardır. Bu kırıklar korakoklaviküler ligamanların hemen lateralinde oluşmaktadırlar ve cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilirler.
- Tip 2 kırıklar; medial fragman korakoklaviküler kompleksden ayrıldığında oluşur. Sternokleidomastoid kasın çekmesine bağlı olarak fragman inferiora deplase olur. Distal fragman kraniyele deplase olur. Bu kırık tipinde belirgin deformite oluşur ve yüksek oranda kaynamama görülür.
- Tip 3 kırıklar; akromiyoklaviküler ekleme doğru uzanırlar ancak non-deplasedirler. Bu kırıklar konservatif tedavi edilirler. Ancak ilerleyen zamanlarda ekleme dejenerasyon görülür ve distal klavikular segment rezeksiyonu gerekebilir.

Klavikula etrafında hayati öneme sahip yapılar bulunur. Subklaviyen arter 1. Kaburganın anteriorundan geçer ve klavikula orta segmentiyle yakın komşuluk içindedir. İlaveten brakiyel plexus klavikulanın hemen arkasında yer alır ve orta segment kırıklarında risk altındadır. Kırıkların %85' i omuz üzerine düşme sonucu oluşur. Gençlerde daha çok trafik kazaları ve spor yaralanmaları sonrası görülmektedir. Trafik kazaları içinde; %40 kırık bisiklet sürücülerinde, %25 araba sürücülerini veya yolcularda, %17 motorsiklet sürücülerinde ve %17 de yayalarda olmaktadır (3). Klavikula kırıklarının tarafı ile yaralanma mekanizması arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Klavikula kırıkları genellikle izole olarak karşımıza çıksa da her zaman eşlik edebilecek ek yaralanmalar açısından uyanık olunmalıdır. Bu ek yaralanmalar ise; pnömotoraks, hemotoraks ve kafa travması olarak sıralanabilir.

Hikâye ve Fizik Muayene:

Hasta kırık saha üzerinde ağrı ile başvurur. Etkilenen taraf ekstremité gövdeye yaklaştırılmış pozisyonudadır. Hastalar yaralanma esnasında ses duyduklarından bahsederler. En sık mekanizma ise omuz lateraline doğru düşmedir. Klavikulaya direkt darbe ve açık el üzerine düşme ise daha az sıklıkta görülen yaralanma mekanizmalarındandır. Fizik muayenede hastada kırık bölgesinde görülebilen veya palpe edilebilen bir deformite bulunabilir. Orta 1/3 shaft kırıklarında distal fragmanın pektoralis majör ve latissimus dorsi kasları tarafından aşağı çekilmesiyle omuz aşağı doğru inmiş pozisyonda izlenir. Sterokleidomastoid kas proksimal fragmanı yukarı doğru yönlendirir. Klavikula üzerinde, lokalize hassasiyet, krepitasyon, ekimoz veya ödem izlenebilmektedir. Ciddi açılma veya deplasmanda cildin çadırlaşması görülebilir ve bu da açık kırık olabileceği yönünde bizi uyandırmalıdır. Klavikulanın brakiyel plexus ve subklaviyan damarlara olan yakın komşuluğundan dolayı tam bir nörovasküler muayene

yapılmalıdır. Azalmış distal nabızlar, diskolarasyon veya ödem varlığı subklaviyan damar yaralanması açısından anlamlı olabilmektedir. Brakiyel pleksus yaralanmalarında ise distalde nörolojik bulgularla kendini göstermektedir. Tam bir akciğer muayeneside yapılmalıdır. Nadir de olsa akciğer apeksine olan bir travma pnömotoraks veya hemotoraksle karşımıza çıkabilir. Nefes almada zorluk veya azalmış nefes sesleri klinik birer ipucu olabilmektedir. Kaburgaların ve skapulanın palpasyonu ile eşlik eden kaburga veya skapula kırıkları hakkında da fikir sahibi olunabilir. Akut travma olmadan farklı aktiviteler sonrasında proksimal klavikulada tekrarlayıcı stresler sonucunda stres kırıklarında görülebilir (7-9).

Değerlendirme:

Standart antero-posterior klavikula filmi çekilmelidir. İkinci bir film olarak 45 derece sefaliğe yönelen açıyla klavikula deplasmanını değerlendirme açısından önemlidir. Bu grafi ile 1. Kaburga ve skapulanın görüntülerde üst-üste binmesi önlenmiş olur. Bu grafiyle birçok klavikula kırığı hakkında fikir sahibi olunur ancak eklem içi uzanım olan proksimal veya distal kırıklarda tedaviyi de daha iyi şekillendirebilmek adına Bilgisayarlı tomografilerde (BT) kullanılmaktadır (10). Pnömotoraks veya kaburga kırığından şüpheleniliyorsa ekspiratuvar arka-ön akciğer grafisi de görülmesinde fayda vardır. Nörovasküler bir yaralanma söz konusu ise; arteriografi, ultrasonografi ve BT den faydalanarak ileriki tedavi planlanabilir. Klavikula stres kırıklarının değerlendirmesinde radyografi ve BT gerekli olmaktadır. Eğer bu bölgede radyografik ve klinik şüphede şişlik var ise inflamasyon, neoplazi açısından ileri görüntüleme tetkiklerinede başvurulabilmektedir.

Tedavi:

Mutlak cerrahi gereklilik duyulan klavikula kırıkları şunlardır; nörovasküler yaralanmanın eşlik ettiği kırıklar, açık kırıklar, ciltte çadırlaşma oluşturan kırıklar, kırıkta ciddi açılanma veya deplasman olması ve kırık bölge yakınında ciltte açıklık olmasıdır. Bu durumlarda hemen ortopedi konsültasyonu istenmeli ve hasta cerrahiye hazırlanmalıdır. Rölatif cerrahi endikasyonlar ise; Neer tip 2 deplase distal 1/3 kırıklar, 1.5 cm den fazla kısalık, yüzen omuz varlığı, politravma hastası, belirgin nöbet geçirme sonrası veya nöromüsküler hastalıklar sonrası oluşan kırıklar ve kırık deplasmanına bağlı kozmetik nedenler olarak sıralanabilir (11-13). Diğer ek yaralanmalar dışlandıktan sonra eğer cerrahi tedavi kararı verilirse, klavikula kırıklarında öncelikle basit üçgen kol askısı ile immobilizasyon ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Gurup I mid-şaft kırıklarda konservatif cerrahi dışı tedavi en sık olan yaklaşımdır. Destekleyici tedavi esastır.

Kol askısında ve gerekirse destekleyici sargılarla immobilizasyon yapılmalıdır. Redüksiyon yapıcı cihaz kullanılacak ise genelde sekiz bandajı tercih edilmektedir. Her iki metodlarda benzer kaynama oranları elde edildiği gösterilmiştir. Komplike olmayan non-deplase mid-şaft kırıklarında konservatif yöntemlerle tedavide cerrahi tedaviye göre daha az komplikasyon oranı ve daha erken iyileşmeler sağlanabilmektedir. Bunun yanında yüksek riskte kaynamama olasılığı olan (parçalı kırık, kırıkta kısılma, deplase kırık) klavikula kırıklarında da cerrahi tamir ile daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Cerrahi metodlar arasında plak-vida fiksasyonu veya intramedüller çivi fiksasyonu tercih edilmektedir (14). Gurup II distal klavikula kırıklarında hastalar mutlaka kol askısı ile immobilize edilmelidirler. Sekiz bandajı uygulaması kırık deplasmanına yol açacağından uygulanmamalıdır. Sekiz bandajı ile bu gurup kırıkta, yaklaşık %30 civarında kaynamama bildirilmiştir. Kesin tedavi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar cerrahi tespit sonrası iyi sonuçlar gösterirken bazı çalışmalar da aynı sonuçlara konservatif yöntemlerle de ulaşılacağı yönündedir. Non-deplase, proksimal, gurup III klavikula kırıkları üçgen kol askısı ile konservatif olarak tedavi edilirler. Ağrının kesilmesi ve erken hareket açıklığının sağlanması cesaretlendirilmelidir. Ciddi deplase proksimal klavikula kırıkları güçlü ligamentöz desteğe sekonder olarak nadir görülürler. Deplase proksimal klavikula kırıklarının %90' nda ciddi eşlik eden yaralanmalara rastlanır. Nörovasküler problemlerin varlığında deplase proksimal kırıklar hemen redükte edilmelidirler. Bu hasta gurubu ciddi intratorasik yaralanmalar açısından dikkatle değerlendirilmelidirler (15). Çocukların tedavisi erişkinlerle benzerdir. Çocuklardaki büyük periosteal rejenerasyon potansiyeli nedeniyle iyileşme erişkinlerden daha çabuk olmaktadır. Kallus formasyonu çocuklarda daha aşikâr olabileceği için aileler bu konu hakkında bir endişeye mahal vermemek adına bilgilendirilmelidirler.

Ayırıcı Tanı:

Klavikula kırıklarının ayırıcı tanısında; akromiyoklaviküler eklem yaralanmaları, kosta kırıkları, skapula kırıkları, omuz çıkıkları, rotator kaf yaralanmaları ve sternoklaviküler eklem yaralanmaları vardır. Pnömotoraks, brakial plexus yaralanmaları ve subklaviyen damar yaralanmalarını içeren muhtemel komplikasyonlarda mutlaka değerlendirilmelidir. İnflamatuvar veya neoplastik süreçler stres kırıklarını taklit edebilir.

Prognoz:

Klavikula kırıklarının çoğunluğunun prognozu iyidir. Çoğu kırık konservatif tedavi edilmektedir. Hastalar kol askısı veya sekiz bandajında klinik kaynama

sağlanana kadar immobilize edilmelidir. Erişkinlerde 6-12 hafta, çocuklarda ise 3-6 hafta arasında kaynama sağlanır. Hastalara hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri immobilizasyondan sonra fizik tedavi eşliğinde başlanmalıdır. Yaralanmadan 6 hafta sonra genellikle hastalar günlük aktivitelerini sürdürebilmektedir. 2-4 ay rehabilitasyondan sonra atletler spora tam anlamıyla dönebilirler.

Komplikasyonlar:

Ciddi komplikasyonlar nadirdir. Brakial plexus veya subklaviyen damar yaralanmaları kırık sırasında olabileceği gibi, iyileşme ve kallus formasyonunun oluşma sırasında oluşabilmektedir. Aşırı kallus formasyonu brakial plexus kompresyonuna yol açıp periferik nöropatiye neden olabilmektedir. En sık komplikasyon maluniondur. Diğer komplikasyonlar içinde açılı olarak iyileşen kırıklar, kısalmış klavikula veya kötü kozmetik görünüş sayılabilir. Malunion ile iyileşen kırık hastalarında genellikle klinik olarak problem yaşanmamaktadır. Bazı malunionlar, özellikle 2 cm den fazla kısaltmalarla olanlarda nörolojik veya fonksiyonel problemlere neden olabilmektedir (16). Maluniona bağlı olarak devam eden ağrı varlığında, azalmış hareket açıklığında veya azalmış kuvvet varlığında gecikmiş cerrahi düzeltme düşünülmelidir. 4-6 ayda iyileşmeyen kırıklar nonunion olarak adlandırılır. Orta 1/3 kırıklarda, konservatif olarak tedavi edilenlerde %6, deplase olanlarda ise %15 oranında nonunion gözlenir. Distal 1/3 kırıklarda %28-44 oranında nonunion görülebilmektedir. Nonunion için risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara içiciliği, önemli derecede deplasman veya kırığın kısaltılması, parçalı kırık olması ve yetersiz immobilizasyon sayılabilir. Birçok hastada ise klavikula nonunionu asemptomatiktir ve başka bir tedaviye de ihtiyaç duymamaktadır. Diğer semptomatik nonunion hastalarında devam eden ağrı, hareket arkında azalma veya fonksiyon kaybı varsa ileri cerrahi tedavi için ortopedik cerraha yönlendirilmelidir (17). Proksimal 1/3 kırıkların komplikasyonu nonunion ve posttravmatik artritleri içermektedir. Akut proksimal klavikula kırıkları içe doğru deplase olursa ciddi intratorasik yaralanmalara neden olabilmektedir (pnömotoraks, subklaviyen damar yaralanmaları ve brakial plexus yaralanmaları) (18). Distal 1/3 kırıklarda yüksek derecede nonunion görülmekle beraber hastalar asemptomatiktir (19). Akromioklaviküler eklemden dejeneratif artrit geç görülen komplikasyonlardandır.

Referanslar:

1. Ropars M, Thomazeau H, Hutten D. Clavicle fractures. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017 Feb;103(1S):S53-S59.
2. Wiesel B, Nagda S, Mehta S, Churchill R. Management of Midshaft Clavicle Fractures in Adults. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018 Nov 15;26(22):e468-e476.
3. Robinson CM. Fractures of the clavicle in the adult. Epidemiology and classification. *J Bone Joint Surg Br.* 1998 May;80(3):476-84.
4. Hughes K, Kimpton J, Wei R, Williamson M, Yeo A, Arnander M, Gelfer Y. Clavicle fracture nonunion in the paediatric population: a systematic review of the literature. *J Child Orthop.* 2018 Feb 01;12(1):2-8.
5. Allman FL. Fractures and ligamentous injuries of the clavicle and its articulation. *J Bone Joint Surg Am.* 1967 Jun;49(4):774-84.
6. Neer CS. Fractures of the distal third of the clavicle. *Clin Orthop Relat Res.* 1968 May-Jun;58:43-50.
7. Abbot AE, Hannafin JA. Stress fracture of the clavicle in a female lightweight rower. A case report and review of the literature. *Am J Sports Med.* 2001 May-Jun;29(3):370-2.
8. Peebles CR, Sulkin T, Sampson MA. 'Cable-maker's clavicle': stress fracture of the medial clavicle. *Skeletal Radiol.* 2000 Jul;29(7):421-3.
9. Fallon KE, Fricker PA. Stress fracture of the clavicle in a young female gymnast. *Br J Sports Med.* 2001 Dec;35(6):448-9.
10. Sambandam B, Gupta R, Kumar S, Maini L. Fracture of distal end clavicle: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2014 Jun;5(2):65-73.
11. Pandya NK, Namdari S, Hosalkar HS. Displaced clavicle fractures in adolescents: facts, controversies, and current trends. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012 Aug;20(8):498-505.
12. Zenni EJ, Krieg JK, Rosen MJ. Open reduction and internal fixation of clavicular fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1981 Jan;63(1):147-51.
13. Fanter NJ, Kenny RM, Baker CL, Baker CL. Surgical treatment of clavicle fractures in the adolescent athlete. *Sports Health.* 2015 Mar;7(2):137-41.
14. Coppa V, Dei Giudici L, Cecconi S, Marinelli M, Gigante A. Midshaft clavicle fractures treatment: threaded Kirschner wire versus conservative approach. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2017 Nov;12(3):141-150.
15. Anderson K. Evaluation and treatment of distal clavicle fractures. *Clin Sports Med.* 2003 Apr;22(2):319-26, vii.
16. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH. Midshaft malunions of the clavicle. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 May;85(5):790-7.

17. Luo TD, Ashraf A, Larson AN, Stans AA, Shaughnessy WJ, McIntosh AL. Complications in the treatment of adolescent clavicle fractures. *Orthopedics*. 2015 Apr;38(4):e287-91.
18. Bishop JY, Flatow EL. Pediatric shoulder trauma. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Mar;(432):41-8.
19. Banerjee R, Waterman B, Padalecki J, Robertson W. Management of distal clavicle fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Jul;19(7):392-401.

31. Bölüm

Madenlere Maruziyet Kaynaklı Meslek Hastalıkları

Gülşen GÖNEY¹
Simge VAROL²

1 Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, 32260, Çünür, Isparta, Türkiye, gulsengoney@sdu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5236-1241

2 Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Jeoloji Mühendisliği Bölümü, 32260, Çünür, Isparta, Türkiye, simgevarol@sdu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1905-9454

GİRİŞ

İş ve meslek hastalıkları analiz edildiğinde en fazla risk altında olan grubun madencilik sektöründe çalışan kişiler olduğu bilinmektedir (Çavuşoğlu ve ark., 2020). Madenciler önemli ölçüde havadaki tozlara maruz kalmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri Meden İşçi Güvenliği ve Sağlık Dairesi (MSHA) maden sektöründe çalışan kişilerde hem morbidite hem de mortalite oranının diğer sektörlerde çalışan kişilere göre yaklaşık altı kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Madencilikte üretilen mineral tozlarına maruziyet ile vücutta serbest radikallerde artış görülebilmekte bu artışın bir sonucu olarak da sistemik toksisite ve hiperplazi ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca madencilikte üretilen tozlara maruziyet kanser ve kardiyovasküler hastalıkların risklerinde artışa da neden olabilmektedir (Safinejad ve ark., 2019). İnhalasyon ile maruz kalınan partikül maddelerin akciğerde birikmesi ve bu duruma karşı oluşan fibrozis olarak adlandırılan “Pnömokonyoz” ilk olarak madenci hastalığı olarak tanımlanmıştır (Köksal ve Kayhan, 2019). Mesleki hastalıklar sınıflandırılmasına göre; pnömokonyozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları C grubunda yer almaktadır (Özkan ve Yıldız, 2021). İnsan yapımı mineral liflere bağlı akciğer hastalıkları, berilyoz, sideroz, kollajen pnömokonyozlara (zeolitler, talk, mika, kaolinler) ya da kollajen olmayan benign pnömokonyozlara (antimon, baryum, demir, gümüş, kalay ile seryum, skandiyum, yitrium ve lantan) neden olabilmektedirler (Köksal ve Kayhan, 2019). Hastalıklara neden olan madenler için İş Güvenliği ve Sağlık İdaresi (OSHA Occupational Safety and Health Administration) tarafından ve risk analizinde önemli yer tutan kabul edilebilir maruziyet değeri PEL (Permission Exposure Limit) ve zaman ağırlıklı ortalama kısa dönem maruziyet limit TWA STEL (Time Weight Average Short Term Exposure Limit) değerleri belirlenmiştir. Sunulan bölümde madencilikte ve endüstride maruz kalınan madenlerden kaynaklı olarak karşılaşılan meslek hastalıkları ve hastalığa neden olan madenlerin sağlık risk analizleri hakkında bilgiler verilmiştir.

Toz (Partikül madde) Tanımı ve Tozların Sınıflandırması

Toz; yapısına, fiziksel özelliklerine ve ortam koşullarına bağlı olarak havada bulunabilen, boyutları 1 µm'den yaklaşık 100 µm'ye kadar değişebilen katı partikül maddeler (PM) dir (WHO, 1999). Bir başka tanıma göre mesleksele maruziyette ortam havasına yayılan veya yayılma potansiyeli olan parçacıklar (Resmi gazete, 2013) şeklinde tanımlanmaktadır. PM'lerin maruziyet kaynaklarından birisi de madenlerdir. Özellikle maden işletmelerinde yükleme, taşıma, sıyırma, delme, patlatma, kırma, eleme faaliyetleri nedeniyle iş yerinde farklı düzeylerde PM salınımı oluşmakta ve maruziyet gerçekleşebilmektedir (Duran ve ark., 2021). U.S Environmental Protection Agency (EPA) sınıflandırmasına göre aerodinamik çapı 0.1 µm'den küçük partiküller ultra ince partiküllerdir. PM değeri 0.1 µm olan

nanopartiküller bu gruba örnek olarak verilebilmektedir. Partikül büyüklüğü 0.1 µm-2.5 µm arasında ise ince partikül, 2.5 µm-10 µm arasında ise partiküller kaba (course) ve >10 µm ise çok kaba partiküller olarak adlandırılmaktadır (Karakaş, 2015; EPA, 2022). Kaba partiküller (>2.5 µm) daha çok mekanik işlemler nedeniyle oluşurken, ince partiküller ya da ultra ince partiküller yanma reaksiyonları nedeniyle ya da kimyasal reaksiyonlar nedeniyle kirlenici olarak oluşabilmektedir (Karakaş, 2015). PM'ler astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, solunum enfeksiyonları gibi birçok solunum yolu hastalığına sebep olabilmektedirler (Gryech, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PM 2.5 µm konsantrasyonunun yıllık ortalama 5µg/m³ değerini aşmaması gerektiğini ortaya koymuştur (Hoffmann ve ark., 2021). PM'lerin büyüklük değerlerine göre hava kalitesi indeksi kategorileri ve değerleri Tablo 1'de sunulmuştur (Gryech ve ark., 2019).

Tablo 1. Hava Kalitesi İndeksi

Hava Kalitesi İndeksi Kategorisi	PM 2.5 (µg/m ³) 24 sa ort.	PM 10 (µg/m ³) 24 sa ort.
Çok iyi	0-15	0-25
İyi	15-30	25-50
Orta	30-55	50-90
Zayıf	55-110	90-180
Çok zayıf	>110	>180

Madenlere Maruziyet İle Ortaya Çıkan Hastalıklar

Madenlere maruziyet ile karşılaşılan başlıca hastalıklar kömür tozuna maruziyet ile antrakozis, asbeste (Mg₆(OH)₈Si₄O₁₀) maruziyet ile asbestozis, alüminyuma (Al) maruziyet ile alüminoz, baryuma (Ba) maruziyet ile baritozis, cıvaya (Hg) maruziyet ile merküriyalizm, kurşuna (Pb) maruziyet ile plumbizm, demire (Fe) maruziyet ile siderozis, silikon dioksit (SiO₂) maruziyeti ile silikozis, kalay oksit (SnO₂) maruziyeti ile stannozis, magnezyum silikat (3MgO 4SiO₂ H₂O) maruziyeti ile talkozis olarak literatürde karşımıza çıkmaktadır. Toksikolojik açıdan incelendiğinde Al, Ba, Hg, Pb, Fe, SiO₂, SnO₂, 3MgO 4SiO₂ H₂O inhalasyon, dermal ya da oral yolla maruziyetlerinde akut ya da kronik olarak çeşitli hastalıklara yok açabilmektedir. Madenlere mesleksi maruziyet düşünüldüğünde maruziyet yolu inhalasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından ajanlar toksik etkileriyle ilgili test sonucu bulunup bulunmamasına eğer bir test sonucu varsa mutajenik, genotoksik ya da karsinojenik etkisinin olup olmasına göre gruplara ayrılmıştır (Smith ve Perfetti, 2019). IARC (2022) monografında karsinojenik etkilerine göre ajanlar dört grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. IARC Monografında Ajanların sınıflandırması

Grup adı	Etkisi	Ajan sayısı
Grup 1	İnsanda karsinojenik	121
Grup 2A	İnsanda karsinojenik etkisi muhtemel	93
Grup 2B	İnsanda karsinojenik etkisi olası	320
Grup 3	İnsanlarda karsinojenitesi sınıflandırılmamış	501

Monograftaki ajanlar içinde Al, Ba, Hg, Pb, Fe, SiO₂, SnO₂, 3MgO 4SiO₂ H₂O madenleri incelendiğinde asbest, alüminyum, berilyum, demir, silikon gibi insanda karsinojenik olan ve Grupta 1’de yer alan oldukça toksik madenler bulunabildiği gibi kömür tozu ve magnezyum silikat gibi henüz insanda karsinojenitesi sınıflandırılmamış grup olarak adlandırılan Grup 3’te yer alan nispeten daha az toksik madenler de bulunabilmektedir. Toksik etkilerin değerlendirilmesi ve risk analizi yapılabilmesi bakımından madenlere ait IARC grupları ve OSHA PEL (8 saat) TWA STEL değerleri Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Madenlere maruziyet kaynaklı hastalıklar ve maruziyet kaynağına ait limit değerler

Hastalık adı	Maruziyet kaynağı	IARC Grubu*	OSHA PEL 8 saat TWA STEL limiti**
Antrakozis	Kömür tozu	Grup 3	2.4 mg/m ³ / % SiO ₂ ⁺² (solunum)
Asbestozis	Asbest (aktinolit, amosit, antrofilit, krizolit, krosidolit, tremolit)	Grup 1	0.1 f/cc
Alüminoz	Alüminyum	Grup 1	5 mg/m ³
Baritozis	Baryum	-	0.5 mg/m ³
Berilyozis	Berilyum	Grup 1	0.2 µg/m ³
Merküriyalizm	Civa, metil civa, inorganik civa	Metil civa; Grup 2b, Civa, inorganik civa; Grup 3	0.1 mg/m ³
Plumbizm	Kurşun	Kurşun Grup 2B, Kurşun bileşikleri ve inorganik kurşun; Grup 2A organik kurşun; Grup 3	0.05 mg/m ³
Siderozis	Demir, demir oksit	Grup 1	10 mg/m ³
Silikozis	Silikon dioksit	Grup 1	5 mg/m ³
Stannozis	Kalay oksit	-	2 mg/m ³
Talkozis	Magnezyum silikat	Grup 3	-

*IARC (International Agency for Research on Cancer): Uluslararası Kansер Araştırmaları Ajansı

**OSHA (Occupational Safety and Health Administration): İş Güvenliği ve Sağlık İdaresi, PEL (Permission Exposure Limit): Kabul Edilebilir Maruziyet Değeri, TWA STEL (Time Weight Average Short Term Exposure Limit): Zaman Ağırlıklı Ortalama Kısa Dönem Maruziyet Limiti

Antrakozis

Antrakozis, toz kaynaklı maruziyetle görülen meslek hastalıkları arasında madencilik sektöründe çalışanlarda oldukça sık görülen bir hastalık olarak dikkati çekmektedir (Çavuşoğlu ve ark., 2020). Kömür madenlerinde çalışan işçilerde kömür tozuna inhalasyon ile maruziyet sonucu oluşan hastalık “**antrakozis**” olarak adlandırılmaktadır (Ediz ve ark., 2001). Bronşiyal mukozada siyah pigment birikimiyle de antrakozis karakterizedir (Uçar ve ark., 2014; Büyükoğlu ve ark., 2010). Bir başka tanıma göre antrakoz “kömür madeni işçileri pnömokonyozu” olarak adlandırılmaktadır (Ediz ve ark., 2001). Kömür yanabilen sedimanter organik bir kayadır. Karbon, hidrojen, oksijen, kükürt, demir oksit, alüminyum, kireç, silisyum, oksijen, hidrojen vb. gibi elementlerin bileşiminden kömür oluşabilmekte ve diğer kaya tabakalarının arasında damar haline milyonlarca yıl sürebilecek bir zaman diliminde ısı, basınç ve mikrobiyolojik etkilerin sonucunda meydana gelebilmektedir. Kömür, karbon yönünden zengin (% 65-95 arasında) doğal bir maddedir. Maden sektöründe, oluşan bu tozların meydana getirdiği pnömokonyozlar, kömürün yapısında bulunan SiO₂ nedeniyle siliko - antrakoz şeklindedir. Büyükoğlu ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada ülkemizde Ocak 2005 ve Temmuz 2010 tarihleri arasında göğüs hastalıkları bronkoskopi ünitesine başvuran 5100 olgunun 107’sinde antrakozis tespit edilmiştir. Antrakozisin ortaya çıkması için işçi sağlığı ve güvenliği mevzuatlarının tam uygulandığı bir madende 20 yıldan fazla çalışması gerekmektedir. İş sağlığı ve güvenliği önlem ve tedbirlerine uyulmayan işletmelerde hastalığa yakalanma süresi kısalmaktadır (Balci, 1991). Antrakofibrozis saptanan hastalar, başta KOAH olmak üzere pnömoni, tüberküloz ve maligniteyi de içeren akciğer hastalıkları açısından da değerlendirilmelidir (Uçar ve ark., 2014). OSHA’nın kömür tozu için 8 saatlik maruziyet limitleri 2.4 mg/m³/% SiO₂⁺² (solunum) olarak belirlenmiştir (OSHA, 2022). IARC’ye göre kömür tozu Grup 3’de sınıflandırılmıştır. Kömür ve tar karışımı ise Grup 1’de karsinogenik olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2022).

Asbestozis

“**Asbestozis**”; asbest maruziyetine bağlı gelişen interstisyel pnömoni ve fibrozis ile tanımlanan hastalıktır (Gülhan, 2022). Asbeste maruziyet; endüstriyel maruziyet (inşaat yıkım, yangın önleme, jeneratör), çevresel maruziyet (yalıtım, sıva malzemesi), mesleksi temas (gemi tamir, araba tamir-fren balata, kaynakçılık), ya da iş yerinde maruz kalan işçilerin evlerine getirmiş oldukları liflerle ev halkının maruziyeti şeklinde görülebilmektedir (Akkurt ve Şimşek, 2022).

Asbest terimi, genellikle doğal olarak oluşan altı tip mineral lifi ifade eden genel bir tanımdır. Bu lifler iki mineral grubuna aittir: serpantinler ve amfiboller (Virta, 2000). Serpantin grubu, tek bir asbestiform çeşidi içerir: krizotil; beş asbestiform amfibol çeşidi olarak bilinmektedir: antofilit asbest, grunerit asbest (amosit), riebeckite asbest (krosidolit), tremolit asbest ve aktinolit asbest. Bu lifli mineraller, onları asbestiform lifler olarak nitelendiren birkaç özelliği paylaşırlar: Konak matristen kolayca ayrılabilen veya daha ince liflere bölünebilen lif demetlerinde bulunurlar; lifler yüksek gerilme mukavemeti sergilerler, yüksek uzunluk gösterirler: Minimum 20'den >1000'e kadar çap (en boy) oranları; bükülmek için yeterince esnekler; ve makroskopik olarak selüloz gibi organik liflere benzerler. Asbest liflerinin tümü silikat olduğundan, yanmazlık, termal kararlılık, biyolojik bozunmaya karşı direnç, çoğu kimyasala karşı kimyasal atalet ve düşük elektrik iletkenliği gibi birkaç ortak özellik daha sergilerler.

Asbest madenciliği operasyonlarının çoğu, sondaj teknikleri kullanılarak açık ocak tipindedir. Lif çıkarma (öğütme) işlemi, lif uzunluğundaki azalmayı en aza indirirken, cevherdeki liflerin geri kazanımını optimize edecek şekilde seçilmelidir. Kuru öğütme işlemleri en yaygın kullanılanlardır (Virta, 2000).

Asbest lifleri tarihsel olarak çok çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmıştır. Son kısıtlamalar nedeniyle, bu uygulamaların çoğu artık terk edilmiş ve diğerleri sıkı bir şekilde düzenlenmiş koşullar altında takip edilmektedir. Endüstriyel uygulamalarda kullanılabilen asbest liflerinin temel karakteristik özellikleri, termal, elektriksel ve ses yalıtımlarıdır; yanmazlık; matris takviyesi (çimento, plastik ve reçineler); adsorpsiyon kapasitesi (filtrasyon, sıvı sterilizasyon); aşınma ve sürtünme özellikleri (sürtünme malzemeleri); ve kimyasal atalet (asitler hariç). Bu özellikler birkaç ana endüstriyel ürün veya uygulama sınıfına yol açmıştır: Yangından korunma ve ısı veya ses yalıtımı, döşeme ve çatı kaplama ürünleri için kağıt ve keçe imalatı, boru hattı sarma, elektrik yalıtımı, termal ve elektrik yalıtımı, fren veya debriyaj balatalarında sürtünme ürünleri, asbest-çimento ürünleri, plastiklerin güçlendirilmesi, salmastra ve contaların imalatı, fren balataları ve balataları için sürtünme malzemeleri, takviye maddeleri, vinil veya asfalt karolar ve asfalt yol kaplaması. Bunlardan asbestli çimento ürünleri, çatı kaplamaları, fren balataları ve pabuçları ve debriyajlar, asbest için başlıca endüstriyel pazarlardır (Virta, 2000).

Havadaki asbest liflerine işyeri maruziyeti ile solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişki, modern epidemiyolojinin en çok çalışılan konularından biridir. Diğer alanlarda güçlü tartışmalar devam etse de, araştırma çabaları bazı alanlarda önemli bir fikir birliği ile sonuçlanmıştır. Tipik olarak, uzun (genellikle > 5 µm olarak kabul edilir), ince ve dayanıklı liflerin solunmasının akciğer kanserini

indükleyebileceği veya ilerletebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Asbest liflerinin üç tür hastalıkla ilişkili olabileceği de yaygın olarak kabul edilmektedir: asbestoz, akciğer kanseri ve mezotelyoma. Farklı asbest lif türlerinin göreceli kanserojenliği konusunda bilim insanları arasında bir başka fikir birliği geliştirilmiştir. Asbest liflerinin genotoksik ve karsinojenik potansiyellerinin aynı olmadığına dair güçlü kanıtlar vardır; özellikle mezotelyal kanser çoğunlukla amfibol lifleri ile ilişkilidir. Asbest lifleriyle ilişkili sağlık risklerinin belirlenmesi, işyeri ortamlarında havadaki liflerin maksimum maruziyetini sınırlamak için katı düzenlemelere yol açmıştır (Virta, 2000).

Asbeste maruziyet kaynaklı Asbestozis klinikte; dispne, takipne, kuru öksürük, ve fizik muayenede çomak parmak belirtileriyle teşhis edilebilir. Akciğer oskültasyonunda bazallerde ince raller duyulmaktadır (Gülhan, 2022; Cihangiroğlu ve ark., 2001).

31 Aralık 2010 tarihi itibarıyla Türkiye’de asbest kullanımı ve ticareti yasaklanmıştır. Yasaklanma tarihi öncesindeki 30 yılda asbest ithalat miktarı yaklaşık 500.000 tona ulaştığı için halen asbestin sanayide ve hayatta dolaşımında olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanmış olan Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planında (TAKSP) 2013-2033 yılları arasında asbeste maruziyet nedeniyle meydana gelebilecek hastalıklardan etkilenmesi muhtemel kişi sayısı sunulmuştur. TAKSP çalışma sonuçlarına göre 7.638 mezotelyoma, 2.984 akciğer kanseri olgusu beklendiği sonucu ortaya çıkartılmıştır. Kırsal kesimde yaşamaya devam eden kişilerin 2013-2033 yılları arasında asbest ile temasa devam etmesi durumunda 2033 yılına kadar 1.646 mezotelyoma, 643 akciğer kanseri olgusu beklendiği rapor edilmiştir (HSGM, 2022). OSHA’nın asbest için 8 saatlik maruziyet limitleri TWA = 0.1 f/cc, STEL = 1 f/cc [30 dakika] şeklindedir (OSHA, 2022). IARC’ye göre asbestin tüm formları (aktinolit, amosit, antrofilit, krizolit, krosidolit, tremolit) Grup 1’de bulunmakta olup karsinojenik olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2022).

Alüminoz

Alüminyuma bağlı akciğer hastalıkları “**alüminoz**” olarak adlandırılmıştır (Köksal ve Kayhan, 2019). Alüminyumun doğadaki en önemli kaynağını boksit cevheri oluşturmaktadır. Boksit, doğal olarak oluşan heterojen bir malzemedir. Öncelikle gibsit [$Al(OH)_3$], boehmit [$\gamma-AlO(OH)$] ve diaspor [$\alpha-AlO(OH)$] dahil olmak üzere bir veya daha fazla alüminyum hidroksit mineralinden oluşur. Boksitte ayrıca hematit [Fe_2O_3], götit [$FeO(OH)$], kuvars [SiO_2], rutil/anataz [TiO_2], kaolinit [$Al_2Si_2O_5(OH)_4$] ve diğer küçük veya eser miktarlarda başka bileşikler de vardır. Boksit geleneksel olarak aşındırıcı, çimento, kimyasal,

metalurjik ve refrakter gibi amaçlanan ticari uygulamalarına göre sınıflandırılır. Çıkarılan toplam boksit miktarının yaklaşık %85'i alüminyum metal üretimi için alüminaya (Al_2O_3) dönüştürülür, %10'u çeşitli özel alümina formları dahil olmak üzere metal olmayan amaçlar için kullanılır ve geri kalan %5'i metalurjik olmayan boksit uygulamaları için kullanılır. Bu nedenle, boksit üretiminin büyük kısmı Bayer prosesi veya sinterleme prosesi yoluyla alüminyum üretimi için kullanılmaktadır (Liu ve ark., 2009).

Alüminyum nörotoksik bir maddedir ve alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Buchta ve ark., 2003). Patır ve Akar (2018) mesleki maruziyet nedeni ile alüminyum intoksikasyonu olan bir hastanın anlatıldığı olgu sunumunu literatüre kazandırmışlardır. Olgu sunumunda 58 yaşında erkek hastanın ellerinde ve ayaklarında his kaybı, hafıza kaybı nedeniyle polikliniğe başvurduğu ve hastanın detaylı öyküsü alındığında uzun yıllar kaynakçılık işinde çalıştığı, daha çok alüminyum pencerelere kaynak yaptığı, mevcut bilişsel bozukluğu nedeni ile işini bıraktığı belirtilmiştir. Hastanın kan alüminyum seviyesi normal aralığın üstünde olduğu için alüminyum intoksikasyonu ile ilişkili nöropati ve demans teşhisi konulmuştur. OSHA'nın alüminyum için 8 saatlik maruziyet limitleri TWA STEL 15 mg/m³ (toplam toz), 5 mg/m³ (solunan miktar) olarak belirtilmiştir (OSHA, 2022). IARC'ye göre alüminyum üretimi insanlar için karsinogenik bileşiklerin bulunduğu grup olan Grup 1'de sınıflandırılmıştır (IARC, 2022).

Baritozis

Baryum oksit maruziyetinin akciğerde görülen interstisyel tutulumuna **"baritozis"** adı verilmektedir. Baryumun yüksek atom ağırlığına bağlı olarak baryum tuzuna bir ya da iki yıl maruz kalan işçilerde akciğer röntgeninde nodüller görülebilmektedir. Maden işçilerinde benign pnömokonyoza yol açabilmektedir (Okumuş ve Arcasoy, 2018). Baryum oksit (BaO), baryum sülfat ve baryum karbonattan elde edilmektedir. Baryum, doğada baryum sülfat ve baryum karbonat olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Baryumun en toksik türevi baryum karbonattır (Okumuş ve Arcasoy, 2018; ATSDR, 2007). Baryum klorür, baryum nitrat ve baryum hidroksit gibi diğer baryum bileşikleri baryum sülfattan üretilmektedir (ATSDR, 2007). Baryum bileşikleri petrol ve gaz endüstrileri tarafından sondaj çamuru yapmak için kullanılır. Sondaj çamurları, matkap ucunu yağlı tutarak kayayı delmeyi kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca boya, tuğla, seramik, cam ve kauçuk yapımında da kullanılırlar. Sağlık endüstrisinde baryum sülfat bazen doktorlar tarafından tıbbi testler yapmak ve gastrointestinal sistemin röntgenini çekmek için de kullanılabilir. Baryum, baryum bileşiklerinin madenciliği, rafine edilmesi ve üretimi sırasında kömür ve petrolün

yakılmasından havaya da karışabilmektedir. Suda iyi çözünmeyen baryum karbonat ve baryum sülfat gibi baryum bileşikleri, ortamda uzun süre kalabilmektedir. Bu nedenle çevrede, sucul ekosistemde ve canlılarda birikim gösterebilmektedirler. Baryum hidroksit, baryum nitrat ve baryum klorür gibi suda kolayca çözünen baryum bileşikleri ise çevrede uzun süre kalamazlar. (CDC, 2022). Baryum karbonat tozuna mesleksi maruziyette yedi yıl ve üzeri maruz kalan kişilerde kan basıncında artış (Essing ve ark. 1976) ile birlikte gastrointestinal rahatsızlıklar, kaslarda zayıflık ve felç, derin tendon refleksinin olmaması ve serum potasyum düzeylerinde azalma gibi etkiler görülebilmektedir (Shankle ve Keane 1988). Baryum OSHA PEL 8 saatlik TWA STEL değeri 0.5 mg/m³ olarak belirtilmiştir (OSHA, 2022). Baryum bileşiği IARC sınıflandırılması içinde yer almamaktadır (IARC, 2022).

Berilyozis

Pnömonyozların bir diğeri türü de metalik berilyumun toz ve buharlarının maruziyeti ile oluşan “**berilyozis**” tir. Berilyum, öncelikle beril (Al₂Be₃Si₆O₁₈, ağırlıkça %5 berilyum) ve bertrandit (Be₄(OH)₂Si₂O₇, ağırlıkça %15 berilyum) dahil olmak üzere doğal olarak oluşan silikatlardan çıkartılmaktadır. Berilyum stratejik olarak önemli bir metaldir. Son derece hafiftir, çelikten altı kat daha serttir, yüksek erime noktasına (1285°C) sahiptir ve yüksek ısı emme kapasitesine sahiptir. Manyetik değildir, korozyona dayanıklıdır ve herhangi bir metalin en düşük termal nötron absorpsiyon kesitine sahiptir. Berilyum saf bir metal olarak kullanılabilir, yüksek mukavemetli alaşımlar oluşturmak için diğeri metallerle karıştırılabilir, suda çözünen tuzlara işlenebilir veya oksitler ve seramik malzemeler oluşturmak için işlenebilir. Benzersiz yapısal ve mekanik özellikleri nedeniyle berilyum, hem havacılık hem de elektronik endüstrilerinde giderek artan bir kullanım alanı bulunmaktadır (Taylor ve ark., 2003). Bu nedenle berilyum zehirlenmesi metalik berilyum bileşikleri ile temas halde olan cevherden berilyum çıkaran madencilik endüstrisinde çalışanlarda da görülmektedir. Berilyum ve bileşikleri ile teması olan işçilerde berilyoz insidansı %0.3-7.5'tir. Birkaç günden on yıl ve üzerine kadar geçen süre maruziyetle hastalık oluşabilmektedir. Berilyozisin akut ve kronik formları vardır. Akut formu nispeten nadirdir ve genellikle endüstriyel işletmelerin ergitme veya döküm atölyelerinde ve hafif, orta veya şiddetli biçimlerde acil durumlar ortaya çıkarabilir. Berilyum pnömonisinde ölüm oranı %20'ye ulaşmaktadır. Ölüm, hastalığın 2.-3. haftasında meydana gelmektedir. Aşırı şiddetli vakalarda, solunum merkezi felci nedeniyle hastalarda ilk gün ölüm de gözlemlenmiştir. Kronik berilyoz, berilyum ve bileşikleri ile akut zehirlenmenin sonucu ya da interstisyel veya granüloamatöz formlarda ortaya çıkan birincil kronik formdur.

Ağır vakalarda tanı için akciğer biyopsisi yapılmaktadır. Berilyosis'in spesifik bir tedavisi yoktur, bu nedenle tedavi yalnızca patojenetik ve semptomatiktir (Khalimov ve ark., 2022).

Hastalığın önlenmesi, üretim sürecinin iyileştirilmesine, berilyum ve çevreleyen havada bulunan bileşikler ile temasın sınırlandırılmasına, hava temizleyici respiratörlerin ve özel koruyucu giysilerin kullanılmasına bağlıdır. Ayrıca 2 yılda bir yapılan ön ve periyodik tıbbi muayeneler de önem kazanmaktadır (Stahl ve Bagot., 2020; Khalimov ve ark., 2021). Berilyum için OSHA'nın 8 saatlik maruziyet limiti TWA STEL 0.2 µg/m³ [0.1 µg/m³ aksiyon düzeyi] olarak belirtilmiştir (OSHA, 2022). Berilyum IARC Grup 1'de sınıflandırılan karsinojenik bir bileşiktir (Stahl ve Bagot, 2020).

Merküriyalizm

Kronik civa zehirlenmesi “**merküriyalizm**” olarak adlandırılmaktadır. Civa'nın doğada yaygın olarak dağıldığı bilinmektedir ve yüksek civa konsantrasyonları, özellikle civa madeni ve altın madenlerinde görülmektedir. Bu durum maden sahasının ve çevresindeki ortamın yaygın şekilde civa kirlenmesine neden olmaktadır (Kim ve ark. 2004). Ortam havasında ölçülen civa konsantrasyonlarının, bir maden veya maden ocağı çevresinde daha yüksek olduğu da iyi bilinmektedir. Çevresel değerlendirme açısından, cevher ve kaya numunelerinin civa içeriğini ölçebilmek kadar, civa yataklarının çevresindeki hava konsantrasyonlarını da ölçebilmek önemlidir. Literatürde bildirilen civa konsantrasyonları, toprak ve havadaki civa seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Corte & Dubois, 1975).

Civa; maden işçileri, metal işçileri, kimyasal madde üreten fabrikalarda çalışan işçiler ve gravür ile uğraşan kişiler için önemli bir zehirlenme etkenidir (O'Carroll ve ark.,1995). Ayrıca altın madeninde çalışan kişilerde, endüstride ve dış hekimliğinde de civaya maruziyet görülebilmektedir. Civaya maruziyet sonrasında eretizm veya nöropsikolojik sendrom, sinirlilik, kişilik değişikliği, özgüven kaybı, depresyon, deliryum, uykusuzluk, ilgisizlik, hafıza kaybı, baş ağrısı, genel ağrı ve titreme görülebilmektedir. Hipertansiyon, böbrek rahatsızlıkları, alerjiler ve immünolojik durumlar da civaya maruziyet sonrasında yaygın olarak ortaya çıkabilmektedir (Faria, 2003).

Zachi ve ark. (2007) mesleksi olarak civaya maruz kalmış 26 kişinin nöropsikolojik durumlarını değerlendirmişler ve çalışma sonuçlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında civaya maruz kalan grupta yavaş bilgi işleme hızı, psikomotor hız performansında, el becerisinde ve sözel spontan hatırlama hafızasında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca depresyon ve anksiyete belirtilerinde de artış gözlemlenmiştir. Civa için OSHA'nın 8 saatlik maruziyet limiti 1

mg/10m³ (0.1 mg/m³) TWA STEL olarak belirtilmiştir (OSHA, 2022). IARC'ye göre metil civa bileşikleri Grup 2b'de, civa ve inorganik civa bileşikleri ise insanlar için karsinogenik olarak sınıflandırılmamış bileşiklerin yer aldığı Grup 3'de bulunmaktadır.

Plumbizm

Kronik kurşun zehirlenmesi "**plumbizm**" olarak adlandırılmaktadır. Kurşun yatakları, "hidrotermal" yataklar olarak bilinen, metallerin ilk olarak yer kabuğunun alt yüzeyindeki sıcak, yüksek tuzlu sulu sıvılar tarafından süzülüşü ve birikme yerine taşındığı bir cevher yatakları sınıfının üyeleridir. Kurşun ve çinko genellikle cevher yataklarında birlikte bulunur; bununla birlikte, bakır ve demir ile de bir arada bulunmaları söz konusudur. Kurşun bileşikleri, belirli yerel koşullara bağlı olarak çeşitli işlemlerle metallerin cevher sıvılarından çöktürülmesiyle oluşmaktadır; en yaygın işlemler soğutma, diğer sıvılarla karıştırma ve pH değişimidir. Metaller sülfür minerallerinden galen (PbS; ağırlıkça %87 Pb), sfalerit (ZnS), kalkopirit (CuFeS₂), pirit (FeS₂) ve pirotit (FeS) olarak çöktürülür. Kurşun en yaygın olarak cevher minerali olan galenden elde edilir ve birkaç farklı tipte metal cevheri gövdesinde bulunur (Ghazi ve Millette, 1964).

Topraktaki kurşun kaynakları arasında mineraller, fosil yakıtların yanması, madencilik ve eritme işlemleri, böcek ilaçları ve gübre kirlilikleri bulunmaktadır. Kurşunun başlıca mineral formları arasında sülfür, karbonat ve sülfat bulunur. Antropojenik kurşun birikintileri, kurşunlu benzinlerin otomobiller tarafından yakılması yoluyla otoyolların yakınında, kurşunlu boyalarla boyanmış binaların yakınındaki topraklarda, kanalizasyon çamuru ile gübrelenmiş tarım arazilerinde, metal cevheri yatakları, madencilik, eritme ve diğer endüstriyel alanların yakınında çeşitli yerel durumlarda olmuştur. Kurşun içeren pestisitler, püskürtüldükleri meyve bahçelerinde ve diğer tarım alanlarında önemli kurşun kalıntıları bırakmaktadır. Otoyolların yakınında yetişen bitkiler genellikle diğer birçok lokasyondan daha fazla kurşuna maruz kalır. Kurşun halojenler suda çözünür olmadığından, bu kurşun kaynağı esas olarak aerosol otomobil egzoz partiküllerinden gelmektedir (Chattree ve ark. 2022).

Plumbizm madencilik sektörlerinde çalışan işçilere ek olarak sıhhi tesisat, metal, plastik veya pil imalatında çalışan kişiler de kurşun içeren toz veya dumanların solunması yoluyla kurşuna maruz kalma riski altındadırlar. Sadece endüstride değil tüketici ürünlerinde de kurşun karışımına çıkabilmektedir. Benzin, boya, kozmetik, boya kalem, seramik sır, tencere ve oyuncaklar bu tüketici ürünlerine örnektir (Ip ve ark., 2018). Nijerya'da 2010 yılında yerel halkın para kazanabilmek için altın madeninde çalışmaya başlaması ile

madencilik yapan kişiler altınla kontamine olmuş ve kurşuna maruz kalmışlardır. Her ne kadar bölgedeki kamu otoriteleri ve kar amacı gütmeyen kuruluşlar bu tür madencilik operasyonlarını durdurmak için çaba sarf ettilerse de yoğun şekilde kirlenmiş çevreyi düzeltmek için adım atılmadan yüzlerce çocuğun hastalandığı ve 400'den fazla çocuğun kurşun zehirlenmesinden öldüğü rapor edilmiştir (Brown ve Woolf, 2022). Benzer şekilde Avusturya'da madenciliğin zirveye ulaştığı dönemlerde Zeehan Hastanesi'ne başvuran hastaların klinik detayları incelenmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre bölgede nehir suyu ve musluk suyunda 49.9µg/L den 182µg/L'ye kadar değişen konsantrasyonlarda son derece yüksek seviyelerde kurşun bulunmuştur. Avustralya otoritelerine göre içme suyunda kurşun için önerilen maksimum limit değer 10 ug/L'dir (Stride, 2021). Bir diğer çalışmada ise Zambiya'nın eski bir kurşun madenine sahip olduğu için dünyanın en kirli on şehriden birisi olarak kabul edildiğine dikkat çekilmiştir (Waters, 2019). Şelasyon ajanları suksimer, dimerkaprol (BAL), kalsiyum disodyum (CaNa2 EDTA) ve D-penisilamindir (van Eijkeren ve ark., 2017). IARC'ye göre kurşun Grup 2b'de sınıflandırılmıştır. Kömür ve tar karışımı ise (IARC, 2022). Kurşun için OSHA'nın 8 saatlik maruziyet limiti TWA STEL 0.05 mg/m³ olarak belirtilmiştir (OSHA, 2022).

Siderozis

Demir madeninde çalışan işçilerde akciğer kanseri nedeniyle ölümlerde artış olduğu bilinmektedir. Fakat bu durum sigara kullanımı, katran ya da radon maruziyetine bağlanmaktadır. Bununla birlikte demir madeninde çalışan işçilerde (hematit madencileri, kaynakçılar, demir döküm hanesi, çelik işçileri) yapılan mortalite çalışmalarında demire maruziyetin hem akciğer kanseri ile hem de diğer solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan ölümler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Billings ve Howard, 1993). Demire maruziyet ile ilişkili önemli hastalıklardan bir tanesi de “**Siderozis**”tir.

Demir, dünyanın iç ve dış çekirdeklerinin yaklaşık %80'ini oluşturan, kütle olarak dünyada en bol bulunan elementtir. Erimiş dış çekirdeğin çapı yaklaşık 8000 km ve katı iç çekirdeğin çapı yaklaşık 2400 km'dir. Demir, yerkabuğunda en bol bulunan dördüncü elementtir. Demir esas olarak hematit ve manyetit minerallerinden elde edilir. Mononükleer demir komplekslerinin, dinükleer demir komplekslerinin, [2Fe-2S] ve [4Fe-4S] kümelerinin, [Fe-Ni-S] kümelerinin, demir protoforfirin IX'un ve protein biyokimyasındaki diğer birçok kompleksin kimyasal olarak işlevsel bileşenidir. Nikel, kobalt, bakır ve manganez gibi metaller kabukta bulunur ve prensipte kimyasal olarak demirin yerine işlev görebilir, ancak bunlar yerkabuğunda azdır. Demir insan vücudun için de önemli bir mineraldir (Frey & Reed, 2012). Demir cevheri madenciliği dünyada çelik

üretimi ile entegredir. Ülkemiz çelik üretiminde ilk sırada yer almasına rağmen %71 çelik üretimi ithal kuvars fırınlarında gerçekleştirilmekte olup, %29'u ağırlıklı olarak ithal demir cevheri ile ilgili entegre demir cevheri tesislerinde gerçekleştirilmektedir. Fe_2O_3 partiküllerinin solunması sonucunda mesleki demire maruz kalınmaktadır. Madencilik, dökümhane, çelik üretimi, demir oksit üretimi, aşındırıcı taş üretimi, siderosiz adı verilen maruziyet ve pnömokonyozun nedenidir (Dogrul ve ark. 2017).

Spalgais ve ark. (2020) olgu sunumlarında makas/bıçak bileme işçisi olarak çalışan 42 yaşında bir erkekte siderosiz vakası tanımlamışlardır. Türkiye'de de kaynak işçileri, metal zımpara işçilerinde pulmoner siderozis vakaları görülmüştür (Akar ve ark., 2018).

Silikozis

“**Silikozis**”; kristal silikon dioksit ince partiküllerinin inhalasyon ile maruziyetinden kaynaklanmaktadır (Satija ve ark., 2013). En sık görülen pnömokonyoz silikozisdir (Köksal ve Kayhan, 2019). Silika, silisyumun oksijenle birleşmesi ile oluşan kristal parçacıkları ifade eder. Silika parçacıklarının solunması pulmoner fibroz gelişimini destekler ve bu da uzun süreler boyunca akciğer kanseri riskini artırır (Sato ve ark., 2018).

Dünya çapında, silisyumdioksit veya silika en bol mineraldir ve kristal ve amorf formlarda bulunur. Çalışma alanlarında en yaygın serbest kristal silika formları kuvars, tridimit ve kristobalittir. Kuvars, kumtaşı (%67 silika) ve granit (%25-40 silika) gibi kayalarda doğal olarak ve değişen konsantrasyonlarda oluşabilir. Kristobalit ve tridimit, lavlarda doğal olarak bulunur ve kuvars veya amorf silika çok yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında oluşur. Endüstriyel fırınlarda kullanılan silika tuğlaların (refrakter tuğlalar) imalatında da oluşturulabilirler. Daha az yaygın türleri arasında keatit, koezit ve stishovite bulunur. Opal, diatomlu toprak (tripolit), silika açısından zengin fiberglas, duman silika, mineral yün ve silika cam (vitreus silika) silikanın yaygın amorf formlarıdır.

Fiberglas hariç, kontamine olmayan amorf silikadan oluşan tozlar genellikle insanlar için zararlı olarak kabul edilmez. Kalsine diatomlu toprak ve kristal silika içeren diğer kalsine amorf silika fibrojeniktir. Birkaç hayvan çalışması, silika nanoparçacıkları ile akciğer iltihabı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak ilerleyici fibrozis göstermemiştir. Hem silika hem de lifsiz silikatlara (diğer minerallerle birleştirilmiş silika) maruz kalma, karışık toz pnömokonyozu ile ilişkilendirilmiştir.

Solunabilir kristal silikaya (aerodinamik çap $<10 \mu m$) mesleki maruziyet, birçok endüstride ve meslekte, serbest kristal silika içeren maddeler veya

materyaller (örneğin kayalar ve taşlar) mekanik olarak parçalanarak toz haline getirildiğinde veya ince silika parçacıkları (örneğin, silika unu ve kum) işlenir veya bozular. Çimento fazla silika içermemesine rağmen, kum ve taş içeren beton yapı malzemeleri kesildiğinde, öğütüldüğünde veya delindiğinde önemli miktarda solunabilir kuvars üretilebilir. Solunabilir silika tozlarına maruz kalma, genç çiftçilerde pnömokonyoz riskini artırır. Düşük çevresel konsantrasyonlar nadiren herhangi bir risk oluşturur, ancak sık sık toz fırtınalarına maruz kalan Himalaya çocuklarında silikoz bildirilmiştir (Leung ve ark. 2012).

Maden ocağı dışında taşocağı, sondaj, dökümhane, seramik imalat, kumlama, inşaat, yol çalışması, cam üretim ve tünel açma meslek gruplarında da çalışan kişilerde meslek hastalığı olarak silikoz ortaya çıkabilmektedir. Silikozis klinikte iki formda ortaya çıkmaktadır: Akut silikozis ve klasik silikozis (Satija ve ark., 2013). Silika maruziyeti ayrıca akciğer enfeksiyonu (özellikle tüberküloz), akciğer kanseri, amfizem, otoimmün hastalıklar ve böbrek hastalığı için artan risk ile ilişkilidir. Bir tür kristal silika kuvars kayacında yaygın olarak bulunmaktadır ve taş malzemeleri kesen, cilalayan veya öğüten işçiler silika tozuna maruz kalabilmektedir. Son zamanlarda, birkaç ülkede, taş imalatı olarak bilinen bir süreç olan, tezgahlar için taş levhaları kesen ve bitiren işçiler arasında silikoz salgınları bildirilmiştir (Rose ve ark., (2019).

Silikoz evrelere ayrılmaktadır: Akut (haftalar ile birkaç yıl içinde gelişir), hızlanmış (10 yıl içinde gelişir) ve kronik (ilk maruziyetten 10 yıldan fazla bir süre sonra gelişir). Hastalığın başlangıcı hem konsantrasyon hem de maruz kalma süresine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Akut silikoz tanısı, maruz kalmış bireylerde nefes darlığı, öksürük, ateş ve plöritik ağrı gibi semptomlar ile ortaya konulmaktadır. Kronik silikoz tanısı daha zordur çünkü asemptomatik olabilir veya sadece hafif-orta dereceli efor dispnesi ile ortaya çıkabilir. Teşhise yardımcı olması için, silika tozuna mesleki olarak maruz kalan kişilerde göğüs radyografisi eşliğinde düzenli klinik muayene önerilmektedir (Leung, 2012; Sato ve ark., 2018).

Silika için 8 saatlik maruziyet limiti OSHA PEL 5 mg/m³ TWA STEL olarak tespit edilmiştir (OSHA, 2022). IARC'ye göre silika tozu Grup 1'de yer almaktadır bu nedenle insanlar için karsinojenik olarak sınıflandırılmış bileşikler içinde bulunmaktadır (IARC, 2022).

Stannozis

“**Stannozis**”, kalay oksit (SnO₂) formundaki kalayın tozu ya da buharının solunmasından kaynaklanan pnömokonyoz şeklinde hastalığa verilen isimdir. Bakır ve altından sonra insanoğlunun en çok kullandığı metal kalaydır. Kalayın kullanımı yaşlaştıkça olarak 5000 yıl evvel neolitik çağa kadar dayanmaktadır.

Kalay, kurşun-kalay ve bakır-kalay şeklinde alaşımlar olarak da karşımıza çıkmaktadır. Kalayın yer kabuğundaki bölgesel dağılımı düzensizdir. Topraklara ve tortulara bağlı kalay nispeten hareketsizdir, ancak rüzgar fırtınalarından, yollardan ve tarım faaliyetlerinden atmosfere salınabilir. Kıtasal toz akışı, volkanik emisyon ve orman yangınları yaklaşık 5000 ton kalay açığa çıkarırken, fosil yakıtların (kömür veya petrol) yakılması veya atık yakma gibi antropojenik kaynakların katkısı ve kalay, organotinler, demir, çelik üretimi ve demir dışı metaller, yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Bu nedenle, kalay atmosferde gazlar ve dumanlar halinde bulunur ve sırasıyla rüzgarla yayılabilen veya yağmurla yıkanabilen toz parçacıklarına bağlanır. Atmosferik kirliliğin insanların günlük kalay alımına katkısı kişi başına 1 mg'dan azdır. Kalay, hayvan ve insan dokularında coğrafi bölgeye, solunan toz veya dumanın türüne ve yutulan gıdaya ve maruz kalma süresine göre çok çeşitli miktarlarda birikir. Kalay tozuna veya dumanına uzun süre maruz kalmak, akciğer dokularında kalay bileşiklerini parçacıklarının birikmesine neden olmaktadır, çünkü kalay tozu ve dumanı zayıf bir şekilde emilir ve metabolize edilir. Çözünmezliği ve emilim eksikliği nedeniyle akciğerde inorganik kalay birikintileri oluşur; dolayısıyla kalay tozunun ana hedef organları akciğerlerdir (Cima, 2011).

Stannozis; erimiş kalayın dökülüşü sırasında ya da madende kalay oksitin paketlenmesi ve nakliyesi sırasında ortaya çıkan tozların inhalasyon yoluyla maruziyeti nedeniyle akciğerlerde radyolojik bulgularla kendini gösteren mesleki bir hastalıktır (Sluis-Cramer, 1989). Stannozisin radyolojik bulgularının görünür olmasına rağmen hastalar klinik olarak iyi durumdadır ve solunum fonksiyon testi değerlerinde sapma yoktur (Yılmaz ve ark., 2009). Kalay için limit değerler OSHA PEL: 0.1 mg/m³ TWA olarak belirlenmiştir (CDC, 2022). Kalay (118), demir gibi (55) ya da baryum gibi (137) yüksek atom ağırlığına sahip olduğundan inhalasyonla maruziyet sonrasında akciğer dokusunda kalay oksit birikimi kolaylıkla görülebilmektedir (Robemon, 1961; Sluis-Cramer, 1989). Yılmaz ve ark. (2009) 70 yaşında ve 40 yıldır kalaycılık yapan bir hastanın olgu sunumunu anlattıkları çalışmalarında hastada solunum fonksiyon testinde hafif restriksiyon, göğüs grafisinde yaygın, küçük, dens retikülonodüler opasitelere rastlamışlardır. Ayrıca toraks bilgisayarlı tomografisinde dens, yaygın nodüler lezyonlar, retikülasyon ve bal peteği görünümü not edilmiştir.

Sluis ve Cramer (1989) 26 yıl boyunca bir kalay madeninde çalışan asemptomatik klinik olarak normal olan bir stannozis hastasını olgu sunumlarında literature sunmuşlardır. Yapılan radyolojik incelemede sol akciğerde küçük opasitelerde artış gözlemlenmiştir. Aynı çalışmadaki bir diğer olgu da ise 55 yaşında ve teneke hurdalardan kalay elde etme işinde çalışmakta olan bir erkek hastaya aittir. Kalay dumanına ek olarak demir tozuna da maruz

kaldığını belirten hastada oskültasyonda prodüktif öksürük ve bazal ral şikayetleri mevcut olduğu belirtilmiştir. Radyografide oldukça fazla yaklaşık 3 mm çapında bilateral nodüller gösterilmiştir.

Talkozis

Sulu bir magnezyum silikat olan talk, yer kabuğunun önemli bir bileşeni değildir. Ancak, jeolojik olarak, talk her zaman dolomitler ve mafik veya ultramafik kayalar gibi magnezyum açısından zengin kayalar üzerinde etkili olan metamorfik, hidrotermal veya metasomatik süreçlerle ilişkilidir. Talk mineralojik ve jeokimyasal doğası, ana kayaçlar tarafından açıkça tanımlanmıştır. Bu mineralin oluşabilmesi için: (a) magnezyumca zengin ana kayalara sahip olması; (b) SiO₂ açısından zengin hidrotermal çözeltiler ve (c) sıvıların dolaşımını destekleyen yapıların varlığı gerekmektedir (Pi-Puig ve ark. 2020).

Talk, endüstride yaygın olarak kullanılan bir hidratlı magnezyum silikattır (Scheel ve ark., 2012). Kâğıt yapımı, makyaj malzemeleri, ilaç, gübre, seramik, hayvan yemi, topraklanma, boyalar ve cilalarda da kullanılmaktadır. Talkın inhalasyon ile maruziyeti sonucu ortaya çıkan parankimal pulmoner fibrozis “**Talkozis**” olarak adlandırılmaktadır (Köksal ve Kayhan, 2019).

Akciğerlerde talk birikmesi tipik olarak granümatöz enflamasyona neden olmaktadır. Fibrotik stroma içerisinde değişen derecelerde yabancı vücut granulomaları ile hastalık karakterize edilir. Ayrıca hastalıkta belirgin histiyositler de tanımlanmıştır (Scheel ve ark., 2012). Talk maruziyeti için 8 saatlik OSHA PEL limit değeri bulunmamaktadır (OSHA, 2022). IARC’ye göre talk Grup 3’de yer aldığı için insanlarda karsinojenik olarak sınıflandırılmamıştır (IARC, 2022).

Sonuç ve Tartışma

İş sağlığı ve güvenliği tedbirleri alınarak madenlere maruziyetin sınırlarının kabul edilebilir limitlerde tutulması insan sağlığı açısından oldukça önem arz etmektedir. Örneğin PM’lerin iş yerlerindeki maruziyet düzeylerinin sürekli olarak ölçümünün yapılması ve limit değerleri geçmeyecek düzeyde tutulması gerekmektedir. Toksisitesi otoritelerce belirlenmiş IARC Grup 1 sınıflandırmasında bulunan ya da OSHA PEL TWA STEL değeri düşük olan madenlerin bulunduğu ortamlarda maruziyeti azaltmak için kişisel koruyucu donanım kullanılması da tavsiye edilmektedir. İş yeri kaynaklı madenlere maruziyet düşünüldüğünde idari olarak meslek hastalığı oluşumun önlenmesi için çalışma sürelerinin azaltılması, dönüşümlü çalışma gibi maruziyeti azaltacak önlemlerin yanı sıra altı ayda bir ya da yılda bir yapılacak sağlık kontrolleri ile maruziyetin biyoizlenmesi de sağlanabilmektedir.

Endüstride, madencilik sektöründe madenlere maruziyet gelişebilmekte ve maruziyet sınırları limit değerleri aştığında akut ya da kronik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Hastalıkların önlenmesi için maruziyetin önlenmesi ve tehlikenin tanımlanarak azaltılmasını içeren işveren yükümlülükleri, maruziyet değerlerinin belirlenmesi ve risk analizi yapılması, çalışanların sağlık gözetimi, maruz kalması muhtemel grubun eğitimi ve bilgilendirilmesi başlıklarında önlem ve tedbirlerin alınması ve uygulanması tavsiye edilmektedir.

Etik Kurul Onayı

Yayın için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar, hiçbir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Finansal destek

Araştırmada hiçbir bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2007. Toxicological Profile for Barium and Compounds (*Update*). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
2. Akar, E., Yildiz, T., & Atahan, S. (2018). Pulmonary siderosis cases diagnosed with minimally invasive surgical technique: A retrospective analysis of 7 cases. *Annals of Thoracic Medicine*, 13(3), 163.
3. Balcı, K., 1991, " Göğüs Hastalıkları, Pnömonyozlar ", Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, s. 425-443, Konya.
4. Billings, C. G., & Howard, P. (1993). Occupational siderosis and welders' lung: a review. *Monaldi Archives for Chest Disease= Archivio Monaldi per le Malattie del Torace*, 48(4), 304-314.
5. Brown, M. J., & Woolf, A. D. (2022). Zamfara gold mining lead poisoning disaster—Nigeria, Africa, 2010. In *History of Modern Clinical Toxicology* (pp. 97-107). Academic Press.
6. Buchta, M., Kiesswetter, E., Otto, A., Schaller, K. H., Seeber, A., Hilla, W., ... & Letzel, S. (2003). Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes. *International archives of occupational and environmental health*, 76(7), 539-548.
7. Büyükoğlu, H., Kaya, E., Kanbay, A., Oymak, F.S., Gülmez, İ., Demir, R., (2010) Antrakozis ve Tüberküloz Birlikteliği, 20-24 Ekim 2010, Tusad Solunum-Antalya Türkiye Bildiriler: (s. 96).
8. Chattree A., Dan S., Jeyasundari J., Rathish R. J., Nguyen T. A., Rajendran S., (2022). 10 - Detection and evaluation of trace metals in soil using nanosensors, Editor(s): Adil Denizli, Tuan Anh Nguyen, Susai Rajendran, Ghulam Yasin, Ashok Kumar Nadda, In Micro and Nano Technologies, Nanosensors for Smart Agriculture, Elsevier, Pages 217-235, ISBN 9780128245545, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824554-5.00021-5>.
9. Cima, F. (2011). Tin: environmental pollution and health effects. *Encyclopedia of environmental health*, 10, 351-359.
10. CDC (2022, Haziran) Retrieved from <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/tin-org.html>
11. CDC (2022, Haziran) Retrieved from <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxFAQs/ToxFAQsDetails.aspx?faqid=326&toxid=57>
12. Cihangiroğlu, M., MUZ, M. H., Serhatlıoğlu, S., Akfırat, M., & Özdemir, H. (2001). Asbestozisin YRBT Bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 49(4): 439-44.

13. Corte, G. L., & Dubois, L. (1975). Determination of trace amounts of mercury in rock samples. *Microchimica Acta*, 63(1), 69-77.
14. Çavuşoğlu, İ., Hatun, E. K. T. İ., Güvendi, A., Gökcan, A., & Demir, H. (2020). Bir yeraltı altın madeninde kişisel koruyucu donanımlar için risk değerlendirilmesi. *Yerbilimleri*, 41(1), 100-113.
15. Dogrul, Z., Turk, M., Kurtul, S., & Savas, R. (2017). A Case Report of Nonfibrinogenic Pneumoconiosis: Siderosis. *EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL INVESTIGATION*, 1(1), 19-21.
16. Duran, Z., Erdem, B., & Doğan, T. (2021). Açık Maden İşletmelerinde Partikül Madde Salınımı: Literatür Araştırması. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 29(3), 450-465.
17. Ediz, İ. G., Beyhan, S., & Yuvka, Ş. (2001). Madencilikte Tozlara Bağlı Meslek Hastalıkları. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (002), 111-120.
18. Essing, H. G., Bühlmeier, G., Valentin, H., Kemmerer, G., & Prochazka, R. (1976). Disturbances in health after long-term BaCO₃ exposure in the production of ceramics for electric insulation. *Arbmed. Sozmed. Praventivmed*, 11(12), 299-302.
19. Faria, M. D. A. M. (2003). Chronic occupational metallic mercurialism. *Revista de saúde pública*, 37, 116-127.
20. Frey, P. A., & Reed, G. H. (2012). The ubiquity of iron.
21. Gülhan, P. Y. Asbeste Bağlı Akciğer Hastalıkları. Göğüs Hastalıkları, 15.
22. Ghazi, A. M., Millette, J. R. (1964). 4 - Lead, Editor(s): Robert D. Morrison, Brian L. Murphy, Environmental Forensics, Academic Press, , Pages 55-79, ISBN 9780125077514, <https://doi.org/10.1016/B978-012507751-4/50026-4>.
23. Gryech, I., Ben-Aboud, Y., Guermah, B., Sbihi, N., Ghogho, M., & Kobbane, A. (2020). MoreAir: a low-cost urban air pollution monitoring system. *Sensors*, 20(4), 998.
24. HSGM, (2022, Haziran). Retrieved from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/raporlar/Turkiye_Asbest_Kontrolu_Stratejik_Plani_2012.pdf
25. Hoffmann, B., Boogaard, H., de Nazelle, A., Andersen, Z. J., Abramson, M., Brauer, M., ... & Thurston, G. (2021). WHO Air Quality Guidelines 2021–Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations. *International journal of public health*, 88.
26. IARC (2022, Haziran) Retrieved from <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

27. Ip, M. F., Li, S. H., & Wai, T. Y. (2018). Lead poisoning—an aetiology not to be missed. *Hong Kong Med J*, 24, 639-41.
28. Karakaş, B. (2015). İç ve dış hava ortamlarında partiküler madde (pm10, pm2.5 ve pm1) konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.
29. Khalimov, Y. S., Tsepkova, G. A., & Vlasenko, A. N. (2021). Berylliosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 23(4), 265-272.
30. Kim, C. S., Rytuba, J. J., & Brown Jr, G. E. (2004). Geological and anthropogenic factors influencing mercury speciation in mine wastes: an EXAFS spectroscopy study. *Applied Geochemistry*, 19(3), 379-393.
31. Köksal, N., & Kayhan, S. (2019). Diğer Pnömokonyozlar ve Metallerle Bağlı Akciğer Hastalıkları.
32. Kurland, L. T., Faro, S. N., & Siedler, H. (1960). The outbreak of a neurological disorder in Minamata, Japan and its relation to the ingestion of seafoods contaminated by mercuric compounds. *World Neurol*, 1, 370-395.
33. Leung, C. C., Yu, I. T. S., & Chen, W. (2012). Silicosis. *The Lancet*, 379(9830), 2008-2018.
34. Liu, W., Yang, J., & Xiao, B. (2009). Review on treatment and utilization of bauxite residues in China. *International Journal of Mineral Processing*, 93(3-4), 220-231.
35. Miller Jr, W. T., Geftter, W. B., & Miller Sr, W. T. (1992, April). Asbestos-related chest diseases: plain radiographic findings. In *Seminars in roentgenology* (Vol. 27, No. 2, pp. 102-120). WB Saunders.
36. Morgan WKC, Seaton A. *Occuparional Lung Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984: 480-484.
37. O'Carroll, R. E., Masterton, G., Dougall, N., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M. (1995). The neuropsychiatric sequelae of mercury poisoning: the Mad Hatter's disease revisited. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 95-98.
38. Okumuş, H., & Arcasoy, A. (2018). Raw Materials And Metal Oxides That Might Bring About Health Problems In The Production Of Ceramic. *Journal of Awareness*, 3(2), 1-1.
39. OSHA (2022, Haziran) Retrieved from <https://www.osha.gov/chemicaldata>
40. Özkan, T., & Yıldız, Z. Tozlu Ortamlarda Çalışanların Sağlığı Üzerine Tozun Etkileri. *Karaelmas Journal of Occupational Health and Safety*, 5(3), 237-245.
41. Patır, D. Ç., & Akar, H. (2018) Mesleki maruziyet nedeni ile alüminyum intoksikasyonu olan olguda gelişen polinöropati ve Alzheimer hastalığı: Olgu sunumu. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 4(4), 191-193.
42. Pi-Puig, T., Animas-Torices, D. Y., & Solé, J. (2020). Mineralogical and geochemical characterization of talc from two mexican ore deposits (oaxaca and

- puebla) and nine talcs marketed in mexico: Evaluation of its cosmetic uses. *Minerals*, 10(5), 388.
43. Resmi gazete (2013). Retrieved from <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18989&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
 44. Robemon AJ, Rivers D, Nagelschmidt G, Duncomb P. Stannosis. *Lancet* 1961; I: 1089-1093.
 45. Rose, C., Heinzerling, A., Patel, K., Sack, C., Wolff, J., Zell-Baran, L., ... & Harrison, R. (2019). Severe silicosis in engineered stone fabrication workers—California, Colorado, Texas, and Washington, 2017–2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(38), 813.
 46. Safinejad, M., Azari, M. R., Zendehtdel, R., Rafieepour, A., Khodakarim, S., & Khodarahmi, B. (2019). Occupational and biological monitoring of workers exposed to airborne dust in Gol-e-Gohar Iron Ore mine. *Health*, 16(1), 23-32.
 47. Satija, B., Kumar, S., Ojha, U. C., & Gothi, D. (2013). Spectrum of high-resolution computed tomography imaging in occupational lung disease. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 23(04), 287-296.
 48. Sato, T., Shimosato, T., & Klinman, D. M. (2018). Silicosis and lung cancer: current perspectives. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, 9, 91.
 49. Scheel, A. H., Krause, D., Haars, H., Schmitz, I., & Junker, K. (2012). Talcum induced pneumoconiosis following inhalation of adulterated marijuana, a case report. *Diagnostic Pathology*, 7(1), 1-5.
 50. Shankle, R., & Keane, J. R. (1988). Acute Pnaralysis From Inhaled Barium Carbonate. *Archives of neurology*, 45(5), 579-580.
 51. Sluis-Cremer, GK, Thomas, RG, Goldstein, B.& Solomon, A. (1989). Stannosis-a report of 2 cases. *South African Medical Journal*, 75(3), 124-126.
 52. Smith, C. J., & Perfetti, T. A. (2019). An approximated one-quarter of IARC Group 3 (unclassifiable) chemicals fit more appropriately into IARC Group 4 (probably not carcinogenic). *Toxicology Research and Application*, 3, 2397847319840645.
 53. Spalgais, S., Kumar, R., & Mrgipuri, P. (2020). Symptomatic pulmonary siderosis in scissors/knife sharpening worker: A case report. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 24(1), 42.
 54. Stahl, G., & Bagot, J. L. (2020). Beryllium metallicum. *La Revue d'Homéopathie*, 11(2), e15-e17.
 55. Stride, P. (2021). Zeehan Hospital, Zeehan, Tasmania. The First Forty Years, During The Mining Boom 1894-1934 The Curious Case of the Missing Lead Poisoning. *Ame J Surg Clin Case Rep*, 3(13), 1-83.

56. Şimşek C., Akkurt, İ., (2022, Haziran) Retrieved from <http://file.lookus.net/TGHYK/tghyk.10.pdf>
57. Taylor, T. P., Ding, M., Ehler, D. S., Foreman, T. M., Kaszuba, J. P., & Sauer, N. N. (2003). Beryllium in the environment: a review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 38(2), 439-469.
58. Uçar, E. Y., Araz, Ö., Akgün, M., Meral, M., Sağlam, L., Kaynar, H., & Görgüner, A. M. (2014). Bronchial Anthracosis-Anthraxofibrosis: Potential Causes and Clinical Characteristics. *Eurasian J Pulmonol*, 16(1), 17-20.
59. van Eijkeren, J. C., Olie, J. D. N., Bradberry, S. M., Vale, J. A., De Vries, I., Clewell III, H. J., ... & Hunault, C. C. (2017). Modeling the effect of succimer (DMSA; dimercaptosuccinic acid) chelation therapy in patients poisoned by lead. *Clinical Toxicology*, 55(2), 133-141.
60. Virta, R. L. (2000). Asbestos. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
61. Waters, H. (2019). The biopower of ignorance: Individualizing blame for lead poisoning in Kabwe, Zambia. *Environment and Planning E: Nature and Space*, 2(2), 390-408.
62. WHO (1999). Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-OEH-99-14>
63. Yilmaz, A., Gocmen Ocal, S., Doruk, S., & Acu, B. (2009). Is tin fume exposure benign or not? Two case reports. *Tuberk Toraks*, 57(4), 422-426.
64. Zachi, E. C., Ventura, D. F., Faria, M. A. M., & Taub, A. (2007). Neuropsychological dysfunction related to earlier occupational exposure to mercury vapor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 425-433.

32. Bölüm

Ölümden Dönen Hücre - Anastazis

Fatma FIRAT¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji AD

Apoptoz, kaspazlar denen hücre ölüm proteinleri tarafından gerçekleştirilen programlanmış hücre ölümü olarak bilinir. Cellat kaspazların aktivitesi, hücrelerin büzüşmesine, kabarcıklar oluşturmaya ve apoptotik cisimcikler oluşturarak parçalanmasına neden olur ve bu süreç apoptotik hücreler için geri dönüşsüz bir ölüm yolu olarak kabul edilir. Ancak, yeni çalışmalar, cellat kaspazların aktivasyonundan sonra bile, geçici apoptotik uyarılara karşı, hücrelerin hayatta kalabileceğini göstermiştir. Cellat kaspazların aktive olmasından sonra hücrenin geri dönüş olmayan bir şekilde ölüme gittiği **Anastasis'in** keşfine kadar söylenebilirdi. Geçmişte yapılan birçok çalışmayla birlikte aslında anastasisin ipuçları belirmiş ve apoptozun kaspazlar tarafından başlatılmasının ölümcül olmayabileceği görülmüştür. 2012 yılında Tang HL. Ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kimyasal öldürücülere maruz bıraktıkları hücrelerin zar yapısının bozulması, hücrenin büzülmesi ve kaspaz 3 aktivasyonu başladıktan sonra ortamdan kimyasal öldürücülerin çekilip taze besiyeri eklenmesi ile birkaç saat sonra hücrelerde morfolojik iyileşmenin olduğunu görmüşlerdir. Bu durum Yunanca da yeniden canlanmak anlamına gelen **anastasis** olarak adlandırılmıştır. Bu süreçte hücrelerin çeşitli fiziksel ve kimyasal indükleyiciler ile apoptozları başlatılmıştır. Apoptoz başlatan, etanol, DMSO, staurosporin, jasplakinolide ve kukurbitasin, sikloheksimit ile birleştirilmiş ölüm indükleyici ligand TNF α gibi kimyasal apoptoz indükleyiciler, protein açlığı, soğuk şok, fizyolojik stres gibi fiziksel indükleyiciler gibi birden fazla uyarı tipine maruz kaldıktan sonra bile hücrelerde iyileşme gözlenmiştir. Hücrelerin iyileşebileceği apoptotik indükleyicilerin çeşitliliğini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

In vitro olarak, rahim ağzı kanseri hücresi HeLa ve glioma hücre dizisi H4 dahil olmak üzere çok sayıda kanser hücre hattında anastasis gözlemlenmiştir. Anastasis ayrıca NIH3T3 gibi ölümsüzleştirilmiş kanser olmayan hücre dizilerinde ve karaciğer ve kalpten izole edilen primer hücrelerde de gözlemlenmiştir. İn vivo olarak, Drosophila'daki epitel dokularında, memeli kardiyak miyositlerinde ve nöronlarında ve C. Elegans'ın nöronal hücrelerinde anastasis olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Anastasisin nispeten yakın zamanda keşfedilmiş olmasına rağmen, gözlemlendiği hücre tiplerinin ve hayvanların çeşitliliği, tüm hücre tipleri için olmasa da çoğu için genel olabileceğini düşündürmektedir. Farelerde ve tavşanlarda geçici iskemiyeye maruz kalan kardiyak miyositleri içeren örnekler in vivo anastasis tanımına uygun örneklerdir. Tau proteinini aşırı eksprese eden fare nöronları, kaspaz-3 aktivasyonundan kurtularak nöron hücre yumaklarının oluşmasına katılmıştır. Memelilerde ve sineklerde anastasisin keşfi, bunun eski ve evrimsel olarak

korunmuş bir hücresel süreç olduğunu düşündürmektedir. *Drosophila*' da, doku gelişimi sırasında larva beyinin ve optik loblarının gelişim sürecinde kaspaz 3 aktivasyonundan kurtulan ve hayatta kalan hücrelerin olduğu görülmüştür. Bu durumda anastazisin gelişimsel bir versiyonu olduğu düşünülebilir. Gelişim sırasında hücreler alan, besinler ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere yaşamsal kaynaklar için birbirleriyle rekabet eder. Yeterli kaynakları olmayan hücreler apoptotik yolu başlatır. Bununla birlikte, bazı hücrelerin ölümü aslında diğerlerinin üzerindeki stresi hafifletebilir, kaynakları serbest bırakabilir ve iyileşmelerine izin verebilir. Hızlı büyüyen dokularda, bazı hücrelerin kaspaz aktivasyonuna yol açan büyüme faktörlerinin eksikliği veya mekanik sıkıştırma gibi rastgele geçici stresler sırasında ölmeleri bazılarının ise hayatta kalmaları yani geçici kaspaz aktivasyonuna uğramaları gelişimsel anastazisi anımsatmaktadır.

Anastasis ve apoptotik olmayan kaspaz aktivasyonu arasındaki fark nedir?

Bazı hücrelerin, hücre ölümüne neden olmadan, normal gelişimin bir parçası olarak başlatıcı veya uygulayıcı kaspazları aktive ettiği bilinmektedir. Özel durumlarda, kaspaz aktivasyonu hücrenin belirli bölmelerinde lokalize olur ve kısmi hücre yıkımına neden olur. Bu tip apoptotik olmayan kaspaz fonksiyonunun bir örneği, sperm olgunlaşmasında, dendrit yeniden şekillenmesinde ve olgun lens epitel hücrelerinde ve kırmızı kan hücrelerinde nükleer yıkımda meydana gelir. Bu örneklerin anastasis ile ortak yanı, kaspazların öldürücü olmayan aktivasyonu ve hücrenin hayatta kalmasıdır. Farklı olan yanı ise hücrelerin ölüm riski altında olmamalarıdır. Anastasisde hücreler, yeterince uzun süre devam ederse onları öldürebilecek bir stres yaşarken, kaspaz aktivitesinin normal bir işlev gerçekleştirdiği hücrelerde, ölümü önlemek için aktivite seviyesi ve/veya lokalizasyonu kısıtlanır.

Anastasis basitçe apoptotik sürecin durdurulması olarak kabul edilmemelidir. Etanole maruz kalan HeLa hücrelerinin transkriptom profili, anastazın apoptotik sürecin basitçe durdurulmasından ziyade iki ayırt edilebilir aşamadan oluşan aktif bir süreç olduğunu göstermiştir. Erken aşama, birçok transkripsiyon faktörünün transkripsiyonunu, stres tepkisini, hücre döngüsüne yeniden girişi ve çoğalmayı içerir. Geç evredeki hücreler ise, sitoskeletal yeniden düzenleme ve morfolojik değişim sergiler ve daha fazla göç ederler. Yani hayatta kalan hücreler yaşamsal faaliyetlerinin (göç ve çoğalma) gibi sürdürürler.

Kaspaz-3 aktivitesinden sağ kurtulan hücreler ve anastasis arasında fark var mıdır?

Hücreler stres altındayken kaspaz 3 aktive edilir ve apoptotik süreç başlatılmadan aktive kaspaz taşıyan hücrelerin varlığı bildirilmiştir. 2015 yılında Liu ve ark. MCF10A hücrelerinin, düşük doz 56Fe iyon ışınımına maruz kaldıktan sonra aktive kaspaz 3 ile hayatta kalabildiğini bildirmişlerdir. Aynı grup, bazı MCF10A hücrelerinin, kaspaz 3 aktive olmasına rağmen Myc aşırı ekspresyonunun neden olduğu hücre ölümünden kaçabildiğini bildirmiştir. Ichim ve ark. küçük bir mitokondri fraksiyonunda mitokondriyal dış membran geçirgenliğini (MOMP) indükleyerek, ölümcül olmayan kaspaz 3 aktivasyonunu başlattıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, kaspaz 3 aktive olmasına rağmen, başka hiç bir apoptotik işaret bildirilmemiştir, bu nedenle apoptotik sürecin tam olarak başlatıldığı söylenememektedir ancak anastazi saptamak için tasarlanmış deneylerde, apoptotik indükleyici ile muamele edilen hücrelerin çoğunda hücre büzülmesi, membran kabarması ve Annexin V boyaması gözlemlenmektedir. Apoptoz alanındaki çalışmaların çoğu, kaspaz aktivasyonunun ya hep ya hiç olayı olduğunu öne sürse de, diğer çalışmalar, farklı hücrelerin, kaspaz 3 aktivitesinin öldürücü seviyesi için farklı eşiklere sahip olduğunu bildirmektedir. Yapılan bir çalışmada ölümcül dozda etanole maruz bırakılan NIH 3T3 fibroblast hücrelerinin onkojenik transformasyon geçirdiği ve kromozomal anomaliler gösterdiği bildirilmiştir ancak anastaz belirteçlerini genetik yada epigenetik olarak koruyup korumadıkları bilinmemektedir. Peki hücreler neden anastaze baş vururlar? Hücrelerin şiddetli ancak geçici bir yaralanma sonucu, radyasyona maruz kalma veya kimyasal strese yanıt olarak ortaya çıkacak kalıcı doku hasarını sınırlamak için geliştirilmiş bir mekanizma olabilir.

Anastazın kanser için potansiyel etkileri nelerdir?

Radyasyon ve yaygın olarak kullanılan birçok kemoterapi ilacı apoptozu indükler ve toksisiteleri nedeniyle geçici olarak verilir. Bu nedenle, tümör hücreleri normal olarak faydalı anastaz iyileşme sürecini seçerse ve böylece tedaviye bağlı hücre ölümünden kaçarsa, anastaz, tedaviyi takiben nüksün altında yatan mekanizma olabilir. Anastaz kanser hücre hatları ile olan çalışmalarda gözlemlenmiştir ve anastaz geçirmiş servikal kanser hücrelerinin bir kısmının hücre morfolojisinde değişiklikler sergiledikleri ve göç yeteneklerinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, tümör hücrelerinde anastaz metastaza katkıda bulunabilir. Anastazın altında yatan mekanizmaları araştırmak ve geliştirmek veya engellemek için yöntemler bulmak, kanser için yeni tedavi stratejileri sağlayabilir.

REFERANSLAR

1. Tang HL, Tang HM, Mak KH, Hu S, Wang SS, Wong KM, et al. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *Mol Biol Cell*. 2012;23:2240–52. doi:10.1091/mbc.E11-11-0926.
2. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239–57.
3. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35:495–516. doi:10.1080/01926230701320337.
4. Rehm M, Dussmann H, Janicke RU, Tavaré JM, Kogel D, Prehn JHM. Singlecell fluorescence resonance energy transfer analysis demonstrates that caspase activation during apoptosis is a rapid process. Role of caspase-3. *J Biol Chem*. 2002;277:24506–14. doi:10.1074/jbc.M110789200.
5. Tyas L, Brophy VA, Pope A, Rivett AJ, Tavaré JM. Rapid caspase-3 activation during apoptosis revealed using fluorescence-resonance energy transfer. *EMBO Rep*. 2000;1:266–70. doi:10.1093/embo-reports/kvd050.
6. Albeck JG, Burke JM, Aldridge BB, Zhang M, Lauffenburger DA, Sorger PK. Quantitative analysis of pathways controlling extrinsic apoptosis in single cells. *Mol Cell*. 2008;30:11–25. doi:10.1016/j.molcel.2008.02.012.
7. Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell Death Differ*. 2017;24:1380–9. doi:10.1038/cdd.2017.44.
8. Reddien PW, Cameron S, Horvitz HR. Phagocytosis promotes programmed cell death in *C. elegans*. *Nature*. 2001;412:198–202. doi:10.1038/35084096.
9. Sun G, Guzman E, Balasanyan V, Conner CM, Wong K, Zhou HR, et al. A molecular signature for anastasis, recovery from the brink of apoptotic cell death. *J Cell Biol*. 2017. doi:10.1083/jcb.201706134.
10. Tang HL, Tang HM, Fung MC, Hardwick JM. In vivo CaspaseTracker biosensor system for detecting anastasis and non-apoptotic caspase activity. *Sci Rep*. 2015;5:9015. doi:10.1038/srep09015.
11. Tang H, Tang H, Montell D. Stress induced mutagenesis, genetic diversification, and cell survival via anastasis, the reversal of late stage apoptosis. In: *Stress-induced mutagenesis*. New York, NY: Springer; 2013. p. 223–41. doi:10.1007/978-1-4614-6280-4_11.
12. Ding AX, Sun G, Argaw YG, Wong JO, Easwaran S, Montell DJ. CasExpress reveals widespread and diverse patterns of cell survival of caspase-3 activation during development in vivo. *Elife*. 2016;5, e10936. doi:10.7554/eLife.10936.

13. Kenis H, Zandbergen HR, Hofstra L, Petrov AD, Dumont EA, Blankenberg FD, et al. Annexin A5 uptake in ischemic myocardium: demonstration of reversible phosphatidylserine externalization and feasibility of radionuclide imaging. *J Nucl Med*. 2010;51:259–67. doi:10.2967/jnumed.109.068429.
14. de Calignon A, Fox LM, Pitstick R, Carlson GA, Bacskaï BJ, Spires-Jones TL, et al. Caspase activation precedes and leads to tangles. *Nature*. 2010;464:1201–4. doi:10.1038/nature08890.
15. Levayer R, Dupont C, Moreno E. Tissue crowding induces caspasedependent competition for space. *Curr Biol*. 2016;26:670–7. doi:10.1016/j.cub.2015.12.072.
16. Nakajima Y-I, Kuranaga E. Caspase-dependent non-apoptotic processes in development. *Cell Death Differ*. 2017;24:1422–30. doi:10.1038/cdd.2017.36.
17. Liu X, He Y, Li F, Huang Q, Kato TA, Hall RP, et al. Caspase-3 promotes genetic instability and carcinogenesis. *Mol Cell*. 2015;58:284–96. doi:10.1016/j.molcel.2015.03.003.
18. Cartwright IM, Liu X, Zhou M, Li F, Li C-Y. Essential roles of Caspase-3 in facilitating Myc-induced genetic instability and carcinogenesis. *Elife*. 2017;6, e26371. doi:10.7554/eLife.26371.
19. Ichim G, Lopez J, Ahmed SU, Muthalagu N, Giampazolias E, Delgado ME, et al. Limited mitochondrial permeabilization causes DNA damage and genomic instability in the absence of cell death. *Mol Cell*. 2015;57:860–72. doi:10.1016/j.molcel.2015.01.018.
20. Florentin A, Arama E. Caspase levels and execution efficiencies determine the apoptotic potential of the cell. *J Cell Biol*. 2012;196:513–27. doi:10.1083/jcb.201107133.
21. Gong Y-N, Guy C, Olauson H, Becker JU, Yang M, Fitzgerald P, et al. ESCRT-III acts downstream of MLKL to regulate necroptotic cell death and its consequences. *Cell*. 2017;169:286–300.e16. doi:10.1016/j.cell.2017.03.020.
22. Overholtzer M, Brugge JS. The cell biology of cell-in-cell structures. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:796–809. doi:10.1038/nrm2504.
23. Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res*. 2000;256:42–9. doi:10.1006/excr.2000.4838.
24. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9:193–9. doi:10.7150/ijms.3635.
25. Sun G, Montell DJ. Q&A: Cellular near death experiences-what is anastasis? *BMC Biol*. 2017 Oct 24;15(1):92. doi: 10.1186/s12915-017-0441-z.