

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDAKİ GELİŞMELER

Editörler
Dr. Öğr. Üyesi Dilek ATİK
Uzman Dr. Nuray KILIÇ



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDAKİ GELİŞMELER

Editörler

Dr. Öğr. Üyesi Dilek ATİK

Uzman Dr. Nuray KILIÇ



Sağlık Bilimleri Alanındaki Gelişmeler

Editörler: Dr. Öğr. Üyesi Dilek Atik

Uzman Dr. Nuray Kılıç

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Mart 2022

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8109-12-2

© Duvar Yayınları

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt:REPRO BİR

Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti.

İvogsan 1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim

Yenimahalle/Ankara

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Sülükler ve Tıbbi Önemi	7
Ayşe Karakuş, Vural Denizhan	

Bölüm 2

Perikard ve Hastalıkları	23
Cengiz GÜVEN, Mümtaz Murat YARDIMCI	

Bölüm 3

Bazı Antioksidanların Periodontal Hastalıktaki Önemi	37
Dilek ÖZKAN ŞEN, Zeynep TAŞTAN EROĞLU	

Bölüm 4

mikroRNA'lar ve Meme Kanserindeki Potansiyel Etkileri	51
Elif ERTÜRK	

Bölüm 5

Testiste İskemi/ Reperfüzyon Hasarı	69
Emre DEMİRCİ	

Bölüm 6

Psoriasis	83
Fadime Çetin	

Bölüm 7

Nörodejeneratif Hastalıkların Genetiği	99
Fadime Çetin, F. Sırrı Çam	

Bölüm 8

Kistik Akciğer Hastalıklarında Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	125
Furkan Kaya	

Bölüm 9

Çocuklarda Servikal İntervertebral Disk Kalsifikasyonu ve Önemi	137
Hakan Ak	

Bölüm 10

Diyabetik Nefropatide Güncel Yaklaşımlar	147
HASAN ESAT YÜCEL	

Bölüm 11

Hıçkırık Yakınması Olan Hastaya Yaklaşım	169
İhsan BOYACI	

Bölüm 12

Travmatik İntrakraniyal Kanamalar ve Tedavisi	193
İhsan CANBEK, Serhat YILDIZHAN	

Bölüm 13

Sporda Doping ve Son Yıllarda Doping Amacıyla	
Suistimal Edilen İlaç Bileşikleri	205
İnci Selin DOĞAN, Muhammed KARAL, Vahit Avni Can AKYILDIZ	

Bölüm 14

Covid-19 Ve Periodontal Hastalık Önleme/Tedavisinde	
Renin-Anjiotensin Sistemi Ortak Hedef Olabilir mi?	243
İrem TOSUN BALCI	

Bölüm 15

Ortopedide Yapay Zekâ Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar	259
Mehmet Ali ŞİMŞEK, Yaşar Mahsut DİNÇEL	

Bölüm 16

Dirençli Hipertansiyon	281
Samet Sayılan	

Bölüm 17

Spontan İntraserebral Hematomlarda Güncel Tedavi Yönetimi	295
Serhat YILDIZHAN, İhsan CANBEK	

Bölüm 18

Ebelik ve Sanal Öğrenme	305
Tuğba YILMAZ, Esin ÇEBER TURFAN	

Bölüm 20

Dekübit Ülserinde Alternatif Bir Tedavi: Apiterapi 323
Sıddıka ERSOY, Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ, Rukiye YILDIRIM

Bölüm 20

İyi Huylu (Benign) Kemik Tümörleri 345
Tuğrul Ergün

Bölüm 21

Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım: 361
Tanı, Tedavi ve Yönetim
Usame RAKİP

Bölüm 22

Hayvancılık İşletmelerinde Biyogüvenliğin ve İş Hijyenin Önemi 381
Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ, Gülşen GONCAGÜL

Bölüm 23

Bebek Beslenme Ürünlerindeki Organik Ve İnorganik Kontaminasyonlar 399
Hande YÜCE, Neşe BAŞAK TÜRKMEN,
Sümeyye ASLAN, Songül ÜNÜVAR

Bölüm 24

Acil Serviste Göğüs Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım 415
Nuray Kılıç

Bölüm 25

Kızamıktan Fazlası: Subakut Sklerozan Panensefalit 421
Furkan Asan

Bölüm 26

Hemşirelik Tanısı ile Tıbbi Tanı Farklılıkları 431
Sıdika KESTEL

Bölüm 27

Ağız Bakımının Mekanik Ventilator İlişkili Pnömonide Önemi 437
Sıddıka ERSOY, Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ,
Sümeyra KAYACAN YÜCEL

Bölüm 28

463

Zorlu Kök Kanal Konfigürasyonlarının

Endodontik Tedavisi

Ayşe Begüm YİĞİT, Banu ARICIOĞLU

Bölüm 1

Sülükler ve Tıbbi Önemi

Ayşe Karakuş¹

Vural Denizhan²

1 Dr. Öğretim üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı,
Zeve Kampüsü, Van-Türkiye

2 Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı,
Zeve Kampüsü, Van-Türkiye

1. Giriş

Tıbbi sülüklerin tarihte ilk kez eski Mısır’lılar tarafında kullanıldığı bilinmektedir. Yazının yaygın kullanımı ile Milattan Sonra birinci yüzyıldan itibaren Çin, Farsça ve Arapça metinlerde sülükler ve onları adlandırmaları görülmektedir. Sülükler, çok eski çağlardan beri, parazit oldukları halde alternatif tıp uygulamalarında tedavi edici amaçla kullanımlarından dolayı sağlık açısından önem arz eden canlılardır (1). İlk olarak, tüm vücut sistemlerinin homeostazide olduğu ve hastalığın dengesizlikten kaynaklandığı teorisini geliştiren Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra İbni Sina, sülüklerin, ıslak hacamattan daha derin kaynaklardan kan aldığı fikrine dayandırmıştır. (2). Bundan birkaç yüzyıl sonra Galen (M.S. 129-199), “hastalıkların salgısal (humoral) teorisi” ni ortaya koyarak, insan vücudunun kan, balgam, sarı safra ve siyah safra olmak üzere dört salgı içerdiğini belirtmiştir. Bu sıvıların dengesindeki değişimlerin hastalıklarla sonuçlandığını, sülüklerin fazla kanı uzaklaştırmakla bu dengeyi yeniden oluşturmaya yardım ettiklerini bildirmişlerdir. Deganc ve Zdravic, ilk olarak venöz birleşmeye maruz kalan bir flebi korumak için sülükleri kullanmışlar ve o zamandan beri plastik cerrahi alanında sülüklerin kullanımı yaygınlaşmıştır (3). 1980’lerde Fransız cerrahlar arteriyel anastomoz uygulanan distal parmak replantasyonlarında venöz dolaşımı sürdürmek için sülükleri kullanmışlardır. Sülükler şu anda hirudoterapi, mikrovasküler, replantasyon, rekonstrüktif cerrahi ve travma cerrahisi sonrası oluşan venöz tıkanıklığın tedavisinde kullanılmaktadır (4, 5). Dünyanın farklı coğrafyalarında çok çeşitli sülük türleri yaşamaktadır (6). Sülüklerin bir kısmı omurgalılarda, diğer bir kısmı da omurgasız canlılarda paraziter etki göstermekte olup, çoğu ektoparazit olup kan emerek beslenirken, diğer bazı türleri ise küçük omurgasızları ve böcek larvalarını yiyerek beslenmektedirler (6,7). Sülüklerin (sulara bağımlı olmakla beraber) karasal ve yarı karasal formları bulunmaktadır. Birçoğu suların sığ kısımlarında taş ve bitkiler üzerinde yaşamlarını sürdürebildiği gibi daha farklı alanlarda da yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Bazı türleri ise göllerde, havuzlarda, yavaş akıntılı yerlerde, akış hızı yüksek akarsularda ve bataklıklarda yaşamaktadırlar (8). Sülükler hermafrodit ve kan emici annelidlerdir. Tıbbi sülükler Arhynchobdellida takımına ve Hirudinidae ailesine ait 650’den fazla sülük türünün bulunmakla birlikte bunlardan sadece 15 türü tıbbi sülük olarak sınıflandırılmıştır. Dünyanın genelinde en fazla bilinen sülük türleri; *H. medicinalis*, *H. verbana* ve *H. orientalis*’tir (9). Hastalıklarda tedavi edici özelliği olan sülük türleri olarak; *Hirudo medicinalis* ve *H. verbana* bunların başında gelmektedir. *H. orientalis*, *H. troctina*, *Hirudinaria manillensis* (Asya tıbbi sülüğü) ve *Macrobdella decora* (Kuzey Amerika tıbbi sülüğü) gibi diğer sülük türleri de bazen tedavi amaçlı kullanılmaktadır. *Hirudo* cinsi tüm sülük türleri tıbbi amaçla

kullanılabilmekle birlikte ülkemizde bugüne kadar saptanan tıbbi sülük türleri *H. medicinalis*, *H. verbana* ve *H. sulukii*'dir. Ayrıca *Limnatis nilotica* 'da ülkemizde bulunan diğer bir türüdür. Ancak tıbbi kullanımıyla ilgili henüz bir bilgi bulunmamaktadır (6, 10).

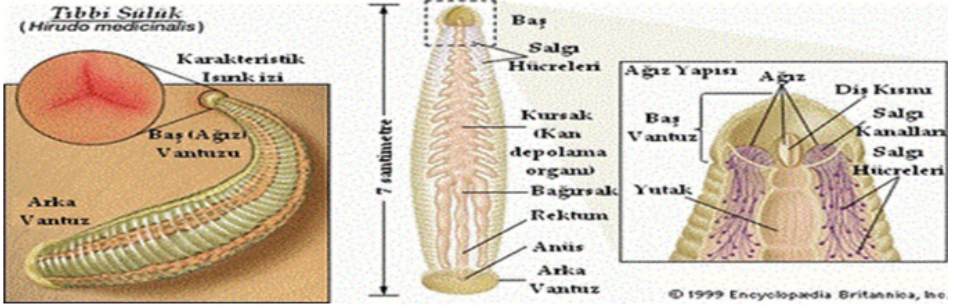
2. Genel Bilgiler

2.1. Morfolojik Özellikleri

Sülüklerin duyu organları özelleşmiş ve segmental (halka) olarak sıralı duyu-sal papillaları (noktasal, kabarcık benzeri yapılar) bulunmaktadır. Bu papillalar belirgin bir şekilde görülür ve genelde hafif koyu renkli noktalı pigmentler şeklindedirler. Papillalar segmentlerin ortasına yerleşerek küçük diskler oluşturmaktadır. Bunların her biri terminal kıl bulundurlar. Vücutları silindirik olup hafif yassılaştırmıştır. Sülüklerin vücutları 34 ile 36 segmentten (halkadan) oluşmaktadır. Boyları 200 mm'ye kadar uzayabilmektedir. Sülüklerin vücudun sırt tarafın da beş çift göz hilal biçiminde dizilmiş halde bulunur. Sülüklerde bulunan duyu-sal hücreler sayesinde av ve konakçıları bulmalarına ve karanlıkta hareket edebilmelerini sağlarlar. Bu duyu-sal hücreler sayesinde ortamdaki ışık ve titreşimleri ile birlikte konakçının salmış olduğu salgıyı algılayıp harekete geçerler. Böylece uyarılan sülükler canlıya doğru hareket ederek yapışır ve beslenme gerçekleşir (8, 9,11).

2.2. Sülüklerde sindirim sistemi

Vücutlarında biri önde biri arkada olmak üzere iki adet tutunma organı (çekmen) bulunmaktadır. Öndeki çekmen arkadaki çekmene göre daha küçüktür. Sindirim kanalı ön çekmen tarafından çevrelenmiş ağız ile başlayıp ve ağız boşluğunun içinde keskin dişler taşıyan üç adet çene bulunur. Ağız boşluğunu kaslı bir farinks (yutak) yapı takip etmektedir (Şekil 1). Sülükler kan emecekleri zaman tutunma organı (çekmen) konağa sıkı bir şekilde tutunarak dişlerini vücut yüzeylerine geçirip kesik meydana getirir. Yutaktan hemen sonra sindirim kanalının en büyük kısmını oluşturan mide gelir. Mide geniş bir tüp halindedir. Sayıları türlere göre değişiklik gösteren midenin yanlarından çiftler halinde bulunan birçok kese (divertikül) oluşmaktadır. Özellikle hirudin (sülük salyasında bulunan, kanın pıhtılaşmasını engelleyen madde) ve diğer salgıları salgılamasına yarayan salgı bezleri ile bağırsaklarında emdikleri kanı parçalanmayan simbiyotik bakterilerinde sülüklerin sindirim sistemlerinde önemli rol oynamaktadır. Sülükler vücut ağırlıklarının 3-10 katı kadar kan emebilmekte ve bunlar bir defa beslendikten sonra yaklaşık 1 yıl beslenmeden yaşayabilirler. Emdikleri fazla kanı midelerinde bulundurdıkları divertiküllerde (kese benzeri yapılar) depo ederler (8,9,12,13,14).

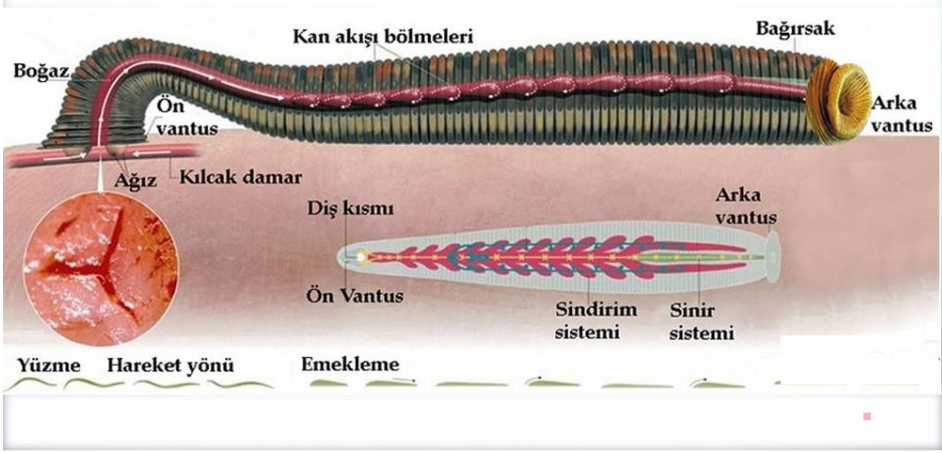


Şekil 1. Tıbbi sülüğün genel sindirim sistemi (15).

2.3. Sülüklerde Sinir ve Kas sistemi

Sülüklerin ventralinde bir sinir kordonu, başta sinir düğümü (baş beyin gangliyonu) ve segmental sinir düğümleri içeren bir sinir sistemine sahiptirler. Ayrıca, arka çekmenin kontrol edildiği tahmin edilen kaudal sinir düğümü (kuyruk beyini) bulunmaktadır. Nöronlar genel olarak segmental sinir düğümünde konumlanmaktadır. Yaklaşık 21 adet segmental düğümü bulundurup ve her bir düğümde de bilateral (iki taraflı) çiftler halinde sıralanmış yaklaşık 400 nöron içermektedir. Hücre gövdeleri merkezi bir nöropil (motor ve duyu nöronlarının uzantılarından oluşan ağ sistemi) içerisinde gangliyon yüzeyinde gruplaşmıştır (16)

Segmentli bir vücut yapısına sahip oldukları için annelidler sert bir iskelet yapısına ihtiyaç duymazlar. Bunun yerine etrafı kaslarla çevrili, içi sıvı dolu (sölom sıvısı) bir boşluktan oluşan hidrostatik iskelet (vücut sıvısı ve bu sıvıyı hareket ettirerek basınç oluşturan kaslardan meydana gelen hareket sistemi) yapısına sahiptirler. Kasların aktiviteleri sonucu sölom sıvısı üzerindeki basıncın değişmesi ile vücut içerisinde ilerleyen basınç vücut şeklinin değişmesine neden olur. Bu sistem sayesinde sülükler yer değiştirme, yüzme, toprakta oyuk açma gibi eylemleri gerçekleştirmektedir. Sülüklerde bulunan sölomik boşluklar bazı türlerde yardımcı dolaşım sistemi görevini yapmaktadır. Gelişmiş sülüklerde düzenli dolaşım sistemi sölomik boşluk ve sıvı ile gerçek kan damarlı sistem formuna dönüşmüştür. Bütün sülüklerde sölomik boşluğun düzenli kanal sistemi içinde, kan bir yerden başka bir yere taşınır (Şekil 2). Kan lateral (yanal) uzunlamasına konumlanmış kanalların kasılma hareketleri ile iletilir (13;17). Tıbbi sülüklerde deri vücut bütünlüğünün korunmasının yanında aynı zamanda solunumu da gerçekleştirir (14). Epidermis (vücudun dışını örten örtü yapı) geniş kapillar (kılcal) damar ağına sahiptir ve solunuma yardımcı olmaktadır. Posteriyör (arka) çekmenleriyle uygun bir yere tutunup dalgalanma hareketi yaparak solunumlarını gerçekleştirirler (8).



Şekil 2. Sülüklerde sinir ve kas sisteminin şematik görünümü (18).

2.4. Sülüklerde Üreme Sistemi:

Tüm sülük türleri hermafrodit olup hem erkek hem de dişi üreme organlarına sahiptirler. Annelidlerin aksine kendi kendilerini dölleyemezler, ancak çiftleşme yoluyla ürerler. Onlar ayrıca eş zamanlı hermafrodit değil, protandrik hermafroditlerdir. Yani ilk olarak erkek genital (üreme) sistemler gelişir. Dişi genital sistemleri ise hayatlarının ilerleyen zamanlarında ortaya çıkar (17). Klitellum (eşeyssel olgunlaşma zamanı şişkinleşen ve özel bir salgı salgılayan bezleri kapsayan vücut bölgesi), vücudun anterior kısmına yakın yer alır. Erkek üreme açıklığı medyanda (ortada) yer alır ve iç kısımdan bu açıklığa uzanan iki kanal mevcuttur. Dişi üreme açıklığı da aynı şekilde medyanda yer alır ve erkek üreme açıklığının gerisindedir. Gonoporlar (erkek ve dişi eşey açıklıkları) genellikle 5 halka ile birbirlerinden ayrılırlar (11, 19).

Sülüklerin genelinde doğrudan ya da dolaylı yavru bakımı vardır. Yumurtalarını besinsel olarak zengin kokonların içine bırakırlar. Türlerine göre farklılık göstermekle beraber kokonlar suyun altındaki taşların ve bitkilerin üzerine ya da nemli toprağın içerisine bırakırlar. Azda olsa bazı sülük türlerinde doğrudan yavru bakımı bulunmaktadır. *Glossiphoniidae* familyasına ait sülükler döllenen yumurtalarını karın altındaki özelleşmiş bölmelerde taşınması buna örnek verilebilir (17). Hirudo cinsine ait sülüklerde üreme olgunluğuna gelenler kokonlarını bırakmak için sudan ayrılarak kıyıdaki nemli toprağa girerler ve kokonları Temmuz ile Ağustos aylarında bırakılırlar. 1 ile 12 gün arasında her olgun sülük 1-8 adet arasında kokon bırakır ve her bir kokon 12-16 adet arasında yumurta içerir. Laboratuvar koşullarında ise genellikle 1-7 adet arasında kokon oluştururlar ve her bir kokon 3-30 adet arasında yumurta içerir. Kuluçka süresi sıcaklığa bağlı

olarak 4 ile 10 hafta arasındadır. Kuluçka süresi sonunda çıkan yavruların boyları 8-12 mm, ağırlıkları ise 12-60 mg arasında değişiklik gösterir. Yavrular beslenme olmaksızın yaklaşık 100 gün boyunca hayatta kalabilirler. Yavruların üreme olgunluğuna gelmesi yaklaşık 3 yıl sürmektedir. (11).

3. Sülük Tedavisinde En Fazla Kullanılan Sülük Türü *Hirudo Medicinalis*

Yaklaşık 650'den fazla tür bilinmesine rağmen, terapötik sülükler olarak sadece az sayıda sülük kullanılır. *H. medicinalis*, annelidler için en kapsamlı olarak açıklananlardan biridir ve çağdaş tıp pratiğinde en sık kullanılanıdır. Rondelet ilk olarak 1554'te "Sülüklerin Doğal Tarihi" başlıklı yayınında sülüklere açıklık getirmiştir. Daha sonra Linnaeus, sülüklerin tıpta uygulanmasını tanımlamak için *H. medicinalis* terimini kullanmıştır. Hali hazırda, *H. medicinalis* türü Animalia ailesinin bir üyesi, Annelida filumu, Clitellata sınıfı, Arhynchobdella takımı, Hirudinidae familyası ve Hirudo cinsi olarak sınıflandırılmaktadır. Fiziksel olarak, *H. medicinalis* bölünmüş uzun ve dorsal-ventral düzleştirilmiş bir gövdeye sahiptir. Tamamen olgun yetişkinler 120 mm, tamamen uzatıldığında 8-10 mm boyutunda olabilirken, maksimum daralması 30-35 mm uzunluğunda ve 15-18 mm genişliğinde olabilir. *H. medicinalis*'in dorsal yüzeyi genellikle yeşilimsi-kahverengidir ve kahverengimsi-siyah noktalar ve her bir yan taraf boyunca çift noktalı kahverengi şeritler bulunur. Ayrıca, *H. medicinalis* 'in ventral yüzeyi tipik olarak siyah noktalarla sarımsı-yeşildir ve bir çift siyah düz marjinal çizgiye sahiptir (20) (Şekil 3)



Şekil 3. *Hirudo medicinalis* (21).

H. medicinalis genellikle diğer türlere göre daha uzun yaşar. Deniz ortamlarında çeşitli sülükler yaşasa da, çoğu sucul tür, havuzlar, akarsular ve göletler gibi tatlı sudaki yüzey bitkilerinde yaşar. Sülükler tüm dünyaya (arktik okyanusundan çöllerdeki suya kadar) dağılmış olsalar da, çoğunlukla daha ılıman havuzlarda veya göllerde bulunurlar. *H. medicinalis*'in sindirim sistemi, emilen kanın sindirimi için *Aeromonas hydrophila* gibi simbiyont bakteri florasına sahiptir (6,20).

4. Hirudoterapi Uygulamaları

19. yüzyılın sonlarından itibaren, kan alma ve onunla birlikte tedavi edici sülük, sonunda tıbbi uygulamanın temel dayanağı haline gelmiştir. Ayrıca son 35 yılda bu uygulamalar bir tür yenilik olarak kabul edilmiştir (22). Aslında sülükler, tükürüklerinde bulunan anestezi ve iltihap önleyici maddelere dayalı olarak çeşitli ağrılı durumların tedavisi için araştırılmıştır. Oldukça ağrısız ve düzenli uygulamaları nedeniyle küçük miktarlardaki kanın etkili bir şekilde çıkarılması için sülükler sıklıkla neşter yerine seçilmiştir (22, 23).

Modern tıpta, eski çağlardan beri hastalıkların tedavisinde kullanılan sülükler artık en azından tedaviyi destekleyici bir unsur olarak kabul etmekte ve sülük tedavisine yönelik bir endikasyon bulunduğu kullanımı kesinlikle gerekli görülmektedir. Dünyanın en gelişmiş tıp bilimi uygulamalarına sahip ekonomileri olan Almanya, İsrail, Rusya, Fransa, Birleşik Krallık (İngiltere) ve ABD'nin tedavi yöntemlerinde en çok sülüklerin kullanıldığı bilinmektedir (24, 25).

Yakın zamanda Türkiye'de genel olarak "tamamlayıcı" veya "alternatif" tıp olarak adlandırılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını düzenlemek için yeni bir düzenleme sunulmuştur. Türkiye'de bazı uygulamalar giderek yaygınlaşmış ve 2014 yılında yürürlüğe giren tamamlayıcı tıp Uygulamaları Hakkında Yönetmelik 27 Ekim 2014 tarih ve 29158 sayılı Resmi Gazetede yayınlanması ile alternatif tıp olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu yönetmelik ile; akupunktur, hirudoterapi, apiterapi, fitoterapi vb. dahil olmak üzere tamamlayıcı tıp uygulamalarına ilişkin yasal düzenlemeler getirilerek tedavi amaçlı uygulamaya gidilmiştir (26).

Sülük tükürüğünde son derece etkili biyoaktif maddelerin salınmasının faydaları, kan emme sürecinin bir parçası olarak kabul edilir. Çeşitli vasküler problemlerin düzeltilmesinde organ ve dokularla ilgili sorunları ortadan kaldırılarak hasarlı damar geçirgenlik bozukluklarında mikro dolaşımı içeren birçok hastalıkta başarıyla kullanılmış ve vazodilatasyon, bakteriyostatiklik, analjezik, anti-inflamasyon ve antikoagülasyon gibi birçok olumlu etkiye sahiptir. Plastik cerrahlar, aksi takdirde rekonstrüktif prosedürlerden sonra doku iyileşmesini tehlikeye atacak olan venöz tıkanıklığı azaltmak için sülükleri etkili bir şekilde kullanmışlardır (22).

Venöz tromboz, serbest doku transferi veya replantasyon sonrası arteriyel trombozdan daha sık görülür. Venöz dolaşım anormalliği üzerine transfer edilen dokuda bir tür koyu mor görünüm görülebilir. Venöz akım sağlanmazsa hücre ölümü ile karşılaşılabilir ve bu nedenle flep veya replante edilen doku kaybedilebilir. Arter tıkanıklığı durumunda doku 13 saat canlı kalırken venöz staz durumunda 3 saat içinde nekroz ile karşılaşmak mümkündür (25). Venöz tıkanıklık

durumlarında venöz anastomoz olasılığını araştırmak ve değerlendirmek gerekir. Venöz geçiş sağlansa bile mikrosirkülasyonda meydana gelen hasar nedeniyle venöz tıkanıklık devam edebilir. Sülük kullanımı venöz tıkanıklıklarda etkili olsa da arteriyel dolaşım yetmezliği durumunda yararsızdır. Sülük kullanmaya başlamak için venöz dolaşım yetmezliğini tespit etmek gerekir. Doku mor, gergin ve hafif sıcaksa venöz staz düşünülmeli, doku soluk, şişmiş ve soğukmuş gibi ve kapiller dolum yavaş ise arteriyel yetmezlik akılda tutulmalıdır. Sülük, başı öne gelecek şekilde hedef dokuya yaklaştırılır ve bunun sonucunda ısırması kolaylaşır (Şekil 4). Sülük genellikle doyduğunda dokudan ayrılır ve gereken süre 20 ila 120 dakika arasında değişir. Her beslenme seansında 5-15 ml kan emer. Sülük alındıktan sonra dokunun ısırılan bölgesindeki kanama sızıntı şeklinde devam eder ve kan yoluyla bulaşan hastalık riskini ortadan kaldırmak için sülük asla başka bir kişiye daha kullanılmamalıdır. Birkaç hafta sonra sülüğün tekrar beslenmesi gerekeceğinden aynı kişide tekrar kullanım şansı yoktur (27).



Şekil 4. Sülüğün hedef dokuya tutunma şekli (28).

Hirudoterapi genellikle yeni damar oluşumunda ve venöz tıkanıklık azalması başladıktan 3-7 gün sonra kullanılabilir. Tedavi sırasında sülük 15 dakikada bir kontrol edilmeli ve istenmeyen başka bir bölgeye kayması engellenmelidir. Sülük istenmeyen bir bölgeye yapışmışsa ve çıkarılamıyorsa dişlerini ısırık bölgesinde bırakabileceğinden ve buna bağlı enfeksiyon riski artabileceğinden zorlanmamalıdır. Alkole veya sirkeye batırılmış gazlı bez veya pamuk sülüğün başının üzerine sürülmelidir ve sülük ısırık bölgesinden daha kolay ayrılacaktır (29).

4.1. Sülük Tutunması Esnasında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Tıbbi sülüklerin iyileştirici etkisi kanın vücuttan alınmasında değil, asıl etkisi kan emildiği esnada sülüğün vücuda bıraktığı salgıdır (30, 31). Tıbbi sülükler, salyasında ihtiva ettikleri histamin benzeri vazodilatatörler, lokal anestezik, antikoagülan maddeler, yayılma faktörleri, antibiyotikler gibi çeşitli maddeleri kan emdikleri esnada dokuya salarlar. Sülük salyasında birbirinden farklı etkileri bulunan 100'ün üstünde biyoaktif madde (vazodilatatörler, antikoagulan moleküller, bakteriyostatikler, analjezikler, antiinflamatuvarlar, lokal anestezikler, prostaglandinler, protienazlar vb.) bulunmaktadır. Bu biyoaktif maddeler içinde en önemlisi hirudin adında çok güçlü bir antikoagulan moleküldür. Sülük ısırması esnasında, ilk olarak hafif ağrı hissedilir ve daha sonra salgısında bulunan anestezik madde içerdiğinden dolayı tedavi uygulaması boyunca ağrı hissedilmez. Sülük tedavisi ortalama olarak 20 ile 60 dakika sürmekte bu süre zarfında sülük tutunduğu bölgeden 5 ile 15 ml kan emmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Vücutta sülük tutunmaları (32).

Sülükler, üzerinde kimyasal madde sürülmüş (parfüm, kolonya, cilt kremi, makyaj malzemesi vb.) bölgelere tutunmazlar. Bundan dolayı, sülük tutturulmadan önce tedavi edilecek bölge ılık su ve pamuk yardımı ile silinmelidir. İstenilen bölgeye sülükler bir spanç yardımı ile de tutturulması sağlanabilir. Hasta, genel olarak enfeksiyon yada alerjik durumlara karşı izlenmelidir. Sülük tutunduğu yeri kendiliğinden bırakmaz ise, sülüğün ağız bölgesine az bir zerdeçal toz veya alkol uygulaması yapılarak tutunduğu bölgeyi bırakması sağlanabilir, bu aşamada dikkat edilmesi gereken durum, bıraktırlırken sülüğün kusturulmamasıdır. Sülük ayrıldıktan sonra salgısında ihtiva ettiği biyoaktif maddelerin etkisinden dolayı

tutunduğu bölgede kanama olayı 4 ile 48 saat sürebilir. Isırık bölgesi, fizyolojik su emdirilmiş gazlı bez ile temizlenir, kanamanın durdurulması için de sıkı bir tamponla kapatılır. Her bir sülük tek sefer kullanılmalıdır. Aynı hastada, kullanılan sülükler tekrar kullanılmamalı. Kan ile bulaşan hastalık riskine karşı kullanılan sülükler tutunduğu bölgeden ayrıldıktan sonra tıbbi atık olarak değerlendirilmeli ve çamaşır suyu ya da alkol kullanılarak imha edilmeli. Sülüklerin ısırıldığı bölgelerde bazen bazı insanlarda ekimoz ve keloid oluşturmaktadır. Bu lekelerin genellikle 2-3 hafta içinde kaybolmaktadır (6, 8, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

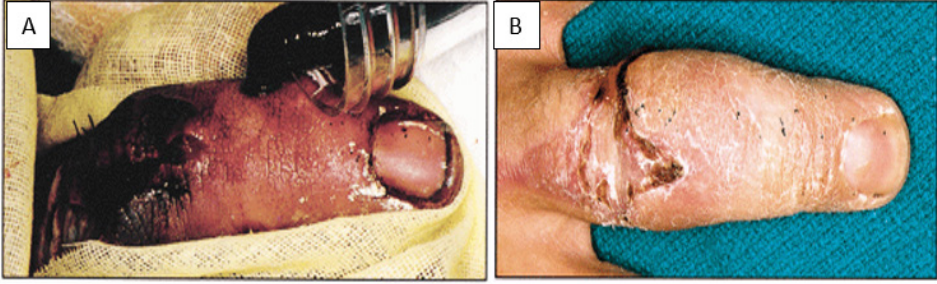
4.2. Tıbbi sülük tedavisi

Hirudoterapi, tıbbi sülükler kullanılarak yapılan bir tedavi şeklidir. Geleneksel tıpta çok eski çağlardan beri sülükler savaş ve yara tedavisi de dahil olmak üzere çeşitli durumlar için etkili bir tedavi olarak kullanılmaktaydı. Eski çağlarda yapıldığı gibi, şimdilerde de laboratuvar ortamlarında tam kontrollü bir şekilde steril şartlar uygulanarak üretilen sülükler modern tıp alanında kullanılmaktadır (39, 40).

Sülükler yapılarında birçok enzim ve hormon ihtiva etmektedirler bundan dolayı; gerek kendileri gerekse kendilerinden elde edilen enzim ve hormonlar birçok hastalığın tedavisinde ilaçların yerini almıştır. Sülüklerde bulunan önemli enzimlerden biri de hyaluronidazdır. Hyaluronidaz enzimi kardiovasküler alanda, miyokardial dokular üzerinde koruyucu bir etki göstermektedir. Ayrıca birçok tıp alanında da geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bazı viral enfeksiyonlara ve bazı kötü tümörlere karşı savunmada ve yaraların iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Besin endüstrisinde de özellikle etin yumuşatılması olayında hyaluronidaz enzimi kullanılmaktadır (41, 42).

Sülükler beyinde kan toplanması, böbrek iltihaplarında, lokal ağrılarda, laranjit, göz hastalıklarının bir kısmında, hatta obezite ve zihinsel rahatsızlıklar gibi hemen hemen birçok hastalıkta kullanılmıştır. Günümüzde sülük tedavisi, daha çok plastik cerrahide kopan uzvun yerine dikilmesinde revaskülarizasyonu sağlamak amacıyla kullanılmakla birlikte, daha birçok rahatsızlıkta, yapılan tedaviye yardımcı bir metot olarak da uygulanmaktadır (Şekil 6). Tıbbi sülük olarak en fazla *Hirudo medicinalis* kullanımı genellikle serbest mikrovasküler doku transferlerinde artmaktadır (39, 43, 44, 45). Özellikle günümüzde deri veya organ transplantasyonlarında dokuda oluşan şişlik ve hematomu gidermek suretiyle *Hirudo medicinalis* kullanılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bunun dışında sülüklerin salgıladığı ve antikoagülant özelliği taşıyan hirudin enzimi organ nakillerinde dokularda bulunan kan pıhtılarını erimesinde ve dokuların kolay adapte olmasını hızlandırmaktadır. Doku transplantasyonlarının dışında ayrıca insan-

larda orbita, testis, dil hematomlarında ve diz eklemlerindeki yangıların iyileştirilmesinde de kullanılmaktadır (40,43).



Şekil 6. A: kopan paramak tedavisinde sülük uygulaması B: sülük tedavisinden 3 hafta sonra paramaktadaki derinin kendini yenilemeye başlaması (46).

4.3. Sülük tedavisinin kontrendikasyonları

Bağıışıklığı baskılanmış, daha önce sülük tedavisi görmüş (anafilaksi veya alerjik reaksiyon riskine bağlı olarak), kan transfüzyonu veya sülük tedavisini kabul etmeyen veya stabil olmayan kişilerde hirudoterapi kontrendikedir (47). Hirudoterapi sırasında enfeksiyon, kan transfüzyonu ihtiyacı ve nadiren ısırık izi, psikoz ve ağrı gibi bir takım komplikasyonlar ortaya çıkabilir (48, 49).

Hirudoterapi, HIV ve hepatit gibi kan yoluyla bulaşan hastalık riskini taşır. Sülük kan emmek için ısırığında parazit ile sülüğün sindirim sistemi arasında bir bağlantı kurulur. Gram negatif bir basil olarak sülüğün sindirim sistemi florasının çoğunu oluşturan *Aeromonas hydrophila* hirudoterapide en sık görülen enfeksiyon etkenidir. *Pseudomonas* spp. ve *Vibrio* spp. ayrıca enfeksiyona neden olur. Profilaktik antibiyotik almayan hastalarda sülük tedavisi sırasında enfeksiyon oranı %2,4 ile %20 arasında değişmektedir ve selülit, flep nekrozu, yaygın kas nekrozu ve septik şok olduğu bildirilmiştir. Penisilin ve birinci kuşak sefalosporin etkisizdir çünkü *A. hydrophila* laktamaz üreten bir bakteridir. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozitler, kloramfenikol, florokinolonlar ve trimetoprim tedavi için daha uygundur (49). Sülük kan emmeyi bıraktıktan sonra meydana gelen kanama ile sülük tedavisi sırasında sıklıkla kan transfüzyonu ihtiyacı ortaya çıkar. Takip hematokrit düzeylerinin araştırılması ve gerekirse sülük tedavisi sırasında ve sonrasında kan transfüzyonu yapılmalıdır. (39).

Kaynaklar

1. Sağlam N. 2011. Bazı tıbbi sülük türlerinin (*Hirudo medicinalis* L., 1758 ve *Hirudo verbana* Cerena, 1820) ihracatı, korunması ve sürdürülebilirliği. Journal of Fisheries Sciences, 5(1): 1-15 (2011).
2. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. 2004. Historical Article: *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2004), 42: 133-137.
3. Mumcuoğlu KY. 2014. Recommendations for the use of leeches in reconstructive plastic surgery. Evid Based Complement Alternat Med. 205929.
4. Singh AP. 2010. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview. Complement Ther Clin Pract. 16:213-5.
5. Baudet J. The use of leeches in distal digital replantation. Blood Coagul Fibrinolysis 1991;2:193-6.
6. Gödekmerdan A, Arusan S, Bayar B, Sağlam N. 2011. Tıbbi sülükler ve Hirudoterapi. Türkiye Parazit Derg. 35; 234-239.
7. Zhang B, Lin Q, Lin J, Chu X, Lu J. 2008. Effects of broodstock density and diet on reproduction and juvenile culture of the leech, *Hirudinaria manillensis* Lesson, 1842. Aquaculture, 276 (2008): 198-204.
8. Şahin A. 2006. *Hirudo medicinalis* (tıbbi sülük)'in kas dokusunda hyaluronidaz aktivesinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 33 s.51
9. Wollina U, Heinig B, Nowak A. 2015. Medical leech therapy (Hirudotherapy). Our Dermatol Online (2016), 7(1): 91-96.
10. Sağlam N, Saunders R, Lang SA, Shain DH. 2016. A new species of *Hirudo* (Annelida: Hirudinidae): historical biogeography of Eurasian medicinal leeches. BMC Zoology. 1(5): 1-12.
11. Kutschera U, Elliott JM. 2014. The European medicinal leech *Hirudo medicinalis* L.: Morphology and occurrence of an endangered species. Zoosyst. Evol, 91(2); 271-280.
12. Sawyer RT. 1981. Leech biology and behavior. In: R.T. Sawyer (Editors: K.J.Muller, J.G. Nichols, G.S. Stent), Neurobiology of the Leech, Cold Spring Harbor Laboratory Publications, New York, pp. 7-26.
13. Sağlam N. 2000. Sülük Biyolojisi ve Yetiştirme Teknikleri, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Tarımsal Üretim ve Geliştirme Gn. Md.- Su Ürünleri Daire Başkanlığı, Ticari Balık Türlerinin Biyolojisi ve Yetiştirme Teknikleri Hizmet içi Eğitim Semineri, 1-5 Mayıs: 51-56, Ankara.
14. Britannica E. 2014. Leech. Sinop Üniversitesi Elektronik Veri Tabanları.

12.12.2020.

16. Wagenaar DA. 2015. A classical model animal in the 21st century: recent lessons from the leech nervous system. *Journal of Experimental Biology*. 218: 3353-3359.
17. Kirk RGW, Pemberton N. 2013. *Leech*. Reaktion Books Ltd, London, 210 p.
18. <https://www.dogaltibbisuluk.com/tibbi-suluk-uretimi/suluklerin-anatomisi/>
19. Utevsky SY, Trontelj P. 2005. A new species of the medicinal leech (*Oligochaeta*, *Hirudinida*, *Hirudo*) from Transcaucasia and an identification key for the genus *Hirudo*. *Parasitol Res*. 98: 61-66.
20. Gileva OS, Mumcuoğlu KY. 2013. Hirudotherapy. In: Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim CMH, Mumcuoglu KY (eds). *Biotherapy - History, Principles and Practice: A Practical Guide to the Diagnosis and Treatment of Disease using Living Organisms*. London, Springer, 31-76.
21. <http://www.hacamat-stuttgart.de/index.php/sueluek-tedavisi.html>
22. Glickman-Simon R, Ehrlich A. 2012. Leeches, creatine, xylitol, spinal manipulation, acupuncture. *Explore (NY)*. 8: 206-209.
23. Bäcker M, Lüdtke R, Afra D, Cesur O, Langhorst J, Fink M, ve ark., 2011. Effectiveness of leech therapy in chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 27:442-7.
24. Houschyar KS, Momeni A, Maan ZN, Pyles MN, Jew OS, Strathe M, ve ark., 2015. Medical leech therapy in plastic reconstructive surgery. *Wien Med Wochenschr*. 165: 419-25.
25. Talbi M, Stussi JD, Meley M. 2001. Microsurgical replantation of a totally amputated ear without venous repair. *J Reconstr Microsurg*. 17:417-20.
26. Öztürk YE, Dömbekçi HA, Ünal SN. 2020. Geleneksel tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. *Journal of Integrative and Anatolian Medicine*. 1(3), 23-35.
27. Whitaker IS, Oboumarzouk O, Rozen WM, Naderi N, Balasubramanian SP, Azzopardi EA, ve ark., 2012. The efficacy of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery: a systematic review of 277 reported clinical cases. *Microsurgery*. 32:240-50.
28. (<http://www.turktarim.gov.tr/Haber/133/ibn-i-sinanin-recetesi-sulukler>).
29. Yantis MA, O'Toole KN, Ring P. 2009. Leech therapy. *Am J Nurs*;109:36-42.
30. Arusan , S., Bayar , B., Gödekmerdan , A., Sağlam, N. (2013). Olgu Sunumu: Mikro Cerrahiye Yardımcı Bir Metot Hirudoterapi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 37:154-156.

31. Das BK. 2014. An Overview on Hirudotherapy/Leech therapy. Indian Research Journal of Pharmacy and Science, 1(1), 33-45.
32. <https://www.gidahatti.com/tibbi-suluk-ihracatinda-kotalar-belirlendi-91916/>
33. Hofnutter M, Demircan N, Ünalacak M, Kargı E, Aktunç E, Babuççu O. 2003. Modern Tıbbın Yeniden Keşfettiği Bir Alternatif Tedavi Metodu: Hirudoterapi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 7(4):177-179.
34. Işık M, Aksoy FN. 2012. Tıbbi Sülük Tedavisi (Hirudoterapi) ve Hacamat. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi, 22:80-82.
35. Sert E, Sakarya AA, Yüksel ŞB, Sert A, Tüfekçi S. 2015. Tıbbi Sülükler ve Tıbbi Sülük Salyasının Özellikleri. İntegratif Tıp Dergisi, 3(2):12-18.
36. Sig AK, Güney M, Üsküdar Güçlü A, Özmen, E. 2017. Medicinal leech therapy an overall perspective. Integr Med Res 6, 337-343.
37. Maden RŞY. 2015. Varis tedavisinde rutin tedaviler ile tıbbi sülük tedavisinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum.
38. Yıldız S, Eriş S, Polat NY, Ürper S, Kurt Y, Kurt BB, Yıldız ÜG. 2014. Sülük Tedavisi. İntegratif Tıp Dergisi, 2(1): 21-25.
39. Ayhan H, Mollahaliloğlu S. 2018. Tıbbi Sülük Tedavisi: Hirudoterapi Ankara Medical Journal. 18(1):141-148.
40. Sağlam N. 2004. Yaygın hematomu bulunan bir köpeğin tıbbi sülük *Hirudo medicinalis* ile sağaltımı, Fırat Üniversitesi Doğu Anadolu Bölgesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Elâzığ, 2,2, 98-100.
41. Wilkinson C, Bower L, Warren C. 1996. Measurement of hyaluronidase activity in normal human serum. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 14: 707-712.
42. Bozkurt T, Tanyıldızı S, Türk G. 2003. Effect of levamisole on hyaluronidase and sperm characteristics in rams. Theriogenology, 62: 323-329.
43. Demirhan A. 1979. Folklorik tıpta sülük kullanımı ve evrimsel gelişimi.- Tıp Fakültesi Mecmausı42: 523-529, İstanbul
44. Eldor A, Orevi M, Rigbi M. 1996. The Role of the Leech in Medical Therapeutics. The Encyclopaedia Britannica, 2014. Leech. Sinop Üniversitesi Elektronik Veri Tabanları.
45. Rao J, Whitaker IS. 2003. Use of *Hirudo medicinalis* by Maksillofacial Surgical Units in the United Kingdom, pp. 54-55.
46. <http://www.tibbisuluk.com/suluk-tedavisi-ornekolay.html>
47. Chepeha DB, Nussenbaum B, Bradford CR, Teknos TN. 2002. Leech therapy for patients with surgically unsalvageable venous obstruction af-

- ter revascularized free tissue transfer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 128:960-5.
48. Abdullah S, Dar LM, Rashid A, Tewari A. 2012. Hirudotherapy /Leech therapy: Applications and Indications in Surgery. Arch Clin Exp Surg. 1:172-80.
49. Porshinsky BS, Saha S, Grossman MD, Beery II PR, Stawicki SP. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review. J Postgrad Med 2011;57:65-7.

Bölüm 2

Perikard ve Hastalıkları

Cengiz GÜVEN¹

Mümtaz Murat YARDIMCI²

1 Doç.Dr., Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.
guvencengz@yahoo.com Orcid:0000-0001-9693-434X

2 Dr. Öğr.Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.
muratyardimci@hotmail.com Orcid:0000-0001-7062-6015

Anatomi

Kalbin etrafını saran, iki tabakadan oluşan (parietal, viseral) bir kesedir. Dıştaki parietal veya fibröz tabaka kalbi komşu organlardan ayırır. Parietal perikard; anterior-superiorda aort ve pulmoner arter, posteriorda vena kava superior, pulmoner arter, sol atrium, sol üst pulmoner venler arasındaki transvers sinüs ve inferiorda sol atrium arkasındaki vena kava inferior ve pulmoner venler arasındaki oblik sinüsü oluşturduktan sonra , kalbe yönelir ve visseral perikardı oluşturur (1,2).

Sol atriyumun büyük kısmı hariç kalbin tamamını ve büyük damarların proksimal kısımlarını sarar. 2 zar arasında yaklaşık 20ml (15-50) perikardial sıvı bulunur.

Perikardiyal kese içinde iki adet sinüs vardır. Transfer sinüs anteriora aort ve pulmoner konusun arka yüzünü, arkada ise interatriyal oluğun ön yüzünü örter. Oblik sinüs ise sol atrium posteriorunda olan ve kul-de-sak olarak adlandırılan yapıdır. Vena kava inferior ve pulmoner venlerin seröz perikardiyal refleksiyonunda yer alır (3,4).

Fonksiyonları

Perikardın kan dolaşımındaki rolü tartışmalıdır. Çünkü bu yapının konjenital yokluğu veya cerrahi olarak çıkartılması belirgin bşr fonksiyon bozukluğuna sebep olmaz. Buna karşın kalbin sabit pozisyonunu sağlamak, sistolik ve diyastolik etkileşimlerle sağ ve sol ventrikül debisini dengede tutmak, kalbin akut dilatasyonunu sınırlamak, lenfatik / immünolojik fonksiyonlar (prostoglandin salgılar), negatif intraperikardial basınç sayesinde ventrikül sistolü sırasında atrial doluşu artırmak (suctionfilling), lubrikan etkiler (kalp ile etraf yapılar arasındaki sürtünmeyi en aza indirmek), ve kalbin şeklinin oluşumuna katkıda bulunmak gibi önemli fonksiyonları vardır (5).

Doğumsal Perikard Hastalıkları

Perikardın konjenital anomalileri, perikardın konjenital yokluğunu, perikardiyal kistleri ve divertikülü içeren nadir bir hastalık grubudur. Bu konjenital kusurlar, perikardın embriyolojik oluşumu ve yapısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Birçok vaka tesadüfen bulunsada semptomatik, hayatı tehdit eden bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir. Nadir olmaları nedeniyle, birçok vaka uygun olmayan şekilde teşhis edilir. Embriyolojik oluşum ve yapıdaki değişiklikler bu doğumsal anormalliklerin oluşmasına neden olabilir.

Doğumsal defektler nadir görülür. Genellikle kısmi defekt vardır. Kısmi defektler sol parietal perikardın kısmi veya tamamının yokluğu şeklindedir. Tek taraflı tamamen yokluğu 1/14000 oranında görülür. Sağ defektler daha seyrek gö-

rülür. Defektler çoğunlukla intrauterin 5. haftada septum transversum ve plevro-perikardiyal membranın gelişim kusurlarından gelişir. %30 oranında akciğer anomalileri ile birliktedir.

Perikardın konjenital tam yokluğunda hastalar genellikle asemptomatiktir. Kısmi defektlerde ise kalbin ve büyük damarların defektten herniasyonu sonucu strongüstasyon veya inkarserasyon görülebilmektedir. Bu durumlar ani ölüm nedeni olabilir (6,7).

Asemptomatik tam defektler tedavi gerektirmez. Ancak semptomatik tam veya kısmi defektlerde cerrahi onarım gerekir. Onarım için primer kapatılma basıya sebep olacağı için önerilmez. Bu işlem genellikle sentetik veya heterogreftlerle yapılır

Edinsel Perikard Hastalıkları

Kesici delici alet yaralanmaları, künt travmalar, torax tümör rezeksiyonları veya radikal pnömonektomi operasyonlarında perikardın bir kısmının çıkartılması gerekebilir. İyatrojenik defektler sol ventrikül herniasyonu ile şiddetli göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile akut miyokard infarktüsünü taklit edebilir. Yine diyafragma hernileri ile birlikte mide ve bağırsakların defektten herniasyonu sonucu semptomlar oluşabilir (8).

Lezyonun yerine göre defektler torokoabdominal veya torokal yaklaşım ile sentetik veya heterolog greftlerle kapatılabilir.

Perikard Divertikülleri

Perikardın divertikülü sıklıkla kalbin diğer lezyonları ve büyük damarların yanı sıra mediastinal kistler ve diğer kitlelerle karıştırılabilir. Çoğu konjenitaldir. Bazen kalp büyümesine neden olan kalp lezyonları ile ilişkili olan perikardiyal efüzyon, divertiküler oluşumun oluşmasında sık görülen bir faktördür (9). Sempomatik divertiküllerin tedavisi cerrahidir

Perikardiyal Kistler

Perikardiyal kistler nadir görülen oluşumlardır ve tüm mediastinal kitlelerin %7'sini oluşturur. Bildirilen perikardiyal kist insidansı yılda 100.000 popülasyonda 1'dir. Bu kistler genellikle bireylerde yaşamlarının üçüncü veya dördüncü dekatında saptanır ve perikardiyal kist insidansı açısından erkekler ve kadınlar arasında fark yoktur. Perikardiyal kistler genellikle doğuştandır. Ancak perikardit, bakteriyel veya paraziter enfeksiyon, travma ve kalp cerrahisi de perikardiyal kist oluşumuna neden olabilir.

Perikardiyal kistlerin tedavi seçenekleri arasında gözlem, perkütan drenaj ve

cerrahi rezeksiyon yer alır. Semptomatik kistler veya büyük asemptomatik kistler için, artan komplikasyon riski ile ilişkili olduklarından dolayı cerrahi eksizyon endikedir. Perikardiyal kistlerin potansiyel komplikasyonları arasında kalp sıkışması, senkop, kardiyak tamponad, bronşiyal kompresyon ve ani ölüm yer alır.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), perikardiyal kistlerin rezeksiyonu için torakotomiden daha düşük morbidite ve mortalite oranları ile değerli bir müdahaledir. VATS uygulanan hastalarda intratorasik kist rezeksiyonu sonrası cerrahi ve postoperatif hastanede kalış süresi torakotomi uygulananlara göre daha düşüktür. Ayrıca, intra ve postoperatif komplikasyon oranları ve yoğun bakıma yatış oranları VATS ve torakotomi arasında benzerdir. Yukarıdakilere rağmen, büyük intratorasik kistlerin intakt rezeksiyonu torakotomi yapılmasını gerektirebilir (10).

Perikard Tümörleri

Primer, metastatik, malign veya benign olabilir

Primer Tümörler

Primer perikardiyal tümörler nadirdir ve iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılabilir. En sık görülen benign lezyonlar perikardiyal kistler ve lipomlardır. Mezotelyoma en sık görülen primer malign perikardiyal neoplazmdır. Diğer habis tümörler arasında çok çeşitli sarkomlar, lenfoma ve ilkel nöroektodermal tümör bulunur. Belirti ve semptomlar genellikle spesifik değildir. Hastalar sıklıkla nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, ateş veya kilo kaybı ile başvururlar.

Görüntüleme yaklaşımı genellikle düz göğüs radyografisi veya transtorasik ekokardiyografi ile başlasa da, bu görüntüleme modalitelerinin değeri sınırlıdır. Kesitsel görüntüleme ise bu lezyonların değerlendirilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha fazla karakterizasyona izin verir ve bazı durumlarda, tanısal bulgular sağlar. Ayrıca, kesitsel görüntülemenin önemi, komşu yapılarla ilişkili olarak tümörün tam yerinin değerlendirilmesinde yatmaktadır. Hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörler hayati mediastinal yapıların sıkışmasına neden olabilir. Malign lezyonlar ayrıca miyokard ve büyük damarlar gibi yapıları doğrudan istila edebilir ve metastatik hastalığa neden olabilir. Görüntüleme, perikardiyal tümörlerin saptanması, karakterizasyonu ve evrenmesinde önemli bir rol oynar. İyi huylu tümürlü hastaların prognozu, cerrahi müdahalenin gerekli olduğu birkaç vakada bile iyidir. Öte yandan, malign perikardiyal tümörleri olan hastalarda hayatta kalma süresi, çoğu durumda, iç karartıcı olabilmektedir (11).

Metastatik Tümörler

Kalbe metastaz yapan tümörler (kalp metastazları) onkolojide en az bilinen ve en çok tartışılan konulardan biridir ve bu konuya çok az sistematik çalışma ayrılmıştır. Primer kardiyak tümörler son derece nadir olmakla birlikte (çeşitli ölüm sonrası çalışmalar %0,001 ile %0,28 arasında oranlar bildirmektedir), sekonder tümörler değildir ve en azından teoride, kalp uzak bölgelere yayılabilen herhangi bir malign neoplazm tarafından metastaz yapılabilir.

Genel olarak, kardiyak metastazların nadir olduğu kabul edilir; ancak arandığında görülme sıklığı %2,3 ile %18,3 arasında değişen, beklendiği kadar düşük değildir. Tercihli olarak kalbe yayılan kötü huylu tümörler bilinmemekle birlikte, bazıları kalbi diğerlerinden daha sık tutar - örneğin, melanom ve mediastinal primer tümörler gibi. Bu nedenle, diğer tüm bölgelerde olduğu gibi, tümörün kalbe yayılma yeteneği, yalnızca birincil tümörün özelliklerine değil, aynı zamanda kalbin spesifik histolojik ve fonksiyonel özelliklerine de bağlı olarak çeşitli faktörlere bağlıdır (12).

Tümörler dört alternatif yolla kalbe yayılabilir.

1. doğrudan uzatma
2. kan dolaşımı yoluyla
3. Lenfatik sistem aracılığıyla
4. Inferior vena cava ya da pulmoner venler yoluyla intrakaviter difüzyon yoluyla.

Kalpdeki hangi yapının öncelikle etkilendiğine göre klinik ayırım yapılmalıdır. Perikardı içeren metastazlar için, perikardiyal tutulum ya intratorasik veya mediastinal bir tümörün doğrudan invazyonu, trakeal veya bronkomediastinal lenfatik kanallar yoluyla retrograd lenfatik yayılımın veya miyokardiyal veya epikardiyal metastazlardan yayılma yoluyla perikardın sekonder tutulumunun sonucudur. Miyokard veya epikardiyuma metastazlar neredeyse tamamen trakeal veya bronkomediastinal kanallar yoluyla retrograd lenfatik yayılımın sonucudur ve genellikle tümörün perikarda önceki difüzyonuna sekonderdir. Lenfatik sistem kardiyak metastatik hastalıkta önemli bir rol oynar. Kalpteki lenfatik sistemin yapısı, diğer organlara kıyasla kalpte sekonder tümörlerin nispeten düşük insidansını açıklayabilir.

En yüksek kalp metastazı oranı gösteren tümörler şunlardır: plevral mezotelyoma (%48,4), melanom (%27,8), akciğer adenokarsinomu (%21), farklılaşmamış karsinomlar (%19,5), akciğer skuamöz hücreli karsinom (%18,2) ve meme karsinomu (%15,5). Yumurtalık karsinomu (%10,3), lenfomiyeloproliferatif neop-

lazmalar (%9,4), bronşioalveolar karsinomlar (%9,8), mide karsinomları (%8), böbrek karsinomları (%7,3) ve pankreas karsinomlarından etkilenen hastalarda da yüksek kalp metastaz oranları gözlenmiştir (%6.4) (12).

Perikardiyal Efüzyon

Perikardiyal efüzyon, perikardiyal kesede akut veya kronik sıvı birikimidir. Sağlıklı bir bireyde perikardiyal kese 15 ila 50 mL arasında seröz sıvı içerir. Perikardın elastikiyeti sınırlıdır ve akut durumlarda kardiyak tamponadı oluşturmak için sadece 150-200 mL sıvı gereklidir. Kronik ortamlarda, birikim kademeli olduğu ve parietal perikardın esneyip artan hacmi karşılaması için yeterli zamana sahip olduğu sürece, efüzyonun boyutu kardiyak tamponada neden olmadan önce 1-2 litre olabilir.

Bilgisayarlı tomografi, yalnızca şüphelenilmeyen perikardiyal efüzyonu belirlemede değil, aynı zamanda etiyolojik tanıya kılavuz olabilecek mediastinal veya pulmoner anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlamada da faydalı olabilir. Transtorasik ekokardiyografi, perikardiyal efüzyon tanısı koymak, hacmi ölçmek ve perikardiyosenteze rehberlik etmek için tercih edilen görüntüleme testidir.

Perikardiyal efüzyon etiyolojisine göre enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik, travmatik, kardiyak, vasküler, idiyopatik veya diğer olarak sınıflandırılabilir. Enfeksiyöz perikardiyal efüzyon viral, bakteriyel, fungal veya paraziter bir etiyolojiye sahip olabilir.

Perikardiyal efüzyon, kalp tamponadına neden olmadıkça asemptomatiktir. Tüberküloza bağlı gelişen efüzyon genellikle sinsice gelişir ve ateş, gece terlemesi, yorgunluk ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan sistemik semptomlara neden olur. Göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı yaygındır (13).

Şiloperikardium

Şilotoraks ve şiloperikardiyum, sırasıyla plevral ve perikardiyal boşlukta chyle (lenfatik sıvının) birikimini ifade eder. Chyle, yüksek düzeyde yağ, protein ve immünoglobulinler içeren sütsü bir sıvıdır ve torasik kanal yoluyla sisterna şiliden venöz sisteme geri taşınır. Torasik kanal sisterna şiliden köken alır ve sol subklavyen ve internal juguler venlerin birleştiği yerde sonlanır. Normal bir yetişkinde chyle hacmi, diyet, bağırsak emilimi ve fiziksel aktivite derecesi gibi faktörlerden etkilenen 10 ila 100 mL/kg vücut ağırlığı arasında değişir (14).

Perikarditler

İnfeksiyöz ve infeksiyöz olmayan perikarditler olarak ayrılabilir

- ***İnfeksiyöz perikarditler***

1. Viral; İdiopatiklerin çoğu bu gruptadır. Enterovirüs (Coxsackie, echo), Herpes grubu virüsler, adenovirüs, parvo B19
2. Bakteriyel: Tbc, coxiellabruneti, borrelia, pnömokok vb
3. Fungal
4. Parazitik

- ***İnfeksiyöz olmayan perikarditler***

Otoimmün (bazı kollagen doku hastalıkları), neoplastik, metabolik (üremi, miksödem), travmatik/iatrojenik, radyasyon perikarditi, İlaça bağlı (lupus benzeri sendrom-prokainamid, hidralazin, izoniazid), konjenital ve diğer nedenler (amiloid, aort diseksiyonu, konjestif kalp yetmezliği) şeklinde sınıflandırılabilir (15).

Akut Perikardit

Aşağıdaki kriterden herhangi ikisinin varlığı yeterlidir:

- Perikardial frotman,
- perikard tipi göğüs ağrısı,
- perikard da sıvı birikimi, akut faz da EKG de yeni gelişen yaygın ST yükselmesi veya PR depresyonu
- C-reaktif protein, sedimentasyon hızı, beyaz küre gibi infeksiyon belirteçlerinin artışının izlenmesi.
- Görüntüleme yöntemleri ile (BT/MRI) perikard inflamasyonunun varlığının gösterilmesi.

Klinik bulgular

Ateş, halsizlik, iştahsızlık, terleme, miyalji (Ortalama 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit hikayesi olabilir). Göğüs ağrısı %85-90 oranında izlenir. Keskin vasıfta, plöritik tipte, boyuna yayılan, pozisyon ile değişen (öne eğilmekle azalan, yatmakla artan), uzun süren bir ağrı hikayesi bulunmaktadır.

Muayene Bulguları

Ağrı nedeni ile anksiyete sıklıkla izlenir. Ateş ve takikardi olabilir. Miyope-

rikardit gelişmiş ise dinlemekle S3 duyulabilir. Plevral effüzyona bağlı frotman duyulabilir. Patognomonik bir bulgudur ancak duyulmaması perikardit varlığını ekarte ettirmez. Diyaframla ile sol sternal kenarda, çitirtı benzeri ses olabilir. Sistolik, erken veya geç diyastolik fazlarda duyulabilir. Öne eğilip nefes tutturmakla artar. Zaman içinde değişebilir.

EKG Değişiklikleri

Hastaların %60'ı bulgu verir. En önemli testlerdendir. Ancak normal olması tanıyı ekarte ettirmez. 4 faz şeklinde izlenir.

- *1.faz:* (Birkaç gün ile 1 hafta arasınada) En tanısal olanıdır. Avr, V1 hariç açıklığı yukarı bakan yaygın ST segment yükselmesi, PR segment depresyonu (%60, subepikardial atrial hasara bağlı olarak ortaya çıkar). V1'de ST çökmesi olabilir.
- *2. faz :* Erken dönemde yükselmiş olan ST ler baseline'a geri döner, geç dönemde T dalgaları düzleşir veya ters döner.
- *3. faz :* Yaygın T negatifliği vardır. (eğer ilk EKG bu evrede çekilirse perikardit, diffüz miyokard hasarından "biventriküler strain" veya miyokarditten sadece EKG ye bakılarak ayırt edilmesi güçtür) .
- *faz:* EKG Perikardit öncesi duruma geri döner. Ama bazen de bu evre izlenmez ve T negatifliği ve düzleşmeleri kalıcı olabilir.

Tanı

EKO: En yaygın kullanılan tanı tetkikidir. Perikardiyal efüzyonu tespit etmede sensitivite-sivespesifitesi yüksektir. Ayrıca eşlik eden kalp hastalığını veya diğer patolojileri tespit etmede noninvaziv ve poliklinik şartlarında yapılabilmesi nedeniyle uygundur. Efüzyon, tamponad bulguları olabilir. % 50 vakada mayı varlığı gösterilebilir. Kitle, hematoma, lobulasyon varsa gösterilebilir.

Laboratuar tetkikleri: Sedimantasyon, C-reaktif protein, Laktat dehidrogenaz, beyaz küre, troponin I, CK-MB yüksekliği izlenebilir.

Tele: Normal de izlenebilir. "Su şişesi" şeklinde de bir kalp gölgesi olabilir. İlave akciğer ve mediasten de patoloji varsa değerlendirilmesi mümkündür. Kardio-torasikindex de artış olabilir.

Tedavi

Etyolojiyi tespit etmek, tamponadı önlemek, antiinflamatuvar ve semptomatik tedaviyi başlamak ve hastanın takibi için hospitalizasyon tavsiye edilir. NSAİ en yaygın kullanılan ilaç grubudur. İbuprofen daha az yan etkisi nedeniyle en sık

tercih edilen NSAİ'dır. Koroner kan akımı üzerine olumlu etkileri ve geniş doz aralığı bulunmaktadır.

Kolşisin: Etkisini hücre nükleusunda mitozu inhibe ederek gösterir. Çeşitli polimorfonükleer löositleri inhibe eder ve transselüler kollojen hareketini etkiler.

Sistemik Kortikosteroid tedavisi: Kollegen doku hastalıkları, otoreaktif veya üremik perikarditte kullanılması tavsiye edilmektedir.

İntraperikardiyal Kortikosteroid: Sistemik yan etkilerin oluşmasını önlemede etkindir (Level B, ClassIIa). ibuprofen veya kolşisini kesmek için Prednisone tedavisine erken dönemde başlanması tavsiye edilir.

Hastanın antikoagülan ihtiyacı oluyorsa, yakın takip altında heparin tavsiye edilmektedir.

Perikardiyosentez: Tanısal veya tedavi amaçlı yapılabilir. Tamponad, pürülan veya neoplastik perikardit şüphesi varsa veya büyük veya semptomatik efüzyonu olup bir haftadan uzun süredir medikal tedavi ile düzelme sağlanamamışsa endikedir. Elde edilen sıvının niteliği (transüda veya eksuda), hücre sayısı, tipi, sitolojik inceleme, protein, laktat dehidrogenaz3, şeker, trigliserid, kültür, PCR incelemeleri yapılabilir (16).

Viral Perikarditler

Nadiren perikardiyosentez gerektirecek kadar ciddi sıvı birikimi olur. Sıvının serohemorajik nitelikte olması önemlidir. Mikroskopik incelemede lenfosit egemendir. Viral kültür yapılabilir. PCR pozitifliği genellikle 3-4 hafta içinde kendiliğinden negatifleşir.

Tedavi: Genellikle semptomatiktir. Bir hafta yatak istirahati, asetil salisilik asit (50-75 mg/kg), İndometazin, kolşisin önerilir. Konstriktif perikardit gelişmesi nadirdir. % 20-30 tekrarlama ihtimali vardır.

Bakterial (Pürülan) Perikardit

Çocuklarda (1 yaş altı bebeklerde)sık izlenmektedir. Bebeklerdeki akut perikarditin en sık nedenidir. Stafilokokküs aureus en sık etken olurken, 2. sırada hemofilus İnfluenza izlenmektedir. Genellikle hematojen ve ya komşuluk yoluyla yayılım sonucu (pnömoni, ampiyem, osteomyelit, menenjit) sebebiyle gelişir. Klinik olarak İleri derecede hasta, septik görünümlüdür. Ateş, takipne, dispne, taşikardi, göğüs ağrısı sık izlenmektedir. Tamponad sık eşlik eder. Drenaj ve antibiyotik tedavisi ile mortalite % 20 den azdır. Antibiyotik tedavisinde Penisilinaz dirençli penisilin (nafcillin, methicillin) ve 3. jenerasyon sefalosporin tercih edilir. Metisilin rezistans stafilokokküs aureus varlığı tespit edilirse vancomycin kullanılması önerilir.Tedavi en az 3-4 hafta devam edilmesi önerilir. Özellikle

hemofilus influenza etken olan vakalarda konstriktif perikardit görülebilir (17).

Tüberküloz Perikarditler

Nadiren primer odak olarak izlenir. Sıklıkla akciğerden ve mediastinal, hilar lenf bezlerinden yayılım gösterir. Başlangıç genellikle sinsidir. Ateş, gece terlemesi, solunum sıkıntısı, kilo kaybı, göğüs ağrısı görülebilmektedir. Hastalar konstriktif perikardit aşamasına kadar ilerleyip sağ kalp yetersizliği bulguları için yapılan incelemelerde tanı alırlar. Tanısı için yapılan PPD testi sıklıkla (+) dir, perikardiyal sıvıda basil saptanması zordur. Adenozin deaminaz > 50 U/L'dir. Kesin tanısı biyopsi (perikardiyektomi) ile koyulabilir. Tedavisinde izoniazid, rifampisin, pirazinamid, 9-18 ay verilir. Konstriksiyonu engellemek için 1-2 ay kortikosteroid tedaviye eklenebilir. % 35 hastada konstriksiyon gelişebilir. Konstriktif perikardit gelişmiş ise perikardiyektomi endikasyonu vardır (18).

Sistemik Hastalıklar

Birçok sistemik ve kollagen doku hastalıkları perikardial inflamasyona sebep olarak perikardial klinik tabloya neden olur. Bunlardan bazıları şöyle sıralanabilir (19).

- Akut romatizmal ateş, % 5-10 perikardit eşlik eder. Hemen hemen hepsinde perikardit vardır. Steroid tedavisi ile hızlı düzelme sağlanabilmektedir.
- Jüvenil romatoid artrit, % 10 hastada semptomatik perikardit izlenir. % 50 hastada ekokardiyografi ile efüzyon izlenmektedir.
- Sistemik lupus eritamatozus, % 25-50 hastada perikardit izlenir.
- Kawasaki, akut dönemde 1/3 hastada perikardit izlenir.
- Ailesel akdeniz ateşi, nadir olarak perikardit izlenir(< % 1).
- Üremi, % 10 oranında perikardit izlenir.
- İlaçlar, Lupus-like syndrome yapan ilaçlar (İzoniazid, hydralazine, procainamid) ile perikardit izlenebilir.

Dressler (Postperikardiyotomi) Sendromu

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif % 30 oranında görülmektedir. İki yaşın altında nadir olarak izlenir. Operasyondan 2-4 hafta sonra izlenmeye başlayan yüksek ateş, göğüs ağrısı ilk bulguları olabilir. Tamponad bulguları izlenebilmektedir. Anti-kalp antikorlar yüksek titrede izlenebilmektedir. Lökositoz olur ve sedimantasyon hızı artabilir. Postoperatif kalp yetmezliği ve infektifendokardit ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tedavi, aspirin, kortikosteroid tedavide kullanılmaktadır. % 20-30 nüks görülebilir (20).

Tekrarlayan Perikardit

%15-30 vakada nüks olur. İlk atak gibi tedavi edilirler. NSAİ (Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar) ve steroid, kolşisin, cerrahi rezeksiyon yapılabilir.

Konstrüktif Perikardit

Parietal ve/veya visseral perikard da fibröz yada kalsifik kalınlaşma sonucu ortaya çıkan kontraksiyon ile ventriküllerin diastolik doluşunun bozulması durumudur. Etiyolojisinde tüberküloz, İdiopatik, radyoterapi sonrası, cerrahi sonrası, infeksiyöz, neoplastik, üremik nedenlerle oluşabilmektedir. Fizik muayenede venöz dolgunluk, venöz basınç da artış, hepatomegali, hepato juguler reflü, kussmaul belirtisi (sistemik venöz basınçta inspiratuar artış), perikardiyal “knock izlenebilir. Tanısı ekokardiyografi, bilgiayarlı tomografi ve magnetik rezonan görüntüleme ile koyulabilmektedir. Tedavisi için en sık tercih perikardiyektomidir (21).

Kalbi diğer torasik yapılardan ayırmak ve böylece enfeksiyonların yayılmasını ve yapışıklıkları önlemek, kalp ve çevre organlar arasındaki sürtünmeyi azaltmak, kalbi anatomik pozisyonunda tutmak ve kalbin hareketlerini kolaylaştırmak olan bu önemli yapının hastalıkları bir çok hastalıklarla karışabileceği için mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Solak H, Koroner Arter Cerrahisi, Gökçe ofset, Konya,1995.
2. Anderson RH, Becker AE. Cardiac anatomy for the Surgeon in Danielson GK (ED): Praticce of Surgery. Hagerstown, Maryland, Harperrow 1979.
3. Bartelings M; Gittenberger do Groot AC: The outflow tract of the heart. Int J Cardiol, 1989;22:289.
4. Wilcox BR, Anderson RH: Surgical Anatomy of the Heart. New York, Raven Press, 1985.
5. Hayase J, Mori S, Shivkumar K, Bradfield JS. Anatomy of the Pericardial Space. Card Electrophysiol Clin. 2020 Sep;12(3):265-270. doi: 10.1016/j.ccep.2020.04.003. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32771181.
6. Harken AH, Hammond GL, Edmunds H. Pericardial diseases. In Edmunds LH JR (ed). Cardiac Surgery in the Adult, New York: McGraw-Hill, 1997;1303-17.
7. Parmar YJ, Shah AB, Poon M, Kronzon I. Congenital Abnormalities of the Pericardium. Cardiol Clin. 2017 Nov;35(4):601-614. doi: 10.1016/j.ccl.2017.07.012.
8. Spodick DH. Pericardial diseases. In Braunwald E (ed). Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine,6th ed., Philadelphia: Saunders, 2001;1821-77.
9. Parmar YJ, Shah AB, Poon M, Kronzon I. Congenital Abnormalities of the Pericardium. Cardiol Clin. 2017 Nov;35(4):601-614. doi: 10.1016/j.ccl.2017.07.012.
10. Gharedaghi MH, Ahmadi S, Khorasani A, Ebrahimi F. Anesthetic Management of a Patient with a Giant Pericardial Cyst Compressing the Right Atrium. Case Rep Anesthesiol. 2019 May 26;2019:2320879. doi: 10.1155/2019/2320879.
11. Restrepo CS, Vargas D, Ocazonez D, Martínez-Jiménez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary pericardial tumors. Radiographics. 2013 Oct;33(6):1613-30. doi: 10.1148/rg.336135512. PMID: 24108554.
12. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. J Clin Pathol. 2007 Jan;60(1):27-34. doi: 10.1136/jcp.2005.035105. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17098886; PMCID: PMC1860601.
13. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Pericardial effusion. J Bras Pneumol. 2021 Jan 20;47(1):e20200587. doi: 10.36416/1806-3756/e20200587.
14. Livesay J, Biney I, Turner JF Jr. Chylothorax and Chylopericardium: A Complication of Long-Term Central Venous Catheter Use. Case Rep Pulmonol. 2019 Jul 11;2019:4908259. doi: 10.1155/2019/4908259.

15. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2012 Mar;37(3):75-118. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2011.10.002.
16. Doctor NS, Shah AB, Coplan N, Kronzon I. Acute Pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017 Jan-Feb;59(4):349-359. doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.001.
17. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Oct 13;314(14):1498-506. doi: 10.1001/jama. 2015.12763.
18. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 27;8(8):CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768. pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 15;1:CD012768. PMID: 30148542; PMCID: PMC651 3199.
19. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in Systemic Rheumatologic Diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 10;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w. PMID: 32910306.
20. Rahman A, Saraswat A. Pericarditis. *Aust Fam Physician.* 2017 Nov;46(11):810-814. PMID: 29101915.
21. Khalid N, Ahmad SA, Shlofmitz E. Pericardial Calcification. 2021 Aug 7. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30855926.

Bölüm 3

Bazı Antioksidanların Periodontal Hastalıktaki Önemi

Dilek ÖZKAN ŞEN¹

Zeynep TAŞTAN EROĞLU²

1 Dr. Öğretim Üyesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya, dilekozkan19@hotmail.com

2 Dr. Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya, dt.zeyneptastan@gmail.com

Periodontitis, plak biyofilmi ile başlayan, kök yüzeyinde ve komşu alveolar kemikte periodontal atışman kaybına yol açan ve diş kaybıyla sonuçlanan inflamatuvar bir süreçtir[1]. Periodonsiyumun kronik enflamasyonu, çok sayıda periodontal patojeni içeren kompleks subgingival biyofilm ile başlamaktadır. Bu biyofilm genellikle oral kavitedeki fırsatçı patojenlerden olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) gibi gram (–) anaerobik mikrobiyatayı içermektedir [2].

Bakteriyel antijenlerin uyarılmasıyla polimorfonükleer lökositler, çeşitli reaktif oksijen türleri üreterek dişeti, periodontal ligament ve alveoler kemikte artmış oksidatif hasar oluşmasına sebep olmaktadır [1, 3]. Periodontal ve çevre dokuları saran patojenlere karşı inflamatuvar ve immün yanıtlar, sistemik dolaşımı ve vücudun periferik sistemlerini içerir[1]. Bu durum, hücresel ve humoral faktörleri ve sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerini de içeren karmaşık çift yönlü bir konakçı-mikrobik etkileşimler oluşturur. Temel etiyolojik ajanın subgingival biyofilmdeki patojenler olduğu ancak periodontal doku yıkımının çoğunlukla bu mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı aşırı bir konak yanıtı olduğu düşünülmektedir[4-6]. Hücreler hafif derecede oksidatif stresi tek başlarına tolere edebilseler de genellikle antioksidan enzim sistemlerini aktive ederler[1]. Ancak, hücre içi savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, oksidatif stres, birçok kronik dejeneratif hastalığın patogenezinde de rol oynamaktadır [7].

Serbest radikaller, hücre içi ya da hücre dışı ortamlarda radikal oluşturabilme kapasitesine sahip moleküllerdir ve ‘reaktif oksijen türleri’ (ROS) olarak isimlendirilirler[8]. Oksidatif stres durumunda serbest radikallerin reaktivitesi ve toksisitesinin, çok sayıda kronik dejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynadığı gibi periodontal hastalık patogenezinde de etkili olduğu, osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonunda direkt olarak rol oynadığı da bildirilmektedir [1, 9].

Son yıllarda destekleyici uygulamalar ile periodontitis oluşumunun önlenmesi ya da tedavisi, popülerlik kazanmıştır. Periodontitisin multifaktöriyel etiyolojiye sahip olması nedeniyle, antibakteriyel tedavilerle birlikte uygulanan mekanik ve cerrahi tedavi yaklaşımlar, uzun zamandır uygulanmaktadır ancak uygulamadaki güçlükler, maliyeti ve yan etkileri olması nedeniyle sonuçları tatmin edici değildir. Bu sebeple bitkisel tedaviler; antiinflamatuvar ve antioksidan ajanlar gibi pek çok immün modülatör ajan araştırılarak periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için araştırma konusu olmuştur[10, 11].

Oksidatif stresle mücadele etmek için vücuttaki tüm hücreler, “antioksidanlar” olarak bilinen bir yapı ile çevrelenmiştir. Antioksidanlar; oksidatif stresi önleyebilmek için serbest radikalleri oluştukları anda temizlerler. Ayrıca geçiş metal iyonlarını ayırır ve Fenton’un reaksiyonunu önleyebilir veya diğer moleküllerin oksidasyonunu katalize edebilirler. Çeşitli antioksidan moleküller arasında C, E vitamin-

leri, koenzim Q, karotenoidler, glutatyon redüktaz, glutatyon transferaz, süperoksit dismutaz ve peroksiredoksin gibi enzimler bulunur [11, 12].

Dünyada çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde çok sayıda bitkisel ürün kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde bu ürünler genellikle geniş biyolojik etkinlik, yüksek güvenilirlik ve düşük maliyet nedeniyle konvansiyonel ilaçlara tercih edilmektedir. Dahası, konvansiyonel ilaçların çeşitli yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bitkisel antioksidan ilaçlar, yaygın hastalıklarla mücadele etmek veya önlemek için beslenme takviyeleri olarak giderek daha fazla kullanılmaya başlanmış ve araştırmaların odak noktası olmuştur [11].

Bu derlemenin amacı periodontitis tedavisinde bitkisel tıbbın potansiyeli hakkında genel bir bakış açısı sunmaktır.

Yeşil çay

Yeşil çay, oksitlenmemiş, fermente edilmemiş ve en yüksek antioksidan konsantrasyonu olan polifenoller içeren önemli bir antioksidan kaynağıdır[13]. Çaylarda bulunan polifenoller kateşinler olarak sınıflandırılır ve yeşil çayda bulunan kateşinlerin periodontal patojenler üzerinde etkileri olduğu görülmüştür [11]. Yapılan invitro çalışmalar periodontitisin ana etiyolojik ajanları olan *P.gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Prevotella nigrescens*'in büyümesini engellediğini göstermiş ve yeşil çayda bulunan kateşinin, inflamatuvar bir yanıtla ortaya çıkan kemik rezorpsiyonunu önlemede de etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yeşil çay polifenollerinin periodontal hastalığın virülans faktörlerinden biri olarak bilinen oral bakterilerin kollajenaz aktivitesini inhibe ettiğini bildirilmiştir [14-16].

Periodontitis hastalarının tedavisinde yeşil çayın çeşitli şekillerde kullanımına ilişkin çeşitli raporlar bulunmaktadır. Periodontitis hastalarında yeşil çay içeren diş macunu ve lokal ilaç dağıtım sistemi olarak kullanmanın klinik periodontal ölçümlerle total antioksidan kapasitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir [17, 18].

Yeşil çayın klorheksidin glukonat (altın standart) ile karşılaştırılabilir bir plak önleyici ürün olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir [19]. Diğer bir çalışmada yeşil çay içeren ağız gargaralarının kronikleşmiş periodontitis tedavisinde etkinliğinin olmadığı ve lokal olarak uygulanmasının periodontal hastalık prognozunda daha etkin olduğu belirtilmiştir [20].

Günlük tüketilen yeşil çay miktarı ile sondlama derinliği, sondlamada kanama ve klinik ataçman kaybı gibi periodontal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde tüketilen yeşil miktarı ile dişeti sağlığı arasında olumlu yönde bir ilişki bulunmuştur [21]. Yeşil çayda bulunan bileşenler, oksidatif stresi azaltarak periodontal hastalıklarda tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir [14, 15, 21-23].

Sumak

Antifibrojenik, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antimalaryal, antiviral, hipoglisemik ve lökopenik, antitrombin özellikleri nedeniyle bitkisel ve yaygın bir şekilde kullanım alanı olan iyi bilinen bir baharattır [24]. Zengin bir tanen kaynağı olan sumak, güçlü bir antioksidandır ve sumağın süperoksit radikalini temizleyerek ve ksantin oksidazını inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği bilinmektedir [25]. Deneysel periodontitis modelinde, sistemik olarak kullanılan sumağın serum total oksidan kapasitesi ve oksidatif stres indeksinde anlamlı derecede azalma sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca periodontal hastalıkta kemik metabolizması dengesini etkileyerek alveolar kemik kaybını azalttığı bilinmektedir [26].

Periodontal hastalıklarda gingival inflamasyonun azalması ve yara iyileşmesinde olumlu yönde etkileri olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda uygulandığı bölgelerde antimikrobiyal ve antikoagülan etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [27, 28]. İçeriğindeki tannik asit nedeniyle periodontopatojenlerden *P. gingivalis*, *B. intermedia* ve *T.denticola*'nın proteolitik aktivitesini baskıladığı rapor edilmiştir [29]. Sumak bitkisinin yaygın görülen bir çeşidi *Rhus coriaria*'nın yeni hücre sayısının artmasına sebep olarak dişeti iltihabı üzerinde olumlu etkisi olduğu, bakteriyel biyofilm tabakasını ve bununla ilişkili genleri inhibe etmesi sebebiyle doğal plak önleyici ajan olabileceği düşünülmektedir [30, 31].

Zerdeçal

Zerdeçalın aktif bileşeni olan kurkumin çok çeşitli terapötik etkilerine sahiptir ve diş hekimliğinde pek çok kullanım alanı bulunmaktadır [32]. Hem saklama koşullarını ve süresini iyileştirme etkileri nedeniyle gıda endüstrisinde hem de özellikle anti-inflamatuvar, antioksidan, analjezik, antitümör, antiseptik ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle tıpta alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır [33].

Zerdeçal veya kurkumin, arazişidonik asit yoluyla inflamatuvar oluşumunu azaltarak anti-inflamatuvar özellikler gösterir ve inflamatuvar ödemin azalmasına, bağ dokusundaki kan damarlarının obstrüksiyonunun azalmasına yol açar. Ayrıca iyileşme bölgesindeki fibroblastların göçünü teşvik ederek yara iyileşmesini artırır [34].

Klorheksidin ve zerdeçal jelini kıyaslayan bazı çalışmalarda zerdeçalın plak önleyici etkisi olduğu ancak klorheksidinden daha üstün olmadığı görüldü. bazı çalışmalarda Zerdeçal ve klorheksidin jellerin dişeti iltihabı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde eşit derecede etkili olduğu görülmüştür [35]. Kurkumin topikal ve lokal uygulama jeli, ağız gargaraları plak ve diş eti iltihabını azaltmak için rutin olarak kullanılan ajanlarla karşılaştırıldığında eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur [36].

Sarımsak

Sarımsak, soğuk algınlığı veya hipertansiyon gibi yaygın patolojilerdeki yararlı etkileriyle bilindiği kadar kanser, kalp ve akciğer hastalıklarının tedavisinde immün sistemi güçlendirici özellikleriyle bilinir [37]. Bazı çalışmalar, sarımsağın antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antikanser, kardiyovasküler koruyucu, immünomodülatör, sindirim sistemi koruyucu, anti-diyabetik ve anti-osteoporoz benzeri özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir [38]. Sarımsak bazlı yenilikçi ürünler ve sakız, diş macunu ve jel gibi ürünlerin, insan ağız sağlığını iyileştirmek için uygun maliyetli ve tüketici dostu ve alternatif tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir.

Biberiye

Çalı biçimli, dalları yaprak dolu, boyu iki metreyi bulan, yeşil yaprakları karakteristik bir koku yayan çok yıllık ve aromatik bir bitkidir. Öncelikle depresyon için kullanılan alternatif bir ilaçtır ancak romatizma, gastroenterit, baş ağrısı ve nevralji için de kullanılır. Kollajen üretimini ve fibroblast göçünü uyardığı keratinosit farklılaşmasını, epitelizasyon ve granülasyonu iyileştirdiği ve ayrıca antimikrobiyal içerdiği bildirilmiştir [39].

Kakao

Kakao birtakım fenolik bileşiklerden oluşmaktadır ve içeriğindeki bu fenolik bileşiklerden dolayı antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojenik ve antimikrobiyal amaç ile kullanılabileceği rapor edilmiştir [40, 41]. Kakaonun kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi, sinir sistemi ve deri üzerinde olumlu etkileri olduğu da bilinmektedir [42, 43].

Yapılan farklı çalışmalarda kakaonun antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri değerlendirilerek, kakaonun periodontal duruma olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Kakaodan zengin içerikli beslenmenin oksidatif stresi azaltarak periodontitisi önleyebileceği gösterilmiştir [44]. Ayrıca kakao tüketiminin, sitokin sekresyonunun düzenlenmesi aracılığıyla periodontal hastalık riskinin azaltılabileceği öne sürülmektedir [40]. Rat modelinde kakao içerikli beslenmenin periodontal yıkımı azalttığı gösterilmiştir [44].

Aloe Vera

Aloe vera, dünya çapında cilt hastalıkları, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin önlenmesinde veya tedavisinde yaygın olarak kullanılan en popüler şifalı bitkilerden biridir. Vücudumuzun ihtiyacı olan aminoasitlere kaynak olan aloe vera; antibakteriyel, antiseptik, analjezik, antiinflamatuvar, anti-

bakteriyel ve antiplak vb. özelliklere sahiptir. Aloe vera bileşenleri fibroblastların proliferasyonunu uyarak kollajen sentezini artırmaktadır[45]. İçeriğindeki biyolojik bileşikler sayesinde antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu gibi immün sistemi düzenleyip yara iyileşmesine de katkı sağlar [46].

Aloe veranın diş eti iltihabı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle gargara olarak kullanımı önerilmiştir [47, 48]. Chandrahas ve ark. diş eti iltihabının iyileşmesinde aloe vera gargarasının %0.2 klorheksidine benzer olduğunu gösterdi. Ayrıca deney grubuyla (damıtılmış su kullanılarak) karşılaştırıldığında, modifiye dişeti indeksi ve kanama indeksi büyük ölçüde azalmıştır [49]. Aloe vera içerikli diş macununun gingival dokularda iyileştirici etkileri olduğu ve kullanımı ile gingivitis tablosunda iyileşme olduğu raporlanmıştır[50]. Bu tür bileşikler içermeyen ve florür ve triklosan içerenlere benzer diş macunlarına kıyasla daha yüksek terapötik etkiler bildirdiler [50].

Aloe vera içeren gargaraların dişeti kanamasını hafiflettiği ve yumuşak doku-daki ödem ve enflamasyonu azalttığı bildirilmiş ve gingivitis tablosunun önlenmesi için alternatif olabileceği düşünülmüştür [51, 52]. Gingival inflamasyonun tedavisinde gingival kanamayı önleyici, plak birikimini azaltıcı etkinlik göstermektedir [51, 53].

Periodontitisin iyileşmesi, aloe vera'nın Matrix metalloproteinaz (*MMP'ler*) üzerindeki etkisinin sonucu olarak kabul edilir. Makela ve ark. iki tip jelatinazın, *MMP-2* ve *MMP-9'un* periodontitis ile ilgili doku yıkımı üzerinde etkili olabileceğini gösterdi [54]. Kudalkar ve ark. ise aloe vera, diş eti dokusu örneklerinde bu jelatinazların azalmasına neden olduğunu ve aloe veranın yoğunluğu artırılarak sonuçların iyileşeceğini raporlamışlardır [55].

Propolis

Propolis, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir antioksidandır. Bileşiminde bulunan kafeik asit ve flavonoidler inflamatuvar cevabı azaltır ve lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek arasıdonik asidin prostaglandinlere ve lökotrienlere dönüşmesini engeller. Ayrıca propolis, fagositik aktiviteyi ve hücre bağışıklığını indüklediği için bağışıklık sisteminin işlevini geliştirir. İçeriğindeki farklı enzimatik sistemler, B vitamini kompleksi, pro-vitamin A, arginin ve bakır, demir, çinko ve biyoflavonoidler gibi minerallerin varlığı sayesinde yara iyileşmesini hızlandırır [56].

Diş hekimliğinde pulpa kaplama ajanı, kanal içi irrigasyon, ağız gargarası, kar-yostatik ajan, periodontitis ve protez stomatit tedavisi vb. olarak kullanılır [57]. Çalışmalar, diş macunlarına ve gargaralara propolis ilavesinin antimikrobiyal aktiviteleri arttırdığı ve plak birikimini azalttığı bu sayede diş eti iltihabının tedavisinde

etkili olacağını göstermiştir [58]. Diğer gargaraların aksine propolis ağız gargarası, antibiyotik ve plak önleyici özellikleri nedeniyle ağız sağlığını korumak ve çürükleri önlemek için yutularak kullanılabilir [59].

Samet ve ark. propolis tabletlerinin tekrarlayan aftöz ülserlerin oluşumu ve sayısı üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında propolis grubunda aftöz ülser oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu belirttiler [60]. Propolisin anti-plak ve anti-inflamatuar etkileri ve alveolar kemik oluşumundaki etkinliği göz önüne alındığında, periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği görülmektedir [58].

Sonuç

Günümüzde ağız sağlığının önemi giderek artmaktadır. İnsanların ağız sağlığı ve hastalıklarının kontrolü için kullandığı ilaçlar yerini bitkilerden elde edilen doğal ürünlere bırakmıştır. Diş hekimliğinde antiinflamatuvar veya antibakteriyel özellik taşıyan bitkilerden ağız gargaraları, jeller ve macunlar geliştirilen ürünlerin kullanımını yaygın hale gelmiştir. Bu ürünler; iyileşmeye yardımcı olmaları ve diş eti iltihabında ve periodontitiste mikrobiyal plaki kontrol etmek gibi etkilerinin yanında; ulaşılabilirliğini kolay olması, düşük maliyetli olması ve antibiyotik direnci gibi direnç gelişmemesi gibi sebeplerle daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Kaynaklar

1. Chapple, I.L. and J.B. Matthews, *The role of reactive oxygen and anti-oxidant species in periodontal tissue destruction*. Periodontology 2000, 2007. 43(1): p. 160-232.
2. Kinane, D.F., *Causation and pathogenesis of periodontal disease*. Periodontology 2000, 2001. 25(1): p. 8-20.
3. Cochran, D.L., *Inflammation and bone loss in periodontal disease*. Journal of periodontology, 2008. 79: p. 1569-1576.
4. Genco, R., *Consensus report, periodontal disease; pathogenesis and microbial factors*. Ann. Periodontol., 1996. 1: p. 926-932.
5. Haffajee, A.D., *Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases*. Periodontology 2000, 1994. 5: p. 78-111.
6. Lamster, I.B. and M.J. Novak, *Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 1992. 3(1): p. 31-60.
7. D'aiuto, F., et al., *Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis*. Journal of dental research, 2010. 89(11): p. 1241-1246.
8. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *The antioxidants of human extracellular fluids*. Archives of biochemistry and biophysics, 1990. 280(1): p. 1-8.
9. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2007. 39(1): p. 44-84.
10. Dong, Y., Z. Huihui, and C. Li, *Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model*. Journal of periodontal research, 2015. 50(6): p. 758-765.
11. Ramesh, A., et al., *Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases*. Journal of intercultural ethnopharmacology, 2016. 5(1): p. 92.
12. Halliwell, B., *Antioxidants: the basics-what they are and how to evaluate them*. Advances in pharmacology, 1996. 38: p. 3-20.
13. Cabrera, C., R. Artacho, and R. Giménez, *Beneficial effects of green tea—a review*. Journal of the American College of Nutrition, 2006. 25(2): p. 79-99.
14. Sakanaka, S., et al., *Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, Porphyromonas gingivalis*. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 1996. 60(5): p. 745-749.
15. Makimura, M., et al., *Inhibitory effect of tea catechins on collagenase activity*. Journal of periodontology, 1993. 64(7): p. 630-636.
16. Tominari, T., et al., *Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses lipopoly-*

- saccharide-induced inflammatory bone resorption, and protects against alveolar bone loss in mice.* FEBS Open Bio, 2015. 5(1): p. 522-527.
17. Hrishi, T., et al., *Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients—A Randomized Controlled Pilot Study.* International journal of dental hygiene, 2016. 14(3): p. 178-183.
 18. Chava, V.K. and B.D. Vedula, *Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: a 4-week clinical trial.* Journal of periodontology, 2013. 84(9): p. 1290-1296.
 19. Kaur, H., S. Jain, and A. Kaur, *Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate.* Journal of Indian Society of Periodontology, 2014. 18(2): p. 178.
 20. Ramasamy, C., *Potential natural antioxidants: adjuvant effect of green tea polyphenols in periodontal infections.* Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders), 2015. 15(3): p. 141-152.
 21. Kushiya, M., et al., *Relationship between intake of green tea and periodontal disease.* Journal of periodontology, 2009. 80(3): p. 372-377.
 22. Maruyama, T., et al., *Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation.* archives of oral biology, 2011. 56(1): p. 48-53.
 23. Narotzki, B., et al., *Green tea: a promising natural product in oral health.* Archives of oral biology, 2012. 57(5): p. 429-435.
 24. Rayne, S. and G. Mazza, *Biological activities of extracts from sumac (Rhus spp.): a review.* Nature Precedings, 2007: p. 1-1.
 25. Candan, F., *Effect of Rhus coriaria L.(Anacardiaceae) on superoxide radical scavenging and xanthine oxidase activity.* Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 2003. 18(1): p. 59-62.
 26. Sağlam, M., et al., *Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats.* Journal of Applied Oral Science, 2015. 23: p. 33-41.
 27. Shabbir, A., *Rhus coriaria linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: a review.* J Anim Plant Sci, 2012. 22(2): p. 505-12.
 28. Ünver, A. and M.M. Özcan, *Fatty acid composition of seed and pericarp of sumach (Rhus coriaria L.) grown wild in different regions of Turkey.* Journal of food, agriculture & environment, 2010. 8(1): p. 31-33.
 29. Homer, K., F. Manji, and D. Beighton, *Inhibition of peptidase and glycosidase activities of Porphyromonas gingivalis, Bacteroides intermedius and Treponema denticola by plant extracts.* Journal of clinical periodontology,

1992. 19(5): p. 305-310.
30. Aslani, A., B. Zolfaghari, and Y. Fereidani, *Design, formulation, and evaluation of a herbal gel contains melissa, sumac, licorice, rosemary, and geranium for treatment of recurrent labial herpes infections*. Dental research journal, 2018. 15(3): p. 191.
 31. Vahid-Dastjerdi, E., et al., *Down-regulation of glycosyl transferase genes in Streptococcus mutans by Punica granatum L. flower and Rhus coriaria L. fruit water extracts*. Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR, 2016. 15(2): p. 513.
 32. Chaturvedi, T., *Uses of turmeric in dentistry: An update*. Indian Journal of Dental Research, 2009. 20(1): p. 107.
 33. Naidu, D.S. and D.A. Suresh, *Effects of turmeric (curcuma Longa) in dentistry*. International Journal of Development Research, 2018. 8(07): p. 21828-21831.
 34. Mathur, V., et al., *Curcumin–Oral cure from the Indian curry*. Int J Pharmacother, 2014. 4(3): p. 137-40.
 35. Milutinovici, R.-A., et al., *Vegetal Compounds as Sources of Prophylactic and Therapeutic Agents in Dentistry*. Plants, 2021. 10(10): p. 2148.
 36. Terby, S., et al., *The effect of curcumin as an adjunct in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis*. The Saudi Dental Journal, 2021. 33(7): p. 375-385.
 37. Batiha, G., et al., *Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (Allium sativum L.): A review*. Nutrients 12 (3): 872. 2020.
 38. Neeraj, S., et al., *Garlic: A Pungent wonder from nature*. International Research Journal of Pharmacy, 2014. 5(7): p. 523-529.
 39. Richheimer, S.L., et al., *Antioxidant activity of lipid-soluble phenolic diterpenes from rosemary*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1996. 73(4): p. 507-514.
 40. Mao, T., et al., *Effect of cocoa flavanols and their related oligomers on the secretion of interleukin-5 in peripheral blood mononuclear cells*. Journal of Medicinal Food, 2002. 5(1): p. 17-22.
 41. Martin, M.A., L. Goya, and S. Ramos, *Potential for preventive effects of cocoa and cocoa polyphenols in cancer*. Food and Chemical Toxicology, 2013. 56: p. 336-351.
 42. Fernández-Murga, L., et al., *The impact of chocolate on cardiovascular health*. Maturitas, 2011. 69(4): p. 312-321.
 43. Pérez-Cano, F.J., et al., *The effects of cocoa on the immune system*. Frontiers in pharmacology, 2013. 4: p. 71.

44. Tomofuji, T., et al., *Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis*. Journal of periodontology, 2009. 80(11): p. 1799-1808.
45. Mansour, G., et al., *Clinical efficacy of new aloe vera-and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2014. 43(6): p. 405-409.
46. Moghaddam, A.A., et al., *Clinical evaluation of effects of local application of Aloe vera gel as an adjunct to scaling and root planning in patients with chronic periodontitis*. Journal of Dentistry, 2017. 18(3): p. 165.
47. Kumar, G., et al., *Emerging trends of herbal care in dentistry*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2013. 7(8): p. 1827.
48. Altincik, A., et al., *Effects of Aloe vera leaf gel extract on rat peritonitis model*. Indian journal of pharmacology, 2014. 46(3): p. 322.
49. Chandrabas, B., et al., *A randomized, double-blind clinical study to assess the antiplaque and antigingivitis efficacy of Aloe vera mouth rinse*. Journal of Indian Society of Periodontology, 2012. 16(4): p. 543.
50. Pradeep, A., et al., *Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial*. Journal of periodontology, 2012. 83(10): p. 1322-1328.
51. Vangipuram, S., A. Jha, and M. Bhashyam, *Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: A randomized controlled trial*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2016. 8(4): p. e442.
52. Abdulwahhab, A.R. and R.K. Jassim, *The effect of aloe vera extract on adherence of Candida albicans and other properties of heat cure denture soft lining material*. International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2018. 7(3): p. 94-103.
53. Cruz Martinez, C., M. Diaz Gómez, and M.S. Oh, *Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review*. Pharmaceutical biology, 2017. 55(1): p. 1992-1998.
54. Makela, M., et al., *Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status*. Journal of dental research, 1994. 73(8): p. 1397-1406.
55. Kudalkar, M.D., et al., *Effect of Azadirachta indica (Neem) and Aloe vera as compared to subantimicrobial dose doxycycline on matrix metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-9: An in-vitro study*. Ayu, 2014. 35(1): p. 85.

56. Lotfy, M., *Biological activity of bee propolis in health and disease*. Asian Pac J Cancer Prev, 2006. 7(1): p. 22-31.
57. Ferreira, F., et al. *Antimicrobial effect of propolis and other substances against anaerobic bacteria*. in *JOURNAL OF DENTAL RESEARCH*. 2000. AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314 USA.
58. Abbasi, A.J., et al., *Applications of propolis in dentistry: a review*. Ethiopian journal of health sciences, 2018. 28(4).
59. Fearnley, J., *Bee propolis: natural healing from the hive*. 2001: Souvenir Press.
60. Sulaiman, G.M., et al., *Assessing the anti-tumour properties of Iraqi propolis in vitro and in vivo*. Food and chemical toxicology, 2012. 50(5): p. 1632-1641.

Bölüm 4

mikroRNA'lar ve Meme Kanserindeki Potansiyel Etkileri

Elif ERTÜRK¹

¹ Öğr.Gör.Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bursa, Türkiye

1. Meme Kanseri

Dünyada en çok ölüme neden olan hastalıklar listesinde kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan kanser, çağın hastalığı olarak tanımlanan ve zorlu bir tedavi süreci gerektiren bir hastalıktır. Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC)'nin bir parçası olan GLOBOCAN 2020 veritabanına göre, 2020 yılında 19.3 milyon yeni kanser vakası ve 10.0 milyon kanserden ölüm gerçekleşmiştir. 2020 yılında en sık teşhis edilen kanser erkeklerde akciğer olmak üzere (%25.8) bunu prostat (%14.6) ve kolorektal kanser (%9) izlemiştir. Kadınlarda ise, meme kanseri (%23.9) ölümlerin önde gelen nedenidir, bunu tiroid (%10.9) ve kolorektal kanser (%9.1) takip etmektedir. Meme kanseri, kadınlarda görülen kanser tipleri arasında ilk sırada yer alan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüm neden olanıdır (Parton ve ark. 2001). Yıllardır devam eden meme kanserini önleme çalışmaları ve tedavideki gelişmelere rağmen, hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır (Adhami ve ark. 2018). Meme kanseri sıklığının gideerek artması ve erken evrede tanı koyulabilmesinin halihazırda mümkün olması meme kanserinin önemini de arttırmaktadır. Bu nedenle, meme kanserinde etkili olabilecek moleküler mekanizmaların tarif edilmesine yönelik yoğun çabaların harcandığı, bu doğrultuda çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirildiği gözlenmiştir. Ancak bu tedaviler hastalarda farklı yanıtlara ve/veya adjuvan tedavi direnci gelişiminin oluşmasına yol açmıştır (Meseure ve ark. 2015). Şimdiki çalışmalar ise, meme kanserinin başlaması ve ilerlemesi ile tedaviye yönelik direncin ve cevabın anlaşılmasında mikroRNA (miRNA)'ların rolüne odaklanmaktadır.

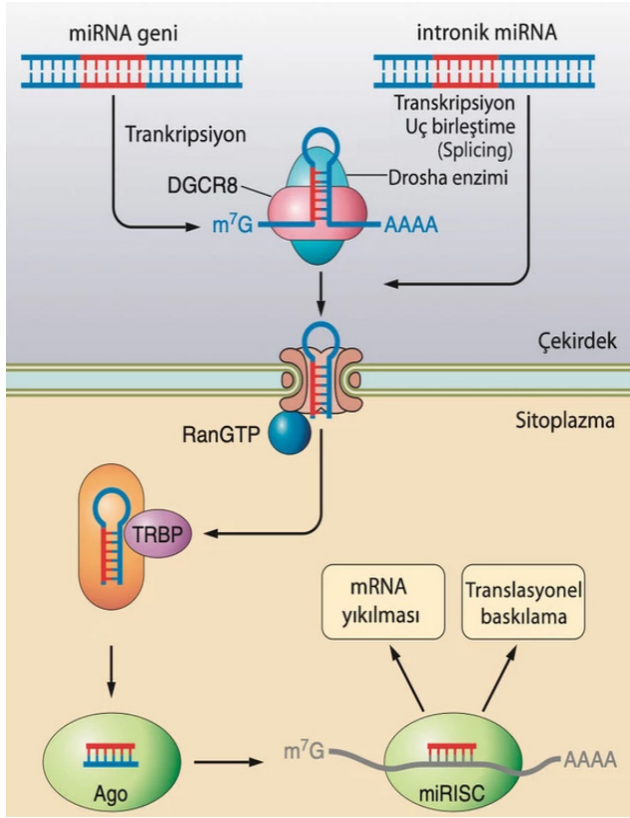
2. miRNA'lar

miRNA'lar, biyokimyasal süreçlerin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde önemli roller oynayan, yaklaşık 20-22 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA'ların büyük bir ailesidir. miRNA'lar gerçekte çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır ve özellikle hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptoz gibi hücreysel olaylarda çok önemli roller oynar (Reinhart ve ark. 2000). Biriken kanıtlar, miRNA'ların biyolojik homeostazın korunmasında önemli roller oynadığını ve anormal ekspresyon seviyelerinin kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın başlangıcı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Wang ve ark. 2016, Condrat ve ark. 2020). miRNA anormal ekspresyonları, tümör dokularında (Shen ve ark. 2013) ve kan, serum, plazma ve tükürük dahil olmak üzere hastaların vücut sıvılarında (Qu ve ark. 2011, Ashby ve ark. 2014) stabil bir şekilde tespit edildikleri için meme kanserinin potansiyel biyobelirteçleri olarak kabul edilir. Dolaşımdaki miRNA'lar olarak da adlandırılan vücut sıvılarındaki miRNA'lar, oldukça kararlıdır, hücre dışı mikropartiküller halinde paketlenir veya onları RNaz sindirimlerinden koru-

yan lipoproteinlerle bağlanır (Arroyo ve ark. 2011, Ashby ve ark. 2014). miRNA profilleri, meme kanseri hastalarını tedaviye yanıt veren veya yanıt vermeyen gruplar olarak sınıflandırmak için etkin bir şekilde kullanılmıştır (Cava 2014). Bu nedenle miRNA'ların meme kanseri ilerlemesini potansiyel olarak düzenlediği ve meme kanserinin tanısal, prognostik ve öngörücü biyobelirteçleri olarak kullanıldığı açıkça gösterilmiştir (Schnitt 2010). İlaveten, miRNA'ların kendileri, in-vivo bir yanıt indükleyebilen belirli bir miRNA'nın inhibisyonu veya yeniden eklenmesi ile terapötik hedefler olarak kabul edilebilir (Schnitt 2010). miRNA'ların oynadığı çeşitli rollerin, klinik anlamda değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahip olması, tedaviye karar verme sürecini değerlendirirken yüksek riskli hastaların sınıflandırılması için her iki tarama aracı olarak hareket etme potansiyelini göstermesi mümkündür. Bu nedenle miRNA düzensizliğini araştırmak; patolojik durumları anlamak ve yenilikçi ilaçlar tasarlamak için vazgeçilmez bir stratejidir.

2.1. miRNA Biyogenezi

Primer miRNA (pri-miRNA)'nın transkripsiyonunun, RNA polimeraz II ve III'ün etkisi altında gerçekleştiği çekirdekte miRNA biyogenezi başlamaktadır (Lee ve ark. 2004, Krol ve ark. 2010). Ortaya çıkan molekül, bir ucunda ilmek içeren saç tokası benzeri bir yapıdır (Lee ve ark. 2004). Saç tokası yapısı, Drosha (RNAaz III enzimi) ve kofaktörü Pasha (DGCR8)'dan oluşan mikroşlemci kompleksi tarafından kesilir ve 60-70 nükleotid uzunluğunda prekürsör miRNA (pre-miRNA)'nın oluşmasına neden olur. PremiRNA, nükleustan Exportin-5 (XPO5) aracılığı ile sitoplazmaya taşınır ve diğer bir RNAaz III enzimi olan Dicer tarafından 21-24 nükleotid uzunluğunda çift iplikli miRNA'ya kesilir. Daha sonra RISC kompleksinde yer alan Argonaute proteini, daha kararlı olan ipliği seçerek RISC kompleksine dahil eder. Eksik baz eşleşmesiyle, miRNA RISC'i indükler, RISC kompleksi mRNA'ya bağlanır ve hedef mRNA'lar, translasyonel baskılama veya deadenilasyon yoluyla susturmaya yönlendirilir (Condrat ve ark. 2020) (Şekil 1).



Şekil 1. miRNA Biyogenezi (O'Brien ve ark. 2019)

3. miRNA'lar ve Meme Kanseri

miRNA'lar, düzenleyici RNA'ları kodlamayan, spesifik olarak mRNA 3'-çevrilmemiş bölgeleri (3'UTR'ler) hedef alan ve bunların translasyonel baskılanmasına ve/veya mRNA bozulmasına veya deadenilasyonuna yol açan bir sınıftır (Wang ve ark. 2014). miRNA'ların önemli bir özelliği, yüzden fazla mRNA'nın 3'UTR'sine bağlanma kapasiteleridir (John 2004). İlginç bir şekilde, bir transkript çeşitli miRNA'lar tarafından düzenlenebilir (Rajewsky 2006). İnsan genomunda, genlerin tahminen %60'ı farklı miRNA'lar tarafından tanınabilir (Friedman 2009). miRNA'lar, temel biyolojik süreçlerin ve çeşitli hastalıkların düzenlenmesine katılır. Öte yandan, miRNA'lar ile kanserin, özellikle meme kanserinin ayırt edici özellikleri arasındaki düzenleyici ilişkiler hakkında uzun bir geçmiş vardır. 2005 gibi erken bir tarihte, Lu ve ark. meme kanserinde miRNA'ların farklı ekspresyonunu bildirmiştir (Lu ve ark. 2005). Daha sonra, artan sayıda çalışma miRNA'ların meme kanseri oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu öne sürmüştür. miRNA'ların onkogenler (onko-miRNA'lar) ve tümör baskılayıcı

cılar olarak iki önemli rol oynadığı bildirilmiştir.

3.1. Meme Kanserinde Onko-miRNA'lar

Tümör baskılayıcı genleri hedefleyen birçok miRNA, meme kanserinde aşırı eksprese edilir. Bu miRNA'lar kanser hücrelerinin tümör oluşumunu, çoğalmasını, invazyonunu ve göçünü düzenler (Zaravinos 2015). miR-10b, erken metastatik ve tekrarlayan meme kanseri hastalarında yüksek oranda eksprese edilir (Eissa ve ark. 2015) ve E-cadherin hedeflemesi yoluyla meme kanseri hücrelerinin artan proliferasyonu, göçü ve invazyonu ile ilişkilidir (Ma ve ark. 2007). miR-21'in PDCD4 protein ekspresyonunu baskılayarak meme kanserinin dönüşümünü ve gelişimini desteklediği gösterilmiştir (Abdilhussain ve ark. 2019). miR-155, meme kanserinde bir onko-miRNA görevi görür ve bu, bir antisens oligonükleotidi tarafından inhibisyon ve proliferasyonu önemli ölçüde önlemiş ve hücre apoptozisini indüklemiştir (Zhang ve ark. 2013, Zheng ve ark. 2013). Ayrıca miR-200a'nın, YAP1 proteinini hedefleyerek meme kanseri hücrelerinin apoptozunu baskıladığı gösterilmiştir (Yu ve ark. 2013). Son olarak miR-27b'nin, ST14 genini hedef aldığı ve meme kanseri hücrelerinin invazyon ve göçünü artırdığı tespit edilmiştir (Wang ve ark. 2009).

3.2. Meme Kanserinde Tümör Baskılayıcı miRNA'lar

Tümör baskılayıcı miRNA'lar genellikle kanser hücrelerinde aşağı regüle edilirler. Onkogenleri ve tümör teşvik edici genleri susturarak kanserin ilerlemesini engelleyebilirler. Lethal-7 familyası (let-7), miR-26b, miR-124, miR-125a/125b, miR-205 ve miR-206 gibi birçok miRNA'nın tümör baskılayıcı miRNA'lar gibi davrandığı rapor edilmiştir. miR-26b, DEPDC1'i hedefleyerek ve FOXM1 ekspresyonunu aşağı regüle ederek üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücrelerinin tümör oluşumunu önler (Zhang ve ark. 2019). miR-26b'nin G0/G1 hücre döngüsü durmasını kolaylaştırdığı ve CDK8 hedeflemesi yoluyla hücre proliferasyonu inhibe ettiği belirlenmiştir (Li ve ark. 2014). Ma et al. miR-26a/26b'nin ST8SIA4'ün ekspresyonunu inhibe ederek meme kanseri ilerlemesini engelleyebileceğini bulmuştur (Ma ve ark. 2016). Ayrıca, miR-124-3p'nin, MGAT5'i hedefleyerek çoğalmalarını ve invazyonlarını düzenlediği meme kanseri hücrelerinde, aşağı regüle edildiği rapor edilmiştir (Yan ve ark. 2019). Bunlardan başka, miR-205'in aşağı regülasyonu, TG2'yi hedefleyerek meme kanseri kemik metastazını ve invazyonunu arttırmıştır (Seo ve ark. 2019). miRNA-205, HMGB1-RAGE sinyal yolunu hedefleyerek TNBC hücrelerinin ve epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) hayatta kalmasını da kısmen azaltabilir (Wang ve ark. 2019). Lo ve ark. miR-21-3p ekspresyonunun CYP1A1'i hedefleyerek MCF-7

proliferasyonunu inhibe eden berberin maddesi tarafından uyarılabileceğini bildirmiştir (Lo ve ark. 2013). miR-628'in, SOS1'i (Lo ve ark. 2017) hedefleyerek meme kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir; bu sonuç miR-628'in ekspresyonunu artıran terapötik stratejilerin meme kanseri metastazına karşı etkili bir tedavi yaklaşımı olabileceğini öne sürmüştür (Lin ve ark. 2018).

4. Meme Kanseri Tanı Biyobelirteçleri olarak miRNA'lar

Meme Kanseri, çoklu morfolojik görünüm, moleküler özellikler, fenotipler ve terapötik yanıtlar sunan heterojen bir hastalık türüdür (Perou ve ark. 2000, Polyak 2011). Meme kanseri terapötik stratejileri, uygun tedavilerin belirlenmesini ve seçimini yönlendiren güvenilir tanısal, prognostik ve öngörücü faktörlerin mevcudiyetine bağlıdır (Hayes ve ark. 2001). Dolaşan miRNA'ların meme kanseri teşhisinin iyi biyobelirteçleri olduğu bildirilmiştir. Örneğin, let-7a, miR-10b ve miR-155 gibi dolaşımdaki miRNA'ların melanom, meme, prostat, kolon ve böbrek kanserlerinde yüksek oranda eksprese edildiği belirlenmiştir. Ayrıca dolaşımdaki miR-195 ekspresyonu, meme kanserinde spesifik olarak yükselmektedir (Khalighfard 2018). Dolaşan miR-21, bir meme kanseri biyobelirteci olarak kullanılabilir (Shi ve ark. 2016). Meme kanseri hastalarının serumunda miR-373 varlığının da iyi bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (Eichelser ve ark. 2014). Dolaşan miR-16, miR-21, miR-23a, miR-146a, miR-155 ve miR-181a'nın ekspresyon seviyesi memekanserindeki farklı sonuçları yansıtabilir (Fortis ve ark. 2019). miR-195-5p ve miR-495, minimal invaziv örneklerde meme kanseri erken teşhisi için potansiyel dolaşımdaki moleküler belirteçleri temsil eder (Mishra ve ark. 2015). miRNA'lar meme kanserinde prognostik biyobelirteç olarak kullanılır ve biriken kanıtlar, dolaşımdaki miRNA düzeylerinin sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. PremiR-488 ekspresyonu, meme kanseri hastalarında hastalık nüksünü öngören yeni bir prognostik belirteç olabilir (Masuda ve ark. 2018). Ayrıca dolaşımdaki miR-21 ve miR-125b, neoadjuvan kemoterapi yanıtı ve meme kanseri hastalarının prognozu için yeni invaziv olmayan prognostik belirteçler olarak kabul edilir (Liu ve ark. 2017).

5. miRNA'lar ve Meme Kanseri Kök Hücreleri (MKKH'ler)

Kanser kök hücreleri (KKH'ler), "tümörün başlamasından ve büyümesinden sorumlu olan ve süresiz kendini yenileme, kemoterapi ve radyoterapiye karşı içsel direnç ve farklılaşmış soylara yol açma yeteneği gibi karakteristik özelliklere sahip kanserli popülasyonların küçük bir alt kümesi" olarak tanımlanır" (O'Flaherty 2012). Ayrıca kemoterapiyi takiben kanserin nüksetmesinden de sorumlu

oldukları gösterilmiştir. miRNA'ların, kanser ilerlemesini teşvik ederek veya inhibe ederek MKKH'lerin işlevini düzenlediği bildirilmiştir. Çoklu miRNA'lar, MKKH'lerin fenotipi ile ilişkilidir. miR-708'in MKKH'lerin kendini yenilemesini baskıladığı bildirilmiş; ek olarak miR-708/CD47 ekseninin TNBC tedavisi için iyi bir hedef olduğu kanıtlanmıştır (Tan ve ark. 2019). miR-1, Evi-1'i (Wu ve ark. 2018) inhibe ederek MKKH'lerin çoğalmasını, apoptozu ve EMT'yi düzenleyebilir. Ayrıca hipoksik maruziyetin neden olduğu miR-210'un yukarı regülasyonu, E-cadherin'i hedefleyerek MKKH'lerin göçünü, çoğalmasını ve kendi kendini yenilemesini teşvik eder (Tang ve ark. 2018). Diğer bir miRNA miR-422a, PLP2'nin ekspresyonunu baskılayarak MKKH'lerin proliferasyonunu ve tümör oluşumunu azaltır (Zou ve ark. 2018). İlaveten miR-221/222, PTEN genini düzenleyerek MKKH'lerin çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu teşvik eder (Li ve ark. 2017).

6. Meme Kanserinin Klinik Tedavisinde miRNA'lar

Antikanser tedavi stratejileri olarak miRNA'ların kullanımı iki yöntemle geliştirilmiştir. İlki, spesifik oligonükleotitlerin sentezine ve iletimine dayalı olarak meme kanserindeki miRNA seviyelerini artırabilen veya azaltabilen farmasötik moleküller olarak miRNA'ların kullanılmasından oluşur. Diğer, birleşik terapötik stratejiler içinde geleneksel tedavilerin etkinliğini artırmak için miRNA'ları düzenlemeye dayanır.

Oligonükleotid analogları ve antagonistleri, iki ana miRNA tedavisini temsil eder. Hedef proteinlerin miRNA fonksiyonunu susturmak için miRNA-tamamlayıcı dizilere sahip tek sarmallı oligonükleotitler kullanılır. Fonksiyonel miRNA lipozomları, TNBC hücrelerinde SLUG ekspresyonunu ve TGF- β 1/SMAD yolunu inhibe etmek ve farelerde kemoterapinin etkinliğini arttırmak için geliştirilmiştir (Yan ve ark. 2019). Histon deasetilaz inhibitörlerini kullanan epigenetik stratejiler veya fonksiyonel olarak kullanılan miRNA'lar, meme kanseri tedavisi için HER3 sinyal transdüksiyonunu ortadan kaldırmak için etkili yaklaşımlardır (Liu 2019). Ek olarak, TCDD tedavisi, miR-3942-3p/BARD1 aracılığıyla dolaşımdaki miRNA'nın aşırı ekspresyonunu indükler ve hücre döngüsünü bloke ederek ve apoptozu teşvik ederek meme kanseri oluşumunu engeller (Zhao ve ark. 2018).

miRNA antagonistleri, insan hastalığında miRNA'ların işlevini engelleyebilir ve miRNA analogları, geleneksel gen tedavisine benzer şekilde, işlev kaybı olan miRNA'ları onarmak için kullanılır. Bu yaklaşım aynı zamanda miRNA replasman tedavisi olarak da bilinir. Bu yeni terapi, tümör inhibitörleri geliştirmek için yeni bir fırsat sağlayabileceğinden daha fazla ilgi çekiyor. Ayrıca, anti-miRNA

oligonükleotitleri (AMO'lar) (Weiler ve ark. 2006), LNA ile modifiye edilmiş oligonükleotitler (Ørom ve ark. 2006), kolesterol bağlayıcı anti-miRNA molekülleri (Krutzfeldt ve ark. 2005) ve MOE-SRNA (Minakawa ve ark. 2018), miRNA veya anti-miRNA moleküllerinin in vivo iletim verimliliğini artırmak için başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, uzun yarılanma ömrüne sahip, modifiye edilmiş yüksek verimli miRNA molekülleri de geliştirilmiştir. miRNA mimikleri veya antagomirleri, nanomalzemelerin paketlerinde, özellikle altın nanopartiküllerde, ilaç etkinliğini arttırmak için kullanılmıştır (Rosi 2006). DTX (dosetaksel)/miR-34a nano ortak taşıyıcı, metastatik meme kanserinin tedavisi için umut verici bir strateji sağlayan, çözünmeyen ilaçları ve gen/protein ilaçlarını entegre eden yeni bir nanoplatformdur (Zhang 2017).

6.1. miRNA'lar ve Meme Kanserinde Kemohedefleme

Artan miRNA'ların taklidi olan miRNA mimiklerinin veya kanser hücrelerinde onko-miRNA'ları inhibe eden antagomirlerin kullanımı da dahil olmak üzere, kanser tedavisinde tıbbi hedefleme olarak miRNA uygulaması için bazı yöntemler incelenmiştir (Garzon ve ark. 2010). Gilam ve ark. miR-96/miR-182 ekspresyonunun, klinik öncesi bir modelde paldin proteinini hedefleyerek metastatik meme kanserini önleyebileceğini belirlemiştir (Gilam 2016). miR-145 ekspresyonu, DLD-1 ve SW480'in terapötik hedeflemesi olduğu kanıtlanan meme kanseri hücrelerinde aşağı regüle edilmektedir (Akao ve ark. 2006). ANKRD46 yakın zamanda meme kanserinde onko-miRNA miR-21'in doğrudan hedefi olarak tanımlandı ve bu nedenle peptid nükleik asit (PNA) anti-miR-21 kullanılarak inhibisyonu, meme kanseri tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalar sağlamaktadır (Yan ve ark. 2011).

6.2. miRNA'lar ve Meme Kanserinde Kemodirenç

miRNA'ların deregülasyonu, miR-125b'de olduğu gibi meme kanserinde kemoterapi direncine yol açar. miRNA oligonükleotit analogları, meme kanserinde ekspresyon göstermeyen spesifik miRNA'ların ekspresyon seviyesini artırma ve ilaçların duyarlılığını yükseltme potansiyeline sahiptir. Konvansiyonel ve miRNA tedavileri ile kombinasyon, meme kanseri hastaları için prognostik faydaları iyileştirebilir. Yang ve ark. miR-195'in bir miRNA oligonükleotit analogunun, RAF-1 ve BCL-2 ekspresyonunu aşağı regüle ederek apoptoz indüksiyonu ile sonuçlanan adriyamisin dirençli meme kanseri hücrelerinde ilaç duyarlılığını arttırdığını bildirmiştir (Yang ve ark. 2013). Anti-miRNA oligonükleotitleri, geleneksel tedavinin etkinliğini artırarak meme kanseri hastalarında spesifik miRNA ekspresyonunu inhibe etmek için de kullanılabilir. Örneğin, anti-miR-21 oligo-

nükleotitleri, trastuzumab duyarlılığını destekleyen HER2'ye bağlanarak meme kanseri hücrelerini öldürebilir (Gong ve ark. 2011). Ayrıca miR-145 mimikleri, çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein-1'i hedefleyerek meme kanseri doksorubisin duyarlılığını destekler (Gao ve ark. 2016). miR-125b-5p'nin aşırı ekspresyonu, meme kanseri hücrelerinde tamoksifen duyarlılığını artırır (Kim ve ark. 2018). Bununla birlikte miR-221/222 ekspresyonu, tamoksifen tedavisine tümör toleransı ile ilişkilendirilmiştir (Miller ve ark. 2008). miR-451 mimik transfeksiyonu, MCF-7/DOX'a (doksorubisin) dirençli hücrelerin DOX'a duyarlılığını artırır; bu, miRNA ekspresyonunu geri kazanmanın kanser hücrelerinde ilaç direncinin üstesinden gelme potansiyeline sahip olduğunu gösterir (Kovalchuk ve ark. 2008). Pan ve ark. miR-328'in, meme kanseri hücrelerinin ilaç direncini değiştiren ABCG2 ekspresyonunu düzenlediğini göstermiştir (Pan ve ark. 2009). miR-346, miR-181a, miR-638, miR-211, miR-212, miR-216, miR-199b, miR-204, miR-328, miR-373, miR-424 ve miR-768-3p'nin TGF- β sinyal yolu aracılığıyla meme kanserinde fulvestrant direncini düzenlediği bildirilmiştir (Xin ve ark. 2009). Zhang ve ark. (2016) çalışmalarında, miR-100'ün meme kanserinde paklitaksel duyarlılığı ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir. Ek olarak miR-140-5p, WNT1/ABCB1 yolağı vasıtasıyla MKKH'lerin doksorubisin duyarlılığını artırabilir (Wu ve ark. 2019). Bu nedenle miRNA'lar meme kanseri hücrelerinde kemoterapi direncinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

7. Tartışma

Görüldüğü üzere, miRNA'ların meme kanseri progresyonunun düzenlenmesinde önemli roller oynadığı ve meme kanseri hastalarının tanı, prognozu ve tedavisinde klinik değeri olduğu kanıtlanmıştır. Meme kanseri hastalarında dolaşımdaki miRNA'ların veya dokuya özgü miRNA'ların prognostik ve tanı değerleri hakkında artan sayıda çalışma bildirilmektedir. Ortaya çıkan sonuçlar, miRNA'ların klinik tanı ve prognoz potansiyeli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle miRNA'lar, meme kanseri için yeni tanısal ve prognostik biyobelirteçler haline gelmekte ve tümörlerin spesifik kemoterapötik ajanlara tepkisini tahmin etmeye yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, biyobelirteçler olarak miRNA hakkında yayımlanmış çalışmalar, klinik uygulamaları hakkında ikna edici sonuçlar sağlayabilir. Örnek hazırlama farklılıkları, küçük örnek sayıları, farklı miRNA deney yöntemleri (qPCR veya farklı miRNA dizi platformları) ve tedavi/tümör heterojenliği dahil olmak üzere, çeşitli çalışmalar tarafından sağlanan verileri etkileyen birçok faktör vardır. Meme kanseri tanısında bu miRNA'ları tanımlamak için daha homojen popülasyonlar üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

miRNA'ların potansiyeli, meme kanseri için biyobelirteç olarak kullanımla-

rıyla sınırlı olmamalıdır. Meme kanserinde invazyon, göç, çoğalma ve apoptoz gibi spesifik hücrel süreçleri kontrol etmede miRNA'ların rolü hakkındaki son gelişmeler ortaya konmalıdır. miRNA'lar ayrıca meme kanseri oluşumunu, gelişimini ve metastazı kolaylaştıran tümör baskılayıcılar veya onkogenik miRNA'lar olarak işlev görür; bu nedenle, gelecekteki çalışmalar meme kanseri için miRNA ilaçlarının geliştirilmesi ve verilmesine odaklanabilir. miR-9 (Selçuklu ve ark. 2012) ve miR-21 (Gong ve ark. 2011) gibi bazı miRNA'larla başarı elde edilmiş olsa da, miRNA ilaç kontrolünde hedefe yönelik tedavilerin stabilitesini, iletimini ve etkinliğini optimize etmek için özel dikkat gösterilmelidir. miRNA tedavisi, terapi yanıtını düzenleyebildiğinden, miRNA içermeyen tedavilerin (örn. kemo-terapi) meme kanserinde etkinliğini artırmak için miRNA içermeyen ve miRNA içeren tedavilerin kombinasyonu tavsiye edilmektedir. Özetle, meme kanseri tümörjenezisi veya ilerlemesinin düzenlenmesinde miRNA moleküler mekanizmalarının araştırılması, meme kanserinin yeni tedavilerini sağlayabilir.

8. Kaynaklar

1. M. Parton, D. Mitchell and S. Ian, "Studies of apoptosis in breast cancer," *Clinical Review*, vol. 322, no. 7301, pp. 1528-1532, 2001.
2. M. Adhami, A.A. Haghdooost, B. Sadeghi et al., "Candidate miRNAs in human breast cancer biomarkers: a systematic review," *Breast Cancer*, vol. 25, no. 2, pp. 198-205, 2018.
3. D. Meseure, K. Drak Alsibai, A. Nicolas et al., "Long noncoding RNAs as new architects in cancer epigenetics, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets," *BioMed Res Int*, Article ID 320214, 2015.
4. B. J. Reinhart, F. J. Slack, M. Basson et al., "The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*," *Nature*, vol. 403, no. 6772, p. 901, 2000.
5. J. Wang, J. Chen, S. Sen, "MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics," *J Cell Physiol*, vol. 231, no. 1, pp. 25-30, 2016.
6. C. E. Condrat, D. C. Thompson, M. G. Barbu et al., "miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis" *Cells*, vol. 9, no. 2, p. 276, 2020.
7. J. Shen, S. A. Stass, F. Jiang, "MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors," *Cancer Letters*, vol. 329, no. 2, pp. 125–136, 2013.
8. H. Qu, W. Xu, Y. Huang, and S. Yang, "Circulating miRNAs: promising biomarkers of human cancer," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, vol. 12, no. 5, pp. 1117–1125, 2011.
9. J. Ashby, K. Flack, L. A. Jimenez et al., "Distribution profiling of circulating microRNAs in serum," *Analytical Chemistry*, vol. 86, no. 18, pp. 9343–9349, 2014.
10. J. D. Arroyo, J. R. Chevillet, E. M. Kroh et al., "Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 12, pp. 5003–5008, 2011.
11. C. Cava, "Integration of mRNA expression profile, copy number alterations, and microRNA expression levels in breast cancer to improve grade definition," *PloS One*, vol. 9, no. 5, 2014.
12. S. J. Schnitt, "Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy," *Modern Pathology*, vol. 23, no. 2, pp. 60–64, 2010.
13. Y. Lee, M. Kim, J. Han et al., "MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II," *EMBO J*, vol. 23, no. 20, pp. 4051-4060, 2004.
14. J. Krol, I. Loedige, W. Filipowicz, W., "The widespread regulation of mic-

- roRNA biogenesis, function and decay,” *Nat Rev Genet*, vol. 11, no. 9, pp. 597-610, 2010.
15. A. O’Brien, T. Zhou, C. Tan et al., “Role of Non-Coding RNAs in the Progression of Liver Cancer: Evidence from Experimental Models,” *Cancers*, vol. 11, no. 11, p. 1652, 2019.
 16. J. Wang, K.-Y. Zhang, S.-M. Liu, and S. Sen, “Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer,” *Molecules*, vol. 19, no. 2, pp. 1912–1938, 2014.
 17. B. John, “Human microRNA targets,” *PLoS Biology*, vol. 2, no. 11, 2004.
 18. N. Rajewsky, “microRNA target predictions in animals,” *Nature Genetics*, vol. 38, no. 6, pp. 8–13, 2006.
 19. R. C. Friedman, “Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs,” *Genome Research*, vol. 19, no. 1, pp. 92–105, 2009.
 20. J. Lu, G. Getz, E. A. Miska et al., “MicroRNA expression profiles classify human cancers,” *Nature*, vol. 435, no. 7043, pp. 834–838, 2005.
 21. A. Zaravinos, “The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer,” *Journal of Oncology*, vol. 2015, Article ID 865816, 13 pages, 2015.
 22. S. Eissa, M. Matboli, H. H. Shehata, and N. O. E. Essawy, “MicroRNA-10b and minichromosome maintenance complex component 5 gene as prognostic biomarkers in breast cancer,” *Tumor Biology*, vol. 36, no. 6, pp. 4487–4494, 2015.
 23. L. Ma, J. Teruya-Feldstein, and R. A. Weinberg, “Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer,” *Nature*, vol. 449, no. 7163, pp. 682–688, 2007.
 24. M. M. Abdulhussain, N. A. Hasan, and A. G. Hussain, “Interrelation of the circulating and tissue MicroRNA-21 with tissue PDCD4 expression and the invasiveness of Iraqi female breast tumors,” *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, vol. 34, no. 1, pp. 26–38, 2019.
 25. S.-R. Zheng, G.-L. Guo, Q. Zhai, Z.-Y. Zou, and W. Zhang, “Effects of miR-155 antisense oligonucleotide on breast carcinoma cell line MDA-MB-157 and implanted tumors,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 14, no. 4, pp. 2361–2366, 2013.
 26. C.-M. Zhang, J. Zhao, and H.-Y. Deng, “MiR-155 promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1,” *Journal of Biomedical Science*, vol. 20, no. 1, p. 79, 2013.
 27. S.-J. Yu, J.-Y. Hu, X.-Y. Kuang et al., “MicroRNA-200a promotes anoikis resistance and metastasis by targeting YAP1 in human breast cancer,” *Cli-*

- nical Cancer Research, vol. 19, no. 6, pp. 1389–1399, 2013.
28. Y. Wang, R. Rathinam, A. Walch, and S. K. Alahari, “ST14 (Suppression of tumorigenicity 14) gene is a target for miR-27b, and the inhibitory effect of ST14 on cell growth is independent of miR-27b regulation,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 34, pp. 23094–23106, 2009.
 29. L. Zhang, Y. Du, S. Xu et al., “DEPDC1, negatively regulated by miR-26b, facilitates cell proliferation via the up-regulation of FOXM1 expression in TNBC,” *Cancer Letters*, vol. 442, pp. 242–251, 2019.
 30. J. Li, X Li, X Kong, Q Luo, J Zhang, and L Fang, “MiRNA-26 inhibits cellular proliferation by targeting CDK8 in breast cancer,” *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 558–65, 2014.
 31. X. Ma, W. Dong, Z. Su et al., “Functional roles of sialylation in breast cancer progression through miR-26a/26b targeting ST8SIA4,” *Cell Death & Disease*, vol. 7, no. 12, Article ID e2561, 2016.
 32. G. Yan, Y Li, L Zhan et al., “Decreased miR-124-3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5,” *American Journal of Cancer Research*, vol. 9, no. 3, pp. 585–596, 2019.
 33. S. Seo, Y. Moon, J. Choi et al., “The GTP binding activity of transglutaminase 2 promotes bone metastasis of breast cancer cells by downregulating microRNA-205,” *American Journal of Cancer Research*, vol. 9, no. 3, pp. 597–607, 2019.
 34. L. Wang, F.-b. Kang, J. Wang, C. Yang, and D.-W. He, “Downregulation of miR-205 contributes to epithelial-mesenchymal transition and invasion in triple-negative breast cancer by targeting HMGB1-RAGE signaling pathway,” *Anti-Cancer Drugs*, vol. 30, no. 3, pp. 225–232, 2019.
 35. T.-F. Lo, W.-C. Tsai, and S.-T. Chen, “MicroRNA-21-3p, a berberine-induced miRNA, directly down-regulates human methionine adenosyltransferases 2A and 2B and inhibits hepatoma cell growth,” *PLoS One*, vol. 8, no. 9, 2013.
 36. S.-N. Lo, C.-W. Wang, Y.-S. Chen et al., “Berberine activates aryl hydrocarbon receptor but suppresses CYP1A1 induction through miR-21-3p stimulation in MCF-7 breast cancer cells,” *Molecules*, vol. 22, no. 11, p. 1847, 2017.
 37. C. Lin, B. Gao, X. Yan et al., “MicroRNA 628 suppresses migration and invasion of breast cancer stem cells through targeting SOS1,” *OncoTargets and Therapy*, vol. 11, pp. 5419–5428, 2018.
 38. K. Polyak, “Heterogeneity in breast cancer,” *Journal of Clinical Investiga-*

- tion, vol. 121, no. 10, pp. 3786–3788, 2011.
39. C. M. Perou, T. Sørli, M. B. Eisen et al., “Molecular portraits of human breast tumours,” *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, 2000.
 40. D. F. Hayes, C. Isaacs, and V. Stearns, “Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis,” *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, vol. 6, no. 4, pp. 375–392, 2001.
 41. S. Khalighfard, “Plasma miR-21, miR-155, miR-10b, and Let-7a as the potential biomarkers for the monitoring of breast cancer patients,” *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2018.
 42. J. Shi, “Considering exosomal miR-21 as a biomarker for cancer,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 5, no. 4, p. 42, 2016.
 43. C. Eichelser, I. Stückerath, V. Müller et al., “Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptornegative breast cancer patients,” *Oncotarget*, vol. 5, no. 20, pp. 9650–9663, 2014.
 44. S. P. Fortis, C. K. Vaxevanis, L. G. Mahaira et al., “Serum miRNA-based distinct clusters define three groups of breast cancer patients with different clinicopathological and immune characteristics,” *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 68, no. 1, pp. 57–70, 2019.
 45. S. Mishra, A. K. Srivastava, S. Suman, V. Kumar, and Y. Shukla, “Circulating miRNAs revealed as surrogate molecular signatures for the early detection of breast cancer,” *Cancer Letters*, vol. 369, no. 1, pp. 67–75, 2015.
 46. T. Masuda, Y. Shinden, M. Noda et al., “Circulating premicroRNA-488 in peripheral blood is a potential biomarker for predicting recurrence in breast cancer,” *Anticancer Research*, vol. 38, no. 8, pp. 4515–4523, 2018.
 47. B. Liu, F. Su, M. Chen et al., “Serum miR-21 and miR-125b as markers predicting neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in stage II/III breast cancer,” *Human Pathology*, vol. 64, pp. 44–52, 2017.
 48. J. D. O’Flaherty, “The cancer stem-cell hypothesis: its emerging role in lung cancer biology and its relevance for future therapy,” *Journal of Geriatric Oncology*, vol. 7, no. 12, pp. 1880–1890, 2012.
 49. W. Tan, H. Tang, X. Jiang et al., “Metformin mediates induction of miR-708 to inhibit self-renewal and chemoresistance of breast cancer stem cells through targeting CD47,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 23, no. 9, pp. 5994–6004, 2019.
 50. L. Wu, T. Wang, D. He, X. Li, and Y. Jiang, “miR-1 inhibits the proliferation of breast cancer stem cells by targeting EVI-1,” *OncoTargets and Therapy*, vol. 11, pp. 8773–8781, 2018.
 51. T. Tang, Z. Yang, Q. Zhu et al., “Up-regulation of miR-210 induced by

- a hypoxic microenvironment promotes breast cancer stem cell metastasis, proliferation, and self-renewal by targeting E-cadherin,” *The FASEB Journal*, vol. 32, no. 12, pp. 6965–6981, 2018.
52. Y. Zou, Y. Chen, S. Yao et al., “MiR-422a weakened breast cancer stem cells properties by targeting PLP2,” *Cancer Biology & Therapy*, vol. 19, no. 5, pp. 436–444, 2018.
 53. B. Li, Y. Lu, L. Yu et al., “miR-221/222 promote cancer stemlike cell properties and tumor growth of breast cancer via targeting PTEN and sustained Akt/NF- κ B/COX-2 activation,” *Chemico-biological Interactions*, vol. 277, pp. 33–42, 2017.
 54. Y. Yan, X.-Q. Li, J.-L. Duan et al., “Nanosized functional miRNA liposomes and application in the treatment of TNBC by silencing Slug gene,” *International Journal of Nanomedicine*, vol. 14, pp. 3645–3667, 2019.
 55. X. Liu, “Development of effective therapeutics targeting HER3 for cancer treatment,” *Biological Procedures Online*, vol. 21, no. 1, p. 5, 2019.
 56. J. Zhao, H. Zou, C. Han, J. Ma, J. Zhao, and J. Tang, “Circular RNA BARD1 (Hsa_circ_0001098) overexpression in breast cancer cells with TCDD treatment could promote cell apoptosis via miR-3942/BARD1 axis,” *Cell Cycle*, vol. 17, no. 24, pp. 2731–2744, 2018.
 57. J. Weiler, J. Hunziker, and J. Hall, “Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease?” *Gene Therapy*, vol. 13, no. 6, pp. 496–502, 2006.
 58. U. A. Ørom, S. Kauppinen, and A. H. Lund, “LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function,” *Gene*, vol. 372, pp. 137–141, 2006.
 59. J. Krutzfeldt, N. Rajewsky, R. Braich et al., “Silencing of microRNAs in vivo with “antagomirs”” *Nature*, vol. 438, no. 7068, pp. 685–689, 2005.
 60. N. Minakawa, N. Saito-Tarashima, and A. Matsuda, “RNA bioisosteres: chemistry and properties of 4'-thioRNA and 4'- selenoRNA,” in *Synthesis of Therapeutic Oligonucleotides*, pp. 233–252, Springer, Berlin, Germany, 2018.
 61. N. L. Rosi, “Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation,” *Science*, vol. 312, no. 5776, pp. 1027–1030, 2006.
 62. L. Zhang, “Cytosolic co-delivery of miRNA-34a and docetaxel with core-shell nanocarriers via caveolae-mediated pathway for the treatment of metastatic breast cancer,” *Scientific Reports*, vol. 7, Article ID 46186, 2017.
 63. R. Garzon, G. Marcucci, and C. M. Croce, “Targeting microRNAs in can-

- cancer: rationale, strategies and challenges,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, no. 10, pp. 775–789, 2010.
64. A. Gilam, “Local microRNA delivery targets Palladin and prevents metastatic breast cancer,” *Nature Communications*, vol. 7, p. 12868, 2016.
 65. Y. Akao, Y. Nakagawa, and T. Naoe, “MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNAs in human cancers,” *Oncology Reports*, vol. 16, no. 4, pp. 845–850, 2006.
 66. L. X. Yan, Q. N. Wu, Y. Zhang et al., “Knockdown of miR-21 in human breast cancer cell lines inhibits proliferation, in vitro migration and in vivo tumor growth,” *Breast Cancer Research*, vol. 13, no. 1, p. R2, 2011.
 67. G. Yang, D. Wu, J. Zhu et al., “Upregulation of miR-195 increases the sensitivity of breast cancer cells to Adriamycin treatment through inhibition of Raf-1,” *Oncology Reports*, vol. 30, no. 2, pp. 877–889, 2013.
 68. C. Gong, Y. Yao, Y. Wang et al., “Up-regulation of miR-21 Mediates resistance to trastuzumab therapy for breast cancer,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 286, no. 21, pp. 19127–19137, 2011.
 69. M. Gao, L. Miao, M. Liu et al., “miR-145 sensitizes breast cancer to doxorubicin by targeting multidrug resistance-associated protein-1,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 37, pp. 59714–59726, 2016.
 70. C. Kim, E. J. Go, and A. Kim, “Recurrence prediction using microRNA expression in hormone receptor positive breast cancer during tamoxifen treatment,” *Biomarkers*, vol. 23, no. 8, pp. 804–811, 2018.
 71. T. E. Miller, K. Ghoshal, B. Ramaswamy et al., “MicroRNA- 221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, no. 44, pp. 29897–29903, 2008.
 72. O. Kovalchuk, J. Filkowski, J. Meservy et al., “Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin,” *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 7, no. 7, pp. 2152–2159, 2008.
 73. Y.-Z. Pan, M. E. Morris, and A.-M. Yu, “MicroRNA-328 negatively regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human cancer cells,” *Molecular Pharmacology*, vol. 75, no. 6, pp. 1374–1379, 2009.
 74. F. Xin, M. Li, C. Balch et al., “Computational analysis of microRNA profiles and their target genes suggests significant involvement in breast cancer antiestrogen resistance,” *Bioinformatics*, vol. 25, no. 4, pp. 430–434, 2009.
 75. B. Zhang, R. Zhao, Y. He et al., “Micro RNA 100 sensitizes luminal A bre-

- ast cancer cells to paclitaxel treatment in part by targeting mTOR,” *Onco-target*, vol. 7, no. 5, pp. 5702–5714, 2016.
76. D. Wu, J. Zhang, Y. Lu et al., “miR-140-5p inhibits the proliferation and enhances the efficacy of doxorubicin to breast cancer stem cells by targeting Wnt1,” *Cancer Gene Therapy*, vol. 26, no. 3-4, pp. 74–82, 2019.
77. S. D. Selcuklu, M. T. A. Donoghue, K. Rehmet et al., “MicroRNA-9 inhibition of cell proliferation and identification of novel miR-9 targets by transcriptome profiling in breast cancer cells,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 35, pp. 29516–29528, 2012.

Bölüm 5

Testiste İskemi/ Reperfüzyon Hasarı

Emre DEMİRCİ¹

¹ Dr., Küre Tarım ve Orman İlçe Müdürlüğü

1. Testisin Termoregülasyonu

Memelilerde testisin fizyolojik işlevlerini sürdürebilmesi ancak belli bir sıcaklıkta mümkündür. Spermatogenezisin devam edebilmesi için testislerin sıcaklığının (33,0-34,4°C) vücut sıcaklığından (38,6-39,0 °C) 4-6 °C daha aşağı olması gerekir (Kastelic 1995). Aksi taktirde yüksek sıcaklık, seminifer tubullerin iç yüzünü astarlayan spermatogoniumların dejenerasyonuna sebep olmakta ve spermatozoon üretimi durmaktadır. Şayet testis sıcaklığı vücut sıcaklığına ulaşırsa hayvan yaklaşık 14 gün sonra infertil duruma geçer. Dejenerasyon tam olarak şekillenmeden sıcaklık normale dönerse birkaç hafta içerisinde tekrar fertilité sağlanabilir. Ancak bu süre içerisinde elde edilecek fertilité oranları etkilenebilir. Yapılan çalışmalarda kısa süreli de olsa yüksek sıcaklığa maruz bırakılan koç testislerinde anormal spermatozoon oranının arttığı bildirilmiştir (Waites, 1991).

Testislerdeki sıcaklığın düzenlenmesinde;

- 1- Scrotum
 - 2- Tunica dartos
 - 3- Musculus cremaster
 - 4- Arter-ven damar ağı rol oynar.
- Scrotum ile testis arasında yağ tabakası yoktur. Buna nazaran bu bölgede yağ ve ter bezi çoktur. Scrotum terlemek suretiyle sıcaklığı düşürür.
 - Tunica dartos esas itibariyle kas ipliklerin oluşur. Soğuk havalarda bu ipliklerin kasılması sonucu hem kendisi büzülür, hem de scrotumu büzer. Bu büzülme sayesinde scrotum duvarının kalınlaştırarak mevcut yüzeyin en az düzeye düşürülmesi sağlanır. Sıcak havalarda ise kas iplikçikleri gevşer ve bunun sonucunda scrotum aşağı doğru sarkar. Bu sayede scrotumun yüzeysel olarak da genişlemesi sağlanır.
 - Musculus cremaster, kasılıp gevşeme yaparak sıcaklığı ayarlar. Soğuk havalarda testisleri vücuda doğru çekerken, sıcak havalarda gevşeyerek testisleri vücuttan uzaklaştırır.
 - Testis arterleri kıvrımlı bir yapıya sahip olup bu arteriel büküntüler testis venleri tarafından bir ağ gibi sarılmıştır (pleksus phampiniformis). Bunun neticesinde testislerden nispeten soğuyarak çıkan venal kan, giren arteriel kanın sıcaklığının belli oranda düşmesini sağlar. Bu sayede testise giren kanın belirli bir derecede sıcaklığının düşmesi sağlanmış olur (Maloney and Mitchell, 1996; İleri ve ark., 1998; Sönmez, 2008).

2. İskemi/Reperfüzyon Hasarlarının Fizyopatolojisi

İskemi arteriyel ya da venöz kan akımının azalmasına bağlı olarak organ ve dokuların yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanabilir. Aynı zamanda iskemide hücresel enerji depoları tükenir ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucu hücrenin ölümüne yol açmaktadır. İskemiye maruz kalmış dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı (reperfüzyon) gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda sadece iskemi ile oluşan hasara göre daha ciddi bir hasara yol açar. Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile hızla oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücresel yapılar, zar lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir (Eltzscig ve Collard, 2004; Lysiak ve ark., 2001; Şener ve Yeğen, 2009; Turner ve ark., 1997; Woodfin ve ark., 2007).

İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenosin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır. Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na^+ , K^+ -ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} iyon konsantrasyonları artar. Hücre içinde Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Nitekim yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve adenosin oluşur. Adenosin, hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik asite metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı NAD^+ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle $\text{KDH} \rightarrow \text{KO}$ 'a dönüştüğünden hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır (Eltzscig ve Collard, 2004; Lysiak ve ark., 2001; Şener ve Yeğen, 2009; Turner ve ark., 1997; Woodfin ve ark., 2007).

Normal şartlarda:

KDH (NAD⁺ yi kullanarak)

Hipoksantin $\longrightarrow$ Ksantin ve ürik asit

İskemide:

ATP $\longrightarrow$ parçalanır $\longrightarrow$ AMP ve ADENOZİN

ADENOZİN hücre dışına geçer $\longrightarrow$ inozin ve hipoksantin

AMP $\longrightarrow$ Hipoksantin

KDH $\longrightarrow$ KO

Reperfüzyon ile:

KO (O₂'i kullanarak)

Hipoksantin $\longrightarrow$ Ksantin + O₂

KO

Ksantin + 2O₂ + H₂O Ürik asit + O₂ + H₂O₂

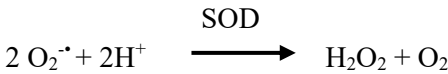
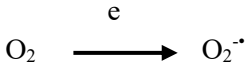
İskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücrel ve humoral olaylar serisidir.

Özellikle; Serbest oksijen radikalleri, Polimorf nüveli lökositler (PMNL), Kompleman sistemi ve Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır (Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009).

2.1 Serbest Radikaller

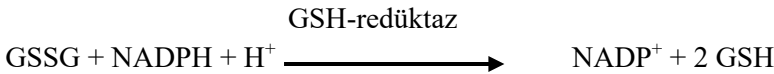
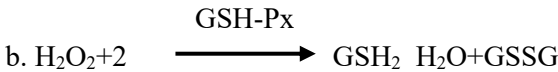
Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde elektronlar atom veya molekülde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Ancak, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir. Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Atmosferin %21'ini teşkil eden oksijenin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen,

nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Ekzojen kaynaklar; doğal zararlı gazlar (ozon, oksijen ve hiperbarik oksijen), iyonize ve non-iyonize radyasyon, ilaçlar, alkol, patojenik bakteri ve virüslerdir (Halliwell and Gutteridge, 2000). Solunan oksijenin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5 'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir. İnsanda her yıl 2 kg O₂ oluştuğu bildirilmiştir. Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H₂O₂)'e indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir.

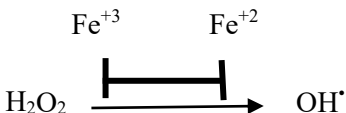


Hidrojen peroksitin hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir.

1- H₂O₂, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:



2- H₂O₂ geçiş metallerinin varlığında toksik OH radikaline dönüşür: Fenton reaksiyonu.



Hidroksil radikali oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir; ilk karşılaştığı molekül ile 10^{-6} s içinde, 14 Å mesafesinde reaksiyona girer. Hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur. Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulunduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. İn vivo herhangi bir OH radikal süpürücüsünün etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir bölümünü kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu nedenle OH radikalının oluşumunun önlenmesi, bu radikalın süpürülmesinden daha etkilidir (Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Woodfin ve ark., 2007). Serbest radikaller başta nükleik asitler, lipidler ve proteinler olmak üzere birçok moleküle zarar verir. Reaktif oksijen ürünleri biyolojik sistemde hasara neden olmakta, bu durumda oksidatif veya nitrozaktif stres olarak nitelendirilmektedir. Serbest radikallerin hücrede ilk karşılaştıkları yapı membran lipid komponentleridir (Gutteridge ve Halliwell, 1990).

2.2 Polimorf Nüveli Lökositler (PMNL)

Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik antinötrofil serumlarla ya da lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar, reperfüzyonda mikrovasküler permeabilitedeki artıştan başlıca nötrofillerin sorumlu olduğunu göstermiştir. İ/R ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir. Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. İskemi reperfüzyon hasarında PMNL'in rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar:

- 1) Mikrovasküler oklüzyon;
- 2) SOR salınması;
- 3) Sitotoksik enzim salınması;
- 4) Vasküler permeabilite artışı;
- 5) Sitokin salınmasında artıştır.

PMN'lerin aktivasyon ve migrasyonları endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla olur. Selektinler olarak bilinen adhezyon moleküllerinin L, P ve E selektin olmak üzere bilinen üç üyesi vardır. İ/R, endoteldeki P-selektin ekspresyonunu artırır. Bu molekül, PMNL'lerde bulunan P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantısını oluşturur (lökosit rolling). İkinci aşamada, lökosit beta 2 integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki interselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim sonucunda

lökosit adhezyonu ve agregasyonu gelişir. Üçüncü aşama ile trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim ile lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive lökositler damar dışına ulaşınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (kemotaksis) (Çelebi ve Paul, 2009; Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Turner ve ark., 1997; Woodfin ve ark., 2007).

Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik maddeler arasında C3a ve interlökin-1 (IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve prostaglandin (PG) türleri vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF-a) sentezine yol açar. Lökositlerin ürettiği serbest radikallerle etkileşen bu maddeler, mast hücrelerinden selektin ve ICAM gibi adhezyon moleküllerini mobilize eden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Aktif nötrofiller salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya da neden olurlar. Yapılan son çalışmalarda; nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin gelişmesi, normalde immün sistemin ve vücut homeostazının vazgeçilmez bir bileşenidir. Hücresel ölüm yolağındaki düzensizlikler, iskemi-reperfüzyon hasarının yanı sıra, kanser, otoimmün hastalıklar, immün sistem bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklara da yol açabilmektedir (Çelebi ve Paul, 2009; Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Woodfin ve ark., 2007).

Dokuda aktive lökositlerin başlattığı yanıt şu mekanizmalar ile gerçekleştirilir: Fosfolipaz A₂ aktivasyonu araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler ve lökotrienler) sonucu üretilir. Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır. SOR üretimi gerçekleşir. Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü araçlarıdır ve başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirirler. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya yoğunluğunu azaltmaya yönelik bu inflamatuvar yanıt sonucu, mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve makrofajlar aracılığıyla lenfatik dolaşım yoluyla ortamdaki uzaklaştırılırlar. İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Reperfüzyonun başlangıç döneminde,

mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda O₂ oluşurken NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali ile NO arasındaki dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF, TNF-a gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur (Çelebi ve Paul, 2009; Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Woodfin ve ark., 2007).

Serbest radikallerin oluşumunda ve İ/R hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz ezimlerini içerirler. Bu enzimler oksidan doku hasarında önemli roller üstlenir; aktive nötrofillerde ksantin-oksidad'ın artması ile SOR'un salınması "solunum patlaması" olayını meydana getirir. İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen peroksida dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir. Nötrofillerin aktivasyonu ile nötrofil sekonder granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim ve elastaz, kolajenaz, ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır. Proteinazların etkisi ile damar duvarında yapının değişimi ve duvar yapısının gevşemesi ile nötrofillerin dokuya göçü kolaylaşır (Çelebi ve Paul, 2009; Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Turner ve ark., 1997; Woodfin ve ark., 2007).

2.3 Komplemanın Rolü

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a, iC3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-2, MIP-1a, MIP-1b, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, TNF-a, IL-1 ve IL-6 üretimini uyarak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır:

- *Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- *İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- *E-selektin
- *P-selektin

C5b9 endotelde IL-1a, IL-8 ve MCP-1 salgısını uyarak lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi arttırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltarak vasküler tonusu bozar (Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Woodfin ve ark., 2007).

2.4 Endotel Hücresinin Rolü

İ/R hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve NO'yu üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'in vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İ/R hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur. Endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak İL-1, PAF, prostaglandinler (PG I 2, PG E2), GM-CSF, büyüme faktörleri, endotelin, NO ve tromboksan A₂ (TxA₂) salgırlar. Aktive olan endotel hücreleri ek olarak kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazlar salgılama yeteneğindedir (Çelebi ve Paul, 2009; Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Woodfin ve ark., 2007).

Nitrik oksitlerin radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipit radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO³⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'in dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına neden olabilirler (Çelebi ve Paul, 2008; Eltzscig ve Collard, 2004; Şener ve Yeğen, 2009; Woodfin ve ark., 2007).

3. Testiste İskemi/Reperfüzyon Hasarlarının Sonuçları

Testiste İskemi-Reperfüzyon (İ-R) hasarının patofizyolojisi; testisin torsiyon ve detorsiyonunun patofizyolojisi ile aynı doğrultuda ele alınmaktadır (Altunoluk ve ark., 2011). Testis torsiyonu özellikle insanlarda (yenidoğan, çocuk, ergen

erkeklerde) fonksiyon kayıplarını önlemek için derhal tedavi edilmesi gereken acil bir olgudur (Akondi ve ark., 2011).

Testis torsiyonu hayvanlarda özellikle kedi, köpek ve atlarda karşılaşılan patolojik bir olgudur. Testis torsiyonu herhangi bir tetikleyici olayın yokluğunda da genellikle oluşur. Yapılan çalışmalarda sadece % 4-8 oranında olan kısmı bir travma sonucu oluşurken, diğer nedenler arasında puberta ile ilişkili testis hacminde artış, predispoze hastalıklar, testis tümörleri ve kriptorşidizm sayılabilir. Bu nedenleri ortadan kaldırmak için yapılan girişimler genellikle cerrahi yöntemlerle mümkün olabilir. Cerrahi girişimler sonunda dokuya yeniden kan akışı sağlanır. Yapılan bu girişimler torsiyon vaziyetinde bulunan testisin detorsiyonu olarak adlandırılabilir. Aslında iskemik testisin reperfüzyonu olarak yani dokunun yeniden kanlanması olarak tanımlanabilir (Akondi ve ark., 2011; Ikebuaso ve ark., 2011; Nawar ve ark., 2008; Turner ve Brown, 1993).

İskemik testisin fonksiyon kayıplarını önlemek için en kısa zamanda dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Erken tanı ve acil tedavi spermatogenezisin korunması ve fertilite için çok önemlidir. Bundan dolayı testis torsiyonunun geç kalınmış yada hatalı teşhisi spermatogeneziste azalma, değişen hormon üretimi ve subfertiliteye yol açabilir (Akondi ve ark., 2011; Altunoluk ve ark., 2011; Öztürk ve ark., 2010; Wugang ve ark., 2012).

Testis torsiyonunun tedavisi testiste daha fazla zarara neden olabilir. Başarılı bir operasyon ile tedavi sağlansa bile testis atrofisi olma olasılığı yüksektir. İskemik dokularda reperfüzyon doku hasarlarının sekansına yol açabilir (Rabani ve ark., 2006).

İskemik testis dokusunun reperfüzyonu; reperfüzyonun yararlı etkilerini körelterek testis dokusuna geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz birçok zarar verebilir. Reperfüzyon, dokunu hayatta kalması için elzem olmasının yanı sıra aslında hücre hasarının azaltmasından ziyade daha da şiddetlendirdiği anlaşılmıştır. Dokularda böyle oluşan hasarlara reperfüzyon hasarı denmektedir. Yapılan araştırmalarda reperfüzyon sonucu ortaya çıkan hasarlar iskemi sonucu ortaya çıkan hasarlardan daha şiddetli olduğu ortaya konulmuştur (Akondi ve ark., 2011; Rabani ve ark., 2006).

Dokularda iskemi ve reperfüzyonun her ikisi tarafından çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler; ipsilateral ve kontralateral testis kısırlığına sebep olabilir. Memeli testisleri oksidatif-serbest radikal hasarlarına karşı aşırı duyarlıdır. İ-R hasarı testis gibi organlarda (beyin, kalp ve böbrek gibi) reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin aşırı üretimi ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri (ROS) hücrede membran bütünlüğü ve DNA hasarına sebep olarak; lipid peroksidasyonuna ve hücre canlılığının yitirilmesine sebep olur. ROS'un yüksek reaktivite ve yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle dokulardan direkt

ölçülmesi zordur. İskemik dokuların reperfüzyonu serbest oksijen türlerinin üretimini teşvik ettiği, parankimal hücrelerde ksantin oksidaz sisteminin aktivasyonunu ve intersitisyel doku içine nüfus eden lökositlerin varlığını ortaya konmuştur (Akondi ve ark., 2011; Öztürk ve ark., 2010).

Yapılan araştırmalarda İ-R hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri serbest oksijen radikalleri (SOR) için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. (Aktive olmuş nötrofillerde SOR üretimi yaptığı bildirilmiştir.) İ-R hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon venlerde vazodilatasyon meydana gelir (Akondi ve ark., 2011; Şener ve Yeğen, 2009).

PMN'lerin aktivasyon ve migrasyonları endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla olur. Aktive lökositler damar dışına ulaşınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar. İ-R hasarına uğramış alana bir kez nötrofil göçü olmuşsa doku hasarına sebep olan çeşitli mediatörler de o alanda bol miktarda bulunur. Nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Akondi ve ark., 2011; Öztürk ve ark., 2010; Şener ve Yeğen, 2009).

Spermatogenezis kaybı leydig veya sertoli hücrelerinin birincil bozulmasına bağlı değildir. Daha açık bir ifade ile leydig ve sertoli hücrelerinin, torsiyon sonrası normal fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiştir. Buna rağmen germ hücreleri bu hasara maruz kalmış testiste neredeyse ortadan kaldırılmıştır. Ancak bu germ hücre kaybından sorumlu mekanizma belirsiz kalır. Bu konuda üç muhtemel teori olduğu ileri sürülmüştür. 1) Apoptozis 2) Vasküler Lökosit Mekanizması 3) Testiküler Lipid Peroksidasyonu (Çelebi ve Paul, 2008; Turner ve ark., 1997; Wugang ve ark., 2012).

Sonuç olarak İ-R hasarı sonrasında germ hücre kaybına bağlı spermatogeneziste azalma ve infertilite bulguları ortaya çıkmıştır. İ-R hasarı olaylar dizisinin her aşamasında ortaya çıkan maddeler üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen patofizyolojisinde tam olarak açıklığa kavuşmamış kısımlar mevcuttur. Birçok kimyasal ve antioksidan maddeyle deneysel ve klinik durumlarda denemeler yapılmış ancak hala daha İ-R hasarına karşı tamamen koruyuculuk sağlanamamıştır (Çelebi ve Paul, 2008; Nawar ve ark., 2008; Turner ve ark., 1997).

Kaynakça

1. Akondi, B.R., Siva, R.C., Annapurna, A., Kanthi, K. and Geddam, B. H. (2011), Evaluation of Oxidant and Anti-Oxidant Balance in Experimentally Induced Testicular Injury by Ischemia Reperfusion in Rats, India, 8 (2): 117-21
2. Altunoluk, B., Söylemez, H., Bakan, V., Ciralik, H. and Tolun, İ. F. (2011). Protective Effects of Zofenopril on Testicular Torsion and Detorsion Injury in Rats, Autumn. 8: 313-319
3. Çelebi, M. and Paul, A.G. (2009). Blockade of P-Selectin Reduces Neutrophil İnfiltration İnto The Murine Testis After İschemia-Reperfusion-İnjury, Acta Veterinaria (Beograd). Vol:59, No:5-6, 449-455
4. Çelebi, M. and Paul, A.G. (2008). Blocking E-Selectin İnhibits İschaemia-Reperfusion-İnduced Neutrophil Recruitment To The Murine Testis, Andrologia.40, 235-239
5. Eltzschig, K.H. and Collard, D.C. (2004). Vascular İschaemia and Reperfusion İnjury, British Medical Bulletin.70: 71-86
6. Gutteridge, J.M. and Halliwell, B. (1990). The measurement and mechanism of lipid eroxidation in biological systems. Trends Biochem Sci. 15 (4):129-35.
7. Halliwell, B. and Gutteridge, JMc. (2000). Free radical in biology and medicine. Third ed. Oxford: Oxford University Press; Oxford 160-165.
8. Ikebuaso, A.D., Yama, O.E., Amah, C.I., Oremosu, A.A., Duru, F.I.O., Oyebadejo, S.A., Noronha, C.C., Okanlawon, A.O. and Mojekwu, T.O. (2011). Palliative Effect of Pausinystallia macroceras on Testicular Ischemic Reperfusion Injury in Wistar Rats: a Histological Study, Lagos, Nigeria.29 (4) :1256-1262
9. İleri, K.İ., Ak, K., Pabuççuoğlu, S. and Birler, S. (1998). Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama, İstanbul, Masa Üstü Yayıncılık.
10. Kastelic, J.P., Coulter, G. H. and Cook R.B. (1995). Scrotal surface, Subcutaneous, Intratesticular and Intraepididymal Temperatures in Bulls. Theriogenology, 44:147-152.
11. Lysiak, J.J., Turner, D.S., Nguyen, A.Q., Singbartl, K., Ley, K., Turner, T.T. (2001). Essential Role of Neutrophils in Germ Cell-Specific Apoptosis Following İschemia/Reperfusion İnjury of The Mouse Testis, Biology of Reproduction. 65; 718-725
12. Maloney, S. K. and Mitchell, D. 1996. Regulation of ram scrotal temperature during heat exposure, cold exposure, fever and exercise. Journal of Physiology. 496.2, pp.421-430

13. Nawar, M., Shalaby and Omayma, K. (2008). Afifi, Effect of Experimentally Induced Ischemic-Reperfusion on the Testis and the Possible Protective Role of L-Carnitine in the Adult Albino Rat; Histological, Histochemical and Immunohistochemical Study, Vol. 31, No.2, Dec: 233 – 244
14. Öztürk, H., Öztürk, H., Gideroğlu, K., Terzi, H. and Bugdayci, G. (2010). Montelukast Protects Against Testes Ischemia/Reperfusion Injury in Rats, Can Urol Assoc J. 4 (3) :174-9
15. Rabani, R., Sadeghipour-Roodsari, H.R., Sepehri, H., Hassanzadeh-Salmasi, A.A. and Dehpour, A.R. (2006). Effect of Cannabinoids On Testicular Ischemia-Reperfusion Injury In Rat, Acta Medica Iranica. Vol:44, No:6
16. Sönmez, M. (2008). Reprodüksiyon&Suni Tohumlama&Androloji Ders Notları, Elazığ, 2. Ön Basım.
17. Şener, G. and Yeğen, Ç.B. (2009). İskemi ve Reperfüzyon Hasarı, İstanbul, Klinik Gelişim, Cilt:22/3:5-13.
18. Turner, T.T. and Brown, K.J. (1993). Spermatogenic Cord Torsion: Loss of Spermatogenesis Despite Return of Blood Flow, Virginia. 49, 401-407
19. Turner, T.T., Tung, K.S.K., Tomomasa, H., Wilson, W. L. (1997). Acute Testicular Ischemia Results in Germ Cell-Specific Apoptosis in the Rat, Biology Of Reproduction. 57;1267-1274
20. Woodfin, A. Voisin, B.M., Nourshargh, S. (2007), PECAM-1: A Multifunctional Molecule in Inflammation and Vascular Biology, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27: 2514-2523
21. Wugang, H., Yushu, D., Jinshan, Z., Zhongmin, Y., Hua, W., Lize, X., Wei, L. (2012). Hypoxia-Induced Deacetylation is Required for Tetraploid Differentiation in Response to Testicular Ischemia-Reperfusion (IR) Injury, Published-Ahead-of-Print on May 3, by Journal of Andrology, Vol. 33, No. 6
22. Waites G. M. H. (1991). Thermoregulation Of The Scrotum And Testis: Studies In Animals And Significance For Man. Edited by A. w. Zorgniotti, Plenum Press, New York, 9-11

Bölüm 6

Psoriasis

Fadime Çetin¹

¹ 1Arş. Gör., Manisa Celal Bayar University, Department of Medical Genetics, Manisa/TURKEY

Psoriasis tedavisi olmayan ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük olumsuz etkisi olan, kronik, bulaşıcı olmayan, ağrılı, şekil değiştiren ve sakat bırakan bir hastalıktır.

Psoriasis her yaşta ortaya çıkabilir ve çocuklarda da görülmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda görülme sıklığı veya prevalansı üzerine çok az çalışma vardır (Danielsen vd., 2013). Psoriasis ciddi bir küresel sorun haline gelmektedir.

Genetik yatkınlığa dair kanıtlar olmasına rağmen, Psoriasis'in etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Psoriasis olan bireylerin, kardiyovasküler ve diğer bulaşıcı olmayan hastalıklar (NCD'ler) gibi diğer ciddi klinik durumları geliştirme riskinin arttığı bildirilmektedir. Psoriasis tedavisi hala semptomların kontrolüne dayanmaktadır. Topikal ve sistemik tedavilerin yanı sıra fototerapi de mevcuttur. Pratikte, bu yöntemlerin bir kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi ihtiyacı genellikle ömür boyu sürer ve remisyona yöneliktir. Şimdiye kadar, Psoriasis'in tam bir tedavisi için umut verecek bir tedavi bulunmamaktadır (Pariser vd., 2016; Shao vd., 1987).

Türkiye ve Dünyada Durum

Psoriasis tedavisi olmayan ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük olumsuz etkisi olan, kronik, bulaşıcı olmayan, ağrılı, şekil değiştiren ve sakat bırakan bir hastalıktır. Psoriasis her yaşta ortaya çıkabilir ve en sık 50-69 yaş grubunda görülür. Bazı çalışmalar Psoriasis'in ortalama başlangıç yaşının 33 olduğunu ve vakaların %75'inin 46 yaşından önce meydana geldiğini gösterirken; diğer başka çalışmalar da Psoriasis'in başlangıcının ilk olarak 16-22 ve ikinci olarak ise 57-60 yaşları arasında oluşabileceğini bildirmişlerdir. Psoriasis çocuklarda da görülür. Bununla birlikte, çocuklarda görülme sıklığı veya prevalansı üzerine çok az çalışma vardır (Danielsen vd., 2013).

Psoriasis dünya çapında görülür. Tüm ülkelerde etnik kökene bakılmaksızın her yaştan kadın ve erkeği etkiler. Ülkelerde bildirilen prevalans % 0,09 ve %11,4 arasında değişmekte olup, Psoriasis ciddi bir küresel sorun haline gelmektedir. Çoğu gelişmiş ülkede prevalans %1,5 ile 5 arasındadır. Psoriasis prevalansının artmakta olabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Mevcut araştırmalara göre, ABD'de 8 milyondan fazla insanda Psoriasis vardır. Dünya çapında 125 milyon kişi - toplam nüfusun % 2-3'ü – Psoriasis'e sahiptir. Psoriasis olan kişilerin tahminen yüzde 30'unda psoriatik artrit gelişir. Psoriatik artrit genellikle 30 ile 50 yaşları arasında gelişmekle birlikte her yaşta da gelişebilir (Bedi, 1995).

Genetik yatkınlığa dair kanıtlar olmasına rağmen, Psoriasis'in etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Psoriasis'li bireylerin %1.3 ile %34.7'si eklem deformasyonlarına ve sakatlığa yol açan kronik, inflamatuvar artrit (psoriatik

artrit) geliştirir. Psoriasis olan tüm hastaların %4,2 ile %69'unda tırnak değişiklikleri gözlenmiştir. Psoriasis olan bireylerin, kardiyovasküler ve diğer bulaşıcı olmayan hastalıklar (NCD'ler) gibi diğer ciddi klinik durumları geliştirme riskinin arttığı bildirilmektedir. Psoriasis tedavisi hala semptomların kontrolüne dayanmaktadır. Topikal ve sistemik tedavilerin yanı sıra fototerapi de mevcuttur. Pratikte, bu yöntemlerin bir kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi ihtiyacı genellikle ömür boyu sürer ve remisyona yöneliktir. Şimdiye kadar, Psoriasis'in tam bir tedavisi için umut verecek bir tedavi bulunmamaktadır (Pariser vd., 2016; Shao vd., 1987).

Psoriasis görülme sıklığı ile ilgili çok az çalışma vardır. Psoriasis en yaygın olarak Kuzey Avrupa popülasyonlarında ve en az Doğu Asya popülasyonlarında görülüyor. Bazı çalışmalar ise; Psoriasis yaygınlığındaki etnik farklılıkları araştırmıştır. Psoriasis olan yaklaşık üç kişiden biri, Psoriasis olan bir akrabası olduğunu bildirmiştir. Bir ebeveynin Psoriasis'i varsa, bir çocuğun Psoriasis'e yakalanma riski yaklaşık %10'dur. Her iki ebeveynin de Psoriasis'i varsa, bir çocuğun hastalığı geliştirme riski yaklaşık % 50'dir (Reveille, 2012).

Tedavide kullanılan biyolojiklerin Covid-19 seyrine etkisi

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nın Psoriasis'i tedavi etmek için onayladığı TNF- α inhibitörleri arasında adalimumab, sertolizumab, etanercept ve infliximab bulunur. Bu biyolojikler, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'yı inhibe ederek çalışır ve Psoriasis'te görülen inflamasyonu azaltır. Birkaç çalışma, TNF inhibitörlerinin COVID-19 duyarlılığı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Yapılan meta analiz sonuçlarına göre; TNF inhibitörlerinde anlamlı bir solunum yolu enfeksiyonu (RTI) riski olmadığı bulunmuştur (Syed vd., 2021). Yapılan bir çalışma ile COVID-19'a yakalandıklarında biyolojik veya diğer immünomodülatör tedaviler alan, bilinen immün aracılı inflamatuvar hastalığı (IMID) olan 86 hasta değerlendirilmiş ve COVID-19'u tedavi etmek için gereken hasta bakımı düzeyi, hastaların hastaneye yatırılıp yatırılmadığını veya yalnızca ayakta tedavi görüp görmediği karakterize edilmiştir. Bu çalışmayla IMID'li hastalar arasında COVID-19 hastaneye yatış insidans oranının genel popülasyonla tutarlı olduğu bulunmuştur ve ayrıca TNF inhibitörlerinin artan COVID-19 hastaneye yatış oranları ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Haberman vd., 2020).

Bir retrospektif kohort çalışmasında; COVID-19 pandemisi sırasında immünosupresif tedavi alan IMID'li 213 hasta değerlendirilmiştir ve genel popülasyona kıyasla benzer COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış, invaziv ventilasyon ihtiyacı ve mortalite oranları belirlenmiştir (Veenstra vd., 2020). Halihazırda IL-12/23'ü inhibe ederek Psoriasis için FDA onaylı olarak kullanılan

tek bir biyolojik ustekinumab'dır. Ustekinumab, hem IL-12 hem de IL-23 tarafından kullanılan p40 proteininin alt birimine bağlanarak çalışır. Ustekinumab, T-helper (Th) 17 ve Th1 yollarının IL-23 aracılı ve IL-12 aracılı sinyalleşmesini bozar, böylece Psoriasis'te inflamatuvar mekanizması azalmaktadır (Armstrong & Read, 2020). Yapılan bir meta-analiz çalışmasıyla; IL-12/23 inhibitörlerinin COVID-19 pandemisi sırasında güvenle kullanılabileceğini göstermektedir ve ustekinumabın artan COVID-19 hastaneye yatış oranları ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Haberman vd., 2020). Yapılan mevcut klinik sonuçları göstermiştir ki; IL-12/23 inhibitörleri hastaların SARS-CoV-2'ye yakalanma riskini artırmadığını ve enfekte olduklarında hastaların kötüleşen COVID yaşamadığını göstermektedir (Jones vd., 2021).

FDA'nın Psoriasis'i tedavi etmek için onayladığı IL-17 inhibitörleri arasında secukinumab, ixekizumab ve brodalumab bulunmaktadır. Bu biyolojik ilaçlar IL-17'yi inhibe ederek, Psoriasis'in inflamatuvar yanıtını hafifletmektedir (Armstrong & Read, 2020). Secukinumab, ixekizumab ve brodalumab için önemli klinik çalışma verilerini kullanan bir meta-analiz çalışması; COVID-19 pandemisi ortamında IL-17'nin solunum yolu enfeksiyonu (RTI) üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü RTI riskinin klinik deneylerde değerlendirilmesinin zor olduğunu, RTI tanısının objektif testler yapılmadan konulduğunu, bu nedenle RTI semptomlarının nedeninin viral kaynaklı, bakteriyel veya alerjik mi olduğu bilinmemektedir (Wan vd., 2020). IL-17 inhibitörleri alan IMID'li hastaların genel popülasyona kıyasla COVID-19 hastalık şiddetinde kötüleşme yaşamadığını ve hastaneye yatış oranlarında artış olmadığını saptamıştır (Haberman vd., 2020).

Psoriasis'i tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan IL-23 inhibitörleri arasında guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab bulunmaktadır. IL-23, Th17 hücrelerinin korunmasında merkezi bir rol oynamaktadır ve antiviral yanıtı önemli bir katkıda bulunmasa da, mukozal bağışıklık üzerindeki etkisi nedeniyle, IL-23 inhibisyonunu COVID-19 enfeksiyonunda anlamak önemlidir (Haberman vd., 2020). Veriler göstermiştir ki; pandemi sırasında IL-23 inhibitörlerinin güvenli kullanımını desteklemektedir. IMID'li hastalardan oluşan vakalardaki sonuçlara göre; IL-23 blokerleri, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hastaneye yatış artışıyla ilişkili değildir (Haberman vd., 2020).

Küresel olarak yapılan bir çalışma ile; tedavi amaçlı kullanılan biyolojiklerin Psoriasis olan hastalarda COVID-19 sonuçları üzerindeki etkisini araştırmıştır. COVID-19 olan 374 Psoriasis hastası olan kişilerden %71'i biyolojik, %18'i biyolojik olmayan ve %10'u herhangi bir sistemik tedavi almayanlardan oluşmuştur (Mahil vd., 2021). Sistemik tedaviler, artan enfeksiyon riski ile ilişkilendirilen metotreksat, siklosporin ve TNF- α , IL-17, IL-12/23 ve IL-23

inhibitörleri gibi sentetik veya biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları (DMARD'lar) içermektedir (Gisondi vd., 2020). Sonuçlar göstermiştir ki; biyolojik olmayan tedavi alan hastaların, biyolojik tedavi alanlara göre daha sık hastanelere yatış olduğunu bulmuştur (Mahil vd., 2021).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Psoriasis Vakfı (NPF); COVID-19 ile enfekte olmayan Psoriasis hastaları için devam eden biyolojik tedavileri önermektedir. Ayrıca psoriasis tedavilerinin COVID-19 enfeksiyonu edinme veya daha kötü COVID-19 sonuçlarına sahip olma riskine neden olmadığını belirtmektedir. Psoriasis olan hastalar COVID-19 ile enfekte olursa, NPF semptomların izlenmesini ve tedavi yönetimini doktorlarıyla tartışmalarını önerir. Genel olarak çoğu hasta, COVID-19 semptomlarının tamamen çözülmesinden sonra sedef biyolojiklerine devam edebilir (Gelfand vd., 2020, s. 1). Uluslararası Psoriasis Konseyi (IPC)'de, NPF ile benzer yönergeler sağlamakta ve aktif COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar için biyolojik ilaçların kesilmesini önermektedir (IPC - IPC Statement on COVID-19 and Psoriasis, t.y.).

Tümör nekroz faktör (TNF- α) inhibitörleri, interlökin-12/23 inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri ve IL-23 inhibitörleri gibi Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojiklerin; COVID-19 hastalık riskini artırmadığını ve COVID-19 sonuçlarını kötüleştirmedığını göstermektedir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olmayan Psoriasis olan hastaların tedavisi için biyolojik ürünlerini başlatmaları veya sürdürmeleri genellikle önerilmektedir (Jones vd., 2021). Sonuç olarak; enflamatuar cilt koşulları rahatsızlıkları için kullanılan biyolojikler COVID-19 enfeksiyonu riskini artırmadığını, COVID-19 sonuçlarını kötüleştirmedığını göstermektedir. Mevcut biyolojikler; sistemik hiperinflamatuar yanıtta yer alan sitokinleri hedeflemekte, çoğu zaman viral klirensle ilgili sitokinleri önemli ölçüde etkilememektedir (Schett vd., 2020). Bazı biyolojikler de; şiddetli COVID-19 hastalarında görülen hiperinflamatuar durumu hafifleterek faydalı bile olabilmektedir (Förster-Ruhrmann vd., 2020; Patruno vd., 2020; Schett vd., 2020).

Biyolojik ilaç kullanan hastaların, COVID-19'un şiddeti artmasa bile SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Diğer ülkelerden yapılan çalışmalar ile de bu sonuçlar doğrulanmıştır (Gisondi vd., 2020). Bu konuyla ilgili veriler şu anda gelişmektedir ve güncellenmeye devam etmektedir.

COVID-19 ve Psoriasis'in şiddetlenmesi

Psoriasis hastaları sağlıklı bireylere göre SARS-CoV2 enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. SARS-CoV2 enfeksiyonunun veya COVID-19 aşısının psoriasis semptomlarının şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Fakat bu semptomların şiddetlenmesi kısa sürelidir ve geçici tedavi ile kolaylıkla giderilebilmektedir (Diotalleve vd., 2021). Psoriasis'in kendisinin SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonuna yatkınlık sağlayıp sağlamadığı ise bilinmemektedir (Gisondi vd., 2020).

COVID-19'lu hastalar sitokinlerin aşırı üretiminin neden olduğu hiperinflamasyon özellikleri gösterebilir. COVID-19'lu hastaların C-reaktif protein ve ferritin gibi inflamasyonun biyobelirteçlerinin önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (Henry vd., 2020). Psoriasis patogeneğinde inflamasyonun kritik rolü göz önüne alındığında, COVID-19'un neden olduğu hiperinflamasyon durumunun da psoriasisin seyrini değiştirebileceği önerilebilir. COVID-19'un kendisinin oluşturduğu hiperinflamasyon durumunun sedef hastalığını şiddetlendirebileceğini ima etmişlerdir (Ozaras vd., 2020).

Dommasch ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmasında asitretin tedavisi gören Psoriasis olan hastaların viral veya solunum yolu enfeksiyonu riskinde artış göstermediğini bulmuşlardır (Dommasch vd., 2019). Asitretin, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve immünosupresif etkiler olmaksızın hücre farklılaşmasını inhibe etmektedir. Asitretin, COVID-19 hastalarında güvenliliği kanıtlanmamış olsa da immünosupresif etkileri olmadığı için pandemi sırasında tercih edilebilir (Elmas vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada; hidoksiklorokin ve oseltamivir ile tedavi edilen ve tedavinin dördüncü gününde psoriasis şiddetlenen bir vaka bildirilmiştir. Psoriasis'in şiddetlenmesinin de hidoksiklorokin kullanımına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Çünkü hidoksiklorokin kullanımıyla birlikte; p38'e bağlı IL-23 salınımı yoluyla interlökin-17 (IL-17) üretimi teşvik edilerek keratinosit büyümesine ve farklılaşmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla COVID-19 hastalığı Psoriasis'in şiddetlenmesini tetikleyebilir (Kutlu & Metin, 2020).

Yapılan çalışmalar ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) SARS-CoV-2 tarafından kullanılan ana reseptör olduğu gösterilmiştir. IL-17'de epitelde ACE2 ekspresyonunu artırarak inflamasyona aracılık ettiğinden, IL-17 inhibitörleri enfeksiyon riski bulunan Psoriasis hastalarında avantaj sağlayabilir (Krueger vd., 2021). İn vitro antiviral ve anti-SARS-CoV-2 etkileri olan antimikrobiyal ajan olarak bilinen azitromisin, spike proteini ile konakçı ACE2 reseptörü arasına müdahale ederek SARS-CoV-2 girişini değiştirebilir. Klinik çalışmalar, azitromisinin viral yükü azaltma yeteneğini ortaya koymuştur (Mégarbane & Scherrmann, 2020).

Bir başka çalışma sonuçları göstermiştir ki; COVID-19 virüsünün IL-2, -7 ve -10, granülosit-koloni uyarıcı faktör, interferonla indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa ve tümör nekroz faktör α (TNF- α) içeren psoriatik hastalığın gelişiminde rol oynayan tüm moleküllerin bilinen enflamasyonla ilişkili sitokin üretimi yoluyla hastalığın şiddetlenmesini indüklemiş olabileceğini belirtmişlerdir (Huang vd., 2020).

Literatürde COVID-19 enfeksiyonu sırasında püstüler Psoriasis'in (PP) gelişmesi ve şiddetlendiği vakalar tanımlanmıştır (Mathieu vd., 2020; Shahidi Dadras vd., 2021, s. 19; Shakoei vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada da; hidroksiklorokin ile tedavi edilen bir hastada daha önce bildirilen vakalardan farklı olarak Psoriasis şiddetlenmesi olmaksızın hidroksiklorokin kullanım öyküsü bulunmaktadır ve tek başına SARS-CoV-2'nin PP şiddetine neden olabileceği sonucuna ulaşılar (Shakoei vd., 2020). Özetle, COVID-19 zaten var olan Psoriasis'i şiddetlendirebilir, Psoriasis'i de novo tetikleyebilir veya hastalığın fenotipini değiştirebilir.

COVID-19 Aşıları ve Psoriasis'in şiddetlenmesi

Krajewski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ikinci doz BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 aşısı uygulamasından beş gün sonra Psoriasis şiddetlenmesi vakası bildirilmiştir (Krajewski vd., 2021).

Lehman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; BNT162b2 mRNA aşısından sonra yeni başlangıçlı bir guttat psoriasis bildirilmiş, ilk dozdan 10 gün sonra döküntü başlamış ve ikinci dozdan sonra şiddetlenmiştir (Lehmann vd., 2021).

Bir başka çalışmada ise; sadece topikal tedavilerle tedavi edilen plak Psoriasis olan hastaya inaktive edilmiş SARS-CoV-2 aşısının ilk dozundan 4 gün sonra gelişen bir jeneralize püstüler Psoriasis vakası bildirmiştir (Onsun vd., 2021).

Bostan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; inaktive ve BNT162b2 mRNA COVID-19 aşılarından sonra iki vakada plak Psoriasis şiddetlenmesi bildirmiştir. Birinci vakada; CoronaVac aşısının ikinci dozundan 1 ay sonra meydana gelmiş ve yavaş yavaş yayılmıştır. Diğer vakada ise Pfizer/Biontech aşısının ilk dozundan sonra başlamış ve plakların yaygın şekilde yayılması ikinci aşı dozundan 2 hafta sonra hızlanmıştır (Bostan vd., 2021).

Sotiriou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; COVID-19 aşılamaından sonra 14 Psoriasis şiddetlenmesi vakası bildirilmiştir. Bu hastalardan dokuzu hafif Psoriasis'e sahiptir. Diğer beş hastaysa hastalıklarını yeterince kontrol altına aldıkları topikal tedavi (steroidler, kalsipotriol/betametazon) almaktadır. Psoriasis şiddetlenmesi, topikal tedavi, sistemik ajanlar ve fototerapi ile tedavi edilmiştir. Hemen hemen tüm hastalar,

ikinci aşı dozundan 10 gün sonra Psoriasis'te şiddetlenme yaşamışlardır. Kullanılan mRNA teknolojisi aşılı ve adenovirüs aşısı arasında fark görülmemiştir (Sotiriou vd., 2021).

Psoriasis'te COVID-19 enfeksiyonu riski göz önüne alındığında hastaların COVID-19 aşısı yaptırılmaları tavsiye edilir. Fakat SARS-CoV-2'ye karşı aşılarda Psoriasis'i şiddetlendirebileceği de unutulmamalıdır ve dolayısıyla yakından takip edilmesi gerekmektedir.

COVID-19 için Potansiyel Hedef olarak IL-36

IL-36 viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda çok önemli bir rol oynamaktadır. Potansiyel etkilerinin yanı sıra enfeksiyona karşı konakçı koruyucu bağışıklık tepkilerine katkıda bulunup bulunmadığına dair artan bir ilgi vardır (X. Wang vd., 2021). IL-36 esas olarak epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda eksprese edilir (Russell vd., 2016; H. Wang vd., 2018). Epitel hücreleri, fare T hücreleri ve miyeloid hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre türleri IL-36 uyarılarına yanıt verebilir (Dietrich vd., 2016; Vigne vd., 2011; H. Wang vd., 2018). IL-36'nın proinflamatuvar rolü Psoriasis'te iyi çalışılmıştır (Boutet vd., 2016).

IL-36 tip I interferon (IFN) 'un düzenlenmesi, inflamatuvar sitokinlerin uyarılması, bağışıklık hücresi aktivasyonunun ve farklılaşmasının modülasyonunda ve bulaşıcı hastalıklarda mukozal bütünlüğün ve bariyer fonksiyonunun korunmasında kritik rolü bulunmaktadır.

IL-1 β ve IL-33 dahil olmak üzere IL-1 ailesinin üyeleri, COVID-19'da iltihaplanma ve antiviral bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunabilir. COVID-19'u ağır yaşayan hastalarda artmış IL-1 α ve IL-1 β tespit edilmiştir (Cavalli vd., 2020; van de Veerdonk & Netea, 2020, s. 19). SARS2-CoV-2, IL-1 β aktivasyonunu ve olgunlaşmasını kolaylaştırabilir ve IL-6 ve TNF- α gibi diğer proinflamatuvar mediatörlerle birlikte sitokin fırtınasına yol açabilir (Costela-Ruiz vd., 2020). IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra'nın kullanılmasıyla IL-1 sinyalleri bloke edilerek hastalarda klinik iyileşme sağlayabilir (Cavalli vd., 2020; van de Veerdonk & Netea, 2020, s. 19).

COVID-19 hastalarının hava yolu epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 giriş reseptörü ACE2'nin ekspresyonunda ortalama üç kat artış görülmüştür (Chua vd., 2020). Yapılan bir çalışmada; bronşiyal epitel hücre ACE2 ekspresyonunun astım kohortlarında bronkoalveolar lavajda IL-36 β ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Camiolo vd., 2020). IL-36 γ baskın olarak insan bağırsak epitelinde saptanmıştır ve kemokinlerin, GM-CSF ve IL-6'nın ekspresyonlarını indüklemiştir (Scheibe vd., 2017). Bu nedenle IL-36, COVID-19 hastalarında ACE2 düzenlemesine ve bağırsak iltihabına katkıda bulunabilir. SARS-CoV-2

enfeksiyonunun endotel hücrelerinde IL-36 salgılanmasını indükleyerek COVID-19 hastalarında lökosit infiltrasyonuna ve cilt semptomlarına yol açması muhtemeldir. Ayrıca keratinositlerde de ACE2 ekspresyonu bulunmuş (Xue vd., 2021, s. 2), bu da IL-36 ekspresyonunu arttırabilir (Lian vd., 2012; Rana vd., 2015). Yapılan bir çalışmadaki RNAseq verilerine göre IL-36, insan keratinositlerinde ACE2 ekspresyonunu yukarı regüle etmiştir (Mahil vd., 2017). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, keratinositlerden IL-36 üretimini teşvik edebilir ve cilt lezyonunu şiddetlendirebilir. Bu bulgular, IL-36'nın COVID-19'da hastalık şiddetinin potansiyel bir biyolojik belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Armstrong, A. W., & Read, C. (2020). Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, 323(19), 1945-1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
2. Bedi, T. R. (1995). Clinical profile of psoriasis in North India. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 61(4), 202-205.
3. Bostan, E., Elmas, L., Yel, B., & Yalici-Armagan, B. (2021). Exacerbation of plaque psoriasis after inactivated and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccines: A report of two cases. *Dermatologic Therapy*, e15110. <https://doi.org/10.1111/dth.15110>
4. Boutet, M.-A., Bart, G., Penhoat, M., Amiaud, J., Brulin, B., Charrier, C., Morel, F., Lecron, J.-C., Rolli-Derkinderen, M., Bourreille, A., Vigne, S., Gabay, C., Palmer, G., Le Goff, B., & Blanchard, F. (2016). Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 184(2), 159-173. <https://doi.org/10.1111/cei.12761>
5. Camiolo, M., Gauthier, M., Kaminski, N., Ray, A., & Wenzel, S. E. (2020). Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 315-324.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.051>
6. Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D., Oltolini, C., Castiglioni, B., Tassan Din, C., Boffini, N., Tomelleri, A., Farina, N., Ruggeri, A., Rovere-Querini, P., Di Lucca, G., Martinenghi, S., Scotti, R., Tresoldi, M., Ciceri, F., ... Dagna, L. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *The Lancet. Rheumatology*, 2(6), e325-e331. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
7. Chua, R. L., Lukassen, S., Trump, S., Hennig, B. P., Wendisch, D., Pott, F., Debnath, O., Thürmann, L., Kurth, F., Völker, M. T., Kazmierski, J., Timmermann, B., Twardziok, S., Schneider, S., Machleidt, F., Müller-Redetzky, H., Maier, M., Krannich, A., Schmidt, S., ... Eils, R. (2020). COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nature Biotechnology*, 38(8), 970-979. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>
8. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 54, 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>

9. Danielsen, K., Olsen, A. O., Wilsgaard, T., & Furberg, A.-S. (2013). Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *The British Journal of Dermatology*, 168(6), 1303-1310. <https://doi.org/10.1111/bjd.12230>
10. Dietrich, D., Martin, P., Flacher, V., Sun, Y., Jarrossay, D., Brembilla, N., Mueller, C., Arnett, H. A., Palmer, G., Towne, J., & Gabay, C. (2016). Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *Cytokine*, 84, 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.012>
11. Diotallevi, F., Campanati, A., Radi, G., Martina, E., Rizzetto, G., Barbadoro, P., D'Errico, M. M., & Offidani, A. (2021). Vaccines Against SARS-CoV-2 in Psoriasis Patients on Immunosuppressive Therapy: Implications of Vaccination Nationwide Campaign on Clinical Practice in Italy. *Dermatology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00610-z>
12. Dommasch, E. D., Kim, S. C., Lee, M. P., & Gagne, J. J. (2019). Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatology*, 155(10), 1142-1152. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.1121>
13. Elmas, Ö. F., Demirbaş, A., Kutlu, Ö., Bağcier, F., Metin, M. S., Özyurt, K., Akdeniz, N., Atasoy, M., Türsen, Ü., & Lotti, T. (2020). Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatologic Therapy*, 33(6), e13858. <https://doi.org/10.1111/dth.13858>
14. Förster-Ruhrmann, U., Szczepek, A. J., Bachert, C., & Olze, H. (2020). COVID-19 in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 218-220.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.005>
15. Gelfand, J. M., Armstrong, A. W., Bell, S., Anesi, G. L., Blauvelt, A., Calabrese, C., Dommasch, E. D., Feldman, S. R., Gladman, D., Kircik, L., Lebwohl, M., Lo Re, V., Martin, G., Merola, J. F., Scher, J. U., Schwartzman, S., Treat, J. R., Van Voorhees, A. S., Ellebrecht, C. T., ... Ritchlin, C. T. (2020). National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(6), 1704-1716. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.001>
16. Gisondi, P., Bellinato, F., Chiricozzi, A., & Girolomoni, G. (2020). The Risk of COVID-19 Pandemic in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Receiving Systemic Treatments. *Vaccines*, 8(4), E728. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040728>
17. Haberman, R., Axelrad, J., Chen, A., Castillo, R., Yan, D., Izmirly, P., Neimann, A., Adhikari, S., Hudesman, D., & Scher, J. U. (2020). Covid-19 in Immune-

- Mediated Inflammatory Diseases—Case Series from New York. *The New England Journal of Medicine*, 383(1), 85-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>
18. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
 19. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 20. IPC - IPC Statement on COVID-19 and Psoriasis. (t.y.). IPC. Geliş tarihi 16 Kasım 2021, gönderen <https://www.psoriasisCouncil.org/blog/COVID-19-Statement.htm>
 21. Jones, M. E., Kohn, A. H., Pourali, S. P., Rajkumar, J. R., Gutierrez, Y., Yim, R. M., & Armstrong, A. W. (2021). The Use of Biologics During the COVID-19 Pandemic. *Dermatologic Clinics*, 39(4), 545-553. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.010>
 22. Krajewski, P. K., Matusiak, Ł., & Szepietowski, J. C. (2021). Psoriasis flare-up associated with second dose of Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19 mRNA vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 35(10), e632-e634. <https://doi.org/10.1111/jdv.17449>
 23. Krueger, J. G., Murrell, D. F., Garcet, S., Navrazhina, K., Lee, P. C., Muscianisi, E., & Blauvelt, A. (2021). Secukinumab lowers expression of ACE2 in affected skin of patients with psoriasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(3), 1107-1109.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.021>
 24. Kutlu, Ö., & Metin, A. (2020). A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13383. <https://doi.org/10.1111/dth.13383>
 25. Lehmann, M., Schorno, P., Hunger, R. E., Heidemeyer, K., Feldmeyer, L., & Yawalkar, N. (2021). New onset of mainly guttate psoriasis after COVID-19 vaccination: A case report. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 35(11), e752-e755. <https://doi.org/10.1111/jdv.17561>
 26. Lian, L.-H., Milora, K. A., Manupipatpong, K. K., & Jensen, L. E. (2012). The double-stranded RNA analogue polyinosinic-polycytidylic acid induces

- keratinocyte pyroptosis and release of IL-36 γ . *The Journal of Investigative Dermatology*, 132(5), 1346-1353. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.482>
27. Mahil, S. K., Catapano, M., Di Meglio, P., Dand, N., Ahlfors, H., Carr, I. M., Smith, C. H., Trembath, R. C., Peakman, M., Wright, J., Ciccarelli, F. D., Barker, J. N., & Capon, F. (2017). An analysis of IL-36 signature genes and individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target. *Science Translational Medicine*, 9(411), eaan2514. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2514>
 28. Mahil, S. K., Dand, N., Mason, K. J., Yiu, Z. Z. N., Tsakok, T., Meynell, F., Coker, B., McAteer, H., Moorhead, L., Mackenzie, T., Rossi, M. T., Rivera, R., Mahe, E., Carugno, A., Magnano, M., Rech, G., Balogh, E. A., Feldman, S. R., De La Cruz, C., ... PsoProtect study group. (2021). Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.007>
 29. Mathieu, R. J., Cobb, C. B. C., Telang, G. H., & Firoz, E. F. (2020). New-onset pustular psoriasis in the setting of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection causing coronavirus disease 2019. *JAAD Case Reports*, 6(12), 1360-1362. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.10.013>
 30. Mégarbane, B., & Scherrmann, J.-M. (2020). Hydroxychloroquine and Azithromycin to Treat Patients With COVID-19: Both Friends and Foes? *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(7), 808-814. <https://doi.org/10.1002/jcph.1646>
 31. Onsun, N., Kaya, G., Işık, B. G., & Güneş, B. (2021). A generalized pustular psoriasis flare after CoronaVac COVID-19 vaccination: Case report. *Health Promotion Perspectives*, 11(2), 261-262. <https://doi.org/10.34172/hpp.2021.32>
 32. Ozaras, R., Berk, A., Ucar, D. H., Duman, H., Kaya, F., & Mutlu, H. (2020). Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13632. <https://doi.org/10.1111/dth.13632>
 33. Pariser, D., Schenkel, B., Carter, C., Farahi, K., Brown, T. M., Ellis, C. N., & Psoriasis Patient Interview Study Group. (2016). A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *The Journal of Dermatological Treatment*, 27(1), 19-26. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1044492>
 34. Patruno, C., Stingeni, L., Fabbrocini, G., Hansel, K., & Napolitano, M. (2020). Dupilumab and COVID-19: What should we expect? *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13502. <https://doi.org/10.1111/dth.13502>
 35. Rana, A. A., Lucs, A. V., DeVoti, J., Blanc, L., Papoin, J., Wu, R., Papayannakos, C. J., Abramson, A., Bonagura, V. R., & Steinberg, B. M. (2015). Poly(I:C) induces controlled release of IL-36 γ from keratinocytes in the absence of cell

- death. *Immunologic Research*, 63(1-3), 228-235. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8692-7>
36. Reveille, J. D. (2012). Genetics of spondyloarthritis—Beyond the MHC. *Nature Reviews. Rheumatology*, 8(5), 296-304. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.41>
 37. Russell, S. E., Horan, R. M., Stefanska, A. M., Carey, A., Leon, G., Aguilera, M., Statovci, D., Moran, T., Fallon, P. G., Shanahan, F., Brint, E. K., Melgar, S., Hussey, S., & Walsh, P. T. (2016). IL-36 α expression is elevated in ulcerative colitis and promotes colonic inflammation. *Mucosal Immunology*, 9(5), 1193-1204. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.134>
 38. Scheibe, K., Backert, I., Wirtz, S., Hueber, A., Schett, G., Vieth, M., Probst, H. C., Bopp, T., Neurath, M. F., & Neufert, C. (2017). IL-36R signalling activates intestinal epithelial cells and fibroblasts and promotes mucosal healing in vivo. *Gut*, 66(5), 823-838. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310374>
 39. Schett, G., Sticherling, M., & Neurath, M. F. (2020). COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews. Immunology*, 20(5), 271-272. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
 40. Shahidi Dadras, M., Diab, R., Ahadi, M., & Abdollahimajd, F. (2021). Generalized pustular psoriasis following COVID-19. *Dermatologic Therapy*, 34(1), e14595. <https://doi.org/10.1111/dth.14595>
 41. Shakoei, S., Ghanadan, A., & Hamzelou, S. (2020). Pustular psoriasis exacerbated by COVID-19 in a patient with the history of psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 33(6), e14462. <https://doi.org/10.1111/dth.14462>
 42. Shao, C. G., Zhang, G. W., & Wang, G. C. (1987). Distribution of psoriasis in China: A nationwide screening. *Proceedings of the Chinese Academy of Medical Sciences and the Peking Union Medical College = Chung-Kuo I Hsueh K'o Hsueh Yuan, Chung-Kuo Hsieh Ho I K'o Ta Hsueh Hsueh Pao*, 2(2), 59-65.
 43. Sotiriou, E., Tsentemeidou, A., Bakirtzi, K., Lallas, A., Ioannides, D., & Vakirlis, E. (2021). Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: A report of 14 cases from a single centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 35(12), e857-e859. <https://doi.org/10.1111/jdv.17582>
 44. Syed, M. N., Shah, M., Shin, D. B., Wan, M. T., Winthrop, K. L., & Gelfand, J. M. (2021). Effect of anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of respiratory tract infections and related symptoms in patients with psoriasis—A meta-estimate of pivotal phase 3 trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(1), 161-163. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.095>
 45. van de Veerdonk, F. L., & Netea, M. G. (2020). Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 445. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03166-0>

46. Veenstra, J., Buechler, C. R., Robinson, G., Chapman, S., Adelman, M., Tisack, A., Dimitrion, P., Todter, E., Kohen, L., & Lim, H. W. (2020). Antecedent immunosuppressive therapy for immune-mediated inflammatory diseases in the setting of a COVID-19 outbreak. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(6), 1696-1703. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.089>
47. Vigne, S., Palmer, G., Lamacchia, C., Martin, P., Talabot-Ayer, D., Rodriguez, E., Ronchi, F., Sallusto, F., Dinh, H., Sims, J. E., & Gabay, C. (2011). IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood*, 118(22), 5813-5823. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-356873>
48. Wan, M. T., Shin, D. B., Winthrop, K. L., & Gelfand, J. M. (2020). The risk of respiratory tract infections and symptoms in psoriasis patients treated with interleukin 17 pathway-inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 677-679. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.035>
49. Wang, H., Li, Z.-Y., Jiang, W.-X., Liao, B., Zhai, G.-T., Wang, N., Zhen, Z., Ruan, J.-W., Long, X.-B., Wang, H., Liu, W.-H., Liang, G.-T., Xu, W.-M., Kato, A., & Liu, Z. (2018). The activation and function of IL-36 γ in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1646-1658. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.972>
50. Wang, X., Yi, P., & Liang, Y. (2021). The Role of IL-36 in Infectious Diseases: Potential Target for COVID-19? *Frontiers in Immunology*, 12, 662266. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662266>
51. Xue, X., Mi, Z., Wang, Z., Pang, Z., Liu, H., & Zhang, F. (2021). High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *The Journal of Investigative Dermatology*, 141(1), 206-209.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.087>

Bölüm 7

Nörodejeneratif Hastalıkların Genetiği

Fadime Çetin¹

F. Sırrı Çam²

1 Arş. Gör., Manisa Celal Bayar University, Department of Medical Genetics, Manisa/TURKEY

2 Prof. Dr., Manisa Celal Bayar University, Department of Medical Genetics, Manisa/TURKEY

Beyin hücrelerindeki fonksiyon değişiklikleri nörodejeneratif hastalıklara (ND) neden olmaktadır. ND'lerin tam mekanizmaları bilinmemelerine rağmen, bazı moleküler mekanizmaları ve kimyasal süreçleri bulunmaktadır. Bu amaçla farklı tipte ND'nin tedavisinde doğal bileşikler daha az yan etki gösterdiklerinden insan vücudu ile daha uyumludur. Ayrıca yapılan çalışmalar ile çeşitli doğal bileşiklerin ND tedavisinde antioksidan, anti-inflamatuar ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Fakat kan-beyin bariyerinin (BBB) varlığı ve doğal bileşiklerin olumsuz farmakokinetik özellikleri sebebiyle beyne iletimleri sınırlıdır. Bu problemi çözebilmek ve etkili dozla beyne ilaç iletimini artırmak için yeni bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Bu problemi çözebilmek ve etkili dozla beyne ilaç iletimini artırmak için yeni bir yaklaşıma ihtiyaç vardır (Bandiwadekar vd., 2021).

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde en son terapötik yaklaşım olarak kök hücreler üzerinde çalışılmaktadır. Uygun olarak kullanılan mezenkimal kök hücreler üzerine çeşitli çalışmalar ve klinik denemeler yapılmış olmasına rağmen, aşılması gereken birtakım kısıtlamalara da sahiptir. Aynı zamanda indüklenmiş pluripotent kök hücre kaynaklı nöron hücrelerinin kullanımı, hastalık patofizyolojisinin çözülebilmesi için potansiyel bir araçtır (Mahajani vd., 2021).

ND'leri tedavi etmeye yönelik bir diğer yöntem olan gen tedavisi ile spesifik genlerin ekspresyonunu viral vektör aracılığıyla modifiye etmeye yarayan sistemlerdendir. Böylelikle temelde yatan patojenik mekanizmaların restorasyon, nöroproteksiyon ve düzeltilmesinde oldukça önemlidir (Bandiwadekar vd., 2021). Son yıllarda, ND tedavisi ile ilgili birçok çalışma, proteinlerin yanlış katlanması üzerine odaklanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda yanlış katlanan proteini ortadan kaldıran ve anormal protein birikimini engelleyen spesifik antikolar geliştirilmiştir (Bordoni vd., 2020).

ND'ler oksidatif stres, nöroinflamasyon, nöron hücre membranı hasarı, genetik mutasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve yanlış katlanmış amiloid proteinlerinin birikmesi sorumludur (Bandiwadekar vd., 2021). Yaşam için gerekli olan oksijene rağmen, üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan arasındaki denge kaybı nöral bozukluklara neden olmaktadır. Tüm nörodejeneratif hastalıklarının patogeneğinde oksidatif stres rol oynamaktadır (Yaribeygi vd., 2018).

Alzheimer Hastalığı (AD)

AD, yaşla en sık ilişkili olan nörodejeneratif bozukluktur. Bu hastalıkta ilerleyici bilişimsel bozukluk ve bunama yaşanmaktadır. Ana risk faktörü olarak yer alan yaşlanmaya rağmen, geç başlangıçlı sporadik AD'nin (sAD) doğrudan nedeni bilinmemektedir. AD'nin patolojik işaretleri arasında, amiloid β öncü

proteininin (APP) bir yan ürünü olan hücre dışı amiloid β ($A\beta$) plaklarının birikmesi, hiper-fosforile edilen ve yanlış katlanan tau proteininden oluşan intranöronal fibriller yumakların oluşumu ve serebrak korteks atrofisi gösterilmektedir. Erken başlangıçlı ailesel AD'ye (fAD); *PSEN1* , *PSEN2* veya *APP*'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olmaktadır (Calvo-Rodriguez & Bacskai, 2021).

Hem APP hem de $A\beta$ 'nin birikmesi mitokondriyal disfonksiyona yol açmaktadır (Caspersen vd., 2005). $A\beta$ 'nin varlığı mitokondriyal Ca^{+2} 'yı bozmaktadır. Nöronların Ap oligomerlerine ($A\beta$ o) doğrudan maruz kalması, mitokondriyal Ca^{+2} aşırı yüklenmesine yol açmaktadır. Mitokondriyal Ca^{+2} artışı mitokondriyal geçiş gözeneklerini, sitokrom c salınımı ve apoptozu aktive etmektedir (Calvo-Rodriguez vd., 2020; Sanz-Blasco vd., 2008). Ap'nin mPTP düzenleyicisi olan CypD ile etkileşime girmesi mitokondriyal Ca^{+2} tamponlama kapasitesinin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına neden olmaktadır. Böylelikle de AD fare modeli kullanılarak nöronal hasara ve bilişsel işlevin azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Fare modelinde CypD'nin yok edilmesi nöronal ve mitokondriyal düzensizlikten kurtarır ve hafızayı geliştirmektedir (Du vd., 2008).

PSEN mitokondriyal Ca^{+2} homeostazını ve sinaptik plastisiteyi düzenlemektedir (Lee & Orsini, 2017). PSEN'deki fAD bağlantılı mutasyonlar, ER'den Ca^{+2} salınımını bozarak bu organelde Ca^{+2} birikmesine neden olabilir (Nelson vd., 2007, s. 1). Fakat yapılan bir başka çalışma sonuçları da göstermiştir ki; presenilin bağlantılı mutasyonların ER ve Golgi'den Ca^{+2} salınımını artırmak yerine azalttığını öne sürmüşlerdir (Greotti vd., 2019; Zatti vd., 2006). Araştırma sonuçları göstermiştir ki; PSEN'deki mutasyonların Ca^{+2} sinyali nasıl etkilediği bir tartışma konusudur.

Normal nöronal fonksiyon için hücre içi Ca^{+2} çok önemli olan ikincil bir habercidir (Cali vd., 2012). Ca^{+2} 'nin proteinlere bağlanmasıyla enerji üretimi, ölüm ve hayatta kalma gibi süreçler düzenlenir ve öğrenme ve hafızada önemli rol oynamaktadır. Özellikle mitokondride Ca^{+2} artışı serbest radikal ve ROS'un üretimini indüklemektedir. Aşırı Ca^{+2} sonucunda mitokondriyal solunum bozulabilir, bu da ROS'ların artmasına, ATP üretiminin azalmasına ve hücre ölümüne neden olarak mitokondriyal membran geçirgenliğinin bozulmasına neden olabilir (Orrenius vd., 2003). Ca^{+2} homeostazının bozulması AD'deki nöronlarda oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır (Calvo-Rodriguez & Bacskai, 2021). Ca^{+2} homeostaz bozulmasının AD'deki en erken olaylardan biri olduğu düşünülmektedir (Khachaturian, 1989).

Kalsiyum homeostaz modülatörü 1 (CALHM1) bir Ca^{+2} kanalıdır ve sitozolik Ca^{+2} ve Ap seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Bu kanalın polimorfizmi

olan P86L sAD için bir risk faktörü olarak önerilmiştir. P86L polimorfizmi, Ca⁺² geçirgenliğini değiştirir ve böylelikle de AD'de Ca⁺² 'nin rolü olduğunu düşündürür (Dreses-Werringloer vd., 2008). Fakat diğer çalışmalar bu hipotezi desteklememiştir (Minster vd., 2009).

AD hastalarından elde edilen periferik dokular mitokondriyal hasar göstermektedir ve bu hastalardan alınan fibroblastların mitokondriyal dinamikleri ve Ca⁺² homeostazlarında kusurlar görülmektedir (Pérez vd., 2017). Böylelikle AD'nin altında yatan patolojiyi önlemek veya hafifletebilmek için Ca⁺² dengesini ve mitokondriyal homeostazı sürdürmek için hedeflerin belirlenmesi, potansiyel bir strateji olarak önemlidir (Calvo-Rodriguez & Bacsikai, 2021).

Parkinson Hastalığı (PD)

Otozomal resesif erken başlangıçlı PD'ye *PINK1(PARK6)* ve *parkin (PARK2/PRKN)* genlerindeki mutasyonlar neden olabilmektedir (Kitada vd., 1998). PINK1 tarafından parkin aktivasyonu için en güncel model, dış mitokondriyal zar (OMM) stabilize edilen PINK1, burada serin 65 kalıntılarındaki önceden var olan ubikuitini (Ub) fosforile eder. Otomatik olarak inhibe edilen sitozolik parkin daha sonra PINK1 aktivitesi bölgelerine alınır (Wauer vd., 2015). Özellikle parkin, bir kez pSer65Ub'ye bağlandıktan sonra kısmen otomatik olarak inhibe edilmiş bir formda kalır ve yalnızca Ub benzeri alanının PINK1 tarafından fosforilasyonu ile tamamen aktive edilir (Gladkova vd., 2018, s. 1). Aktif olan parkin Ub zincirlerini sentezler, PINK1 ubikuitin fosforilasyonu için daha fazla substrat sağlar, bu da sırayla daha fazla parkin alır ve sonuçta maksimum düzeyde aktif Ub zincir düzenine yol açar (Harper vd., 2018). Postmortem PD beyninde pSer65Ub oluşumunun arttığına dair kanıtlar gözlenmiştir ve PINK1/PRKN mutasyonları olan hastalarda azalmıştır (Hou vd., 2018).

Mitokondriyal kalite kontrolünde önemli bir role sahip olan USP30, mitokondriyal disfonksiyona sahip olan hastalarda bir hedef olarak görülmektedir (Malpartida vd., 2021). USP30 dahil olmak üzere USP8, USP14, USP15 ve USP35 olan deubikuitilazların (DUB'lar), parkin aktivitesini antagonize ederek mitofajiyi düzenlediği bulunmuştur (Chakraborty vd., 2018). Ayrıca USP30'nin PINK1/parkin aktivitesinden bağımsız olarak mitofajiyi düzenlemede bir rolü olduğu ortaya konulmuştur (Rusilowicz-Jones vd., 2020).

Birkaç PD sıçan modelinde dopamin ve/veya dopamin metabolitlerinde ve ayrıca diğer nörotransmitterlerde değişiklikler olduğu görülmektedir (Creed vd., 2019). Ayrıca, PINK1/parkin, mitokondriyal DNA hasarının neden olduğu STING yolunun aktivasyonuna yanıt olarak inflamasyonu modüle eder (Sliter

vd., 2018). PINK1 kaybı mitokondriyal antijen sunumunu (MiTAP) arttırmıştır ve CD8⁺ T hücresi tepkileri göstermiştir (Matheoud vd., 2019).

PD ile ilişkili proteinlerin mitokondriyal işlevi ve mitofajiye değiştirdiği mekanizmaları anlamamızda; *SNCA* ve *LRRK2*'deki mutasyonlara ek olarak mitokondriyal fonksiyon/işlev bozukluğunda rol oynayan diğer genler *CHCHD2* (*PARK22*), *GCH1* ve *VPS35* (*PARK17*) mutasyonları PD ile ilişki gösterir.

Mitokondriyal Disfonksiyonu Hedefleyen Terapötikler

PINK1 ve parkinin aktivatörleri veya USP30 ve pSer65Ub fosfatının inhibitörleri, PD'de mitofajiye arttırmak için umut verici terapötik hedeflerdir. Benzer şekilde, daha az tanımlanmış olsa da, USP8, USP14 ve USP15 inhibitörleri, mitofajiye yukarı regüle etmek için umut verici yolları temsil etmektedir (Chakraborty vd., 2018; Durcan vd., 2014; Teyra vd., 2019, s. 15).

Otozomal dominant PD mutasyonlarından etkilenen proteinlerin doğrudan hedeflenmesi, tedaviyi PINK1/PRKN hastalarının ötesine genişletmek için bir strateji sunar. Yapılan birkaç çalışmada LRRK2 kinaz inhibitörlerinin, LRRK2 mutant hücrelerinde bozulmuş RAB10-optineurin ve parkin-Drp1 etkileşimlerini düzeltebileceğini göstermiştir (Bonello vd., 2019; Wauters vd., 2020, s. 10). İdiyopatik PD'de artan LRRK2 kinaz aktivitesi, LRRK2 inhibisyonunun mitokondriyal ve lizozomal disfonksiyonu düzelttiği hayvan modellerinde de gösterilmiştir (Rocha vd., 2020; Sanyal vd., 2020). Bu nedenle, şu anda klinik deneylerde olan LRRK2 inhibitörleri, LRRK2 mutasyonları olan hastaların ötesinde mitokondriyal disfonksiyonu ve mitofajiye kusurları düzeltmek için büyük umut vaat edebilir.

Benzer şekilde, ambroksol, TFEB aktivatörleri gibi küçük moleküllü şaperonlar veya Cerezyme gibi rekombinant GCase benzeri enzimler kullanılarak periferik mitokondriyal disfonksiyon üzerinde GCase aktivitesinin artırılmasının etkileri büyük ilgi gerecektir. Ayrıca, nikotinamid ribozidinin GBA'da ve *Drosophila* modellerinde mutasyon taşıyan iPSC'den türetilen nöronlarda mitokondriyal fenotipi düzelttiği gösterilmiştir (Schöndorf vd., 2018). Ek olarak, ursodeoksikolik asit gibi birkaç küçük molekülün mitokondriyal kompleks aktivitesini ve ATP üretimini arttırdığı ve sPD fibroblastları dahil olmak üzere PD modellerinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Carling vd., 2020).

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), beyin ve omurilikteki motor nöronların kaybıyla ilişkili geç başlangıçlı ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS iki şekilde sınıflandırılır. En yaygın form sporadiktir (%90-95) ve belirgin bir genetik kalıtsal bileşeni yoktur. Vakaların geri kalan %5-10'u, ilişkili genetik

baskın kalıtım faktörü nedeniyle ailesel tip ALS'dir (FALS) (Abhinav vd., 2007). ALS'nin etiyojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, süperoksit dismutaz 1'in (*SOD1*) mutasyonları, FALS'nin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir. ALS hastalığının en yaygın nedeni *SOD1* genindeki mutasyondur (Forsberg vd., 2011).

Semptomların ilk başlangıcı genellikle 50 ile 65 yaşları arasındadır (Logroscino vd., 2008). ALS'nin her iki türünde de görülen en yaygın semptomlar kas güçsüzlüğü, seğirme ve kramplardır (Goetz, 2000). Daha ileri aşamalarda ise ALS hastalarında dispne ve disfaji semptomları gelişir (Leigh vd., 2003).

ALS'ye bazen ubiquitin ile frontotemporal lobar demans (FTLD-U) teşhisi konur ve %20'si FTLD'yi düşündüren klinik özellikler geliştirir (Lomen-Hoerth vd., 2003). ALS, FTLD ve AD'li hastaların çoğunda anormal düzeyde toplanmış Tar-DNA bağlayıcı protein-43 (TDP-43) saptanır. Transaktivasyon yanıt elemanı (TAR)-DNA bağlayıcı protein 43'ün (TDP-43) patolojik kümeleriyle ilişkili nörodejeneratif hastalıkların sayısı son on yılda artmıştır (Herman vd., 2011). TDP-43, ALS ve FTLD-MND'deki motor ve motor olmayan nöronlardaki inklüzyonların önemli bir bileşenidir (Arai vd., 2006).

Mitokondriyal morfoloji ve biyokimyaadaki anormalliklerin ALS'nin patogeneze katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Boillée vd., 2006). ALS hastalarının omurilik mitokondrilerinde mutant *SOD1*'in birikimi, anormal ATP üretimine, kalsiyum homeostazına, apoptotik tetiklemeye yol açan mitokondriyal disfonksiyonun başlıca nedenidir (Liu vd., 2004; Vande Velde vd., 2008).

ALS hastalarının motor nöronlarında kalbindin-D28K ve parvalbumin gibi Ca^{+2} bağlayıcı protein kayıpları bildirilmiştir (Alexianu vd., 1994; Bernard-Marissal vd., 2012). Sitozolik Ca^{+2} tamponlama kapasitesinin arttırılmasının motor nöron dejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Jaiswal, 2014; Van Den Bosch vd., 2002). Aksonlar boyunca mitokondriyal taşınımı düzenlemek, nöronların hayatta kalması için önemli bir görevdir (Borthwick vd., 1999).

Mutant *SOD1* kümeleri, aynı zamanda hücre ölümünü kontrol eden düzenleyici proteinlerden B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) gibi mitokondriyal bağımlı apoptotik makinelerin bileşenlerine de müdahale edebilir (Mattson, 2000). Zararlı reaktif ara maddeleri detoksifiye etme yeteneğini kaybetmek hücre ölümüne yol açacaktır. Bu nedenle de hücrenin antioksidan savunması ile Reaktif oksijen türleri (ROS) veya serbest radikaller arasındaki dengesizlik oksidatif stresi oluşturmaktadır (Forsberg vd., 2011). ROS birikimi hücre yapılarında ciddi hasarlara neden olur. ALS hastalarının BOS, serum ve idrar örneklerinde serbest radikallerin yükselmesi ve oksidatif hasarın arttığı bulunmuştur (Shin & Lee, 2013).

Huntington Hastalığı (HD)

HD nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve *Huntingtin* genindeki (*HTT*; *IT15* olarak da bilinir) mutasyonlardan kaynaklanır. İlgili gen kromozomun 4p16.3 bölgesinde yer alır ve 350 kDa'luk HTT protein üretimine neden olmaktadır. 67 ekzona sahip olan bu genin, ekson 1 bölgesinde CAG tekrarlarının artışı HD semptomlarını geliştirecektir. Bu tekrar uzunlukları ile semptomların başlama yaşı arasında ters korelasyon bulunmaktadır ve uzun CAG tekrarları daha erken semptom başlangıcına neden olmaktadır (Gusella vd., 2014). CAG tekrarı 40 veya daha fazla olan bireylerin HD penetrasyonu yüksek, tekrar sayısı 36 ile 39 arasında olanların HD'si düşük penetrasyon sergilerken, tekrar uzunlukları 36'nın altında olanlar etkilenmez (McColgan & Tabrizi, 2018). Dünya çapındaki prevalansı 100.000'de 5.7 kişidir ve Avrupa popülasyonunda 100.000'de ortalama 10.6 ila 13,7 kişidir (McColgan & Tabrizi, 2018).

Otozomal dominant bir hastalık olan ve başlangıç yaşı 35 ile 45 arasında olan HD'de nöropsikiyatrik semptomlar, bilişsel bozulma ve hareket bozukluğu semptomları arasındadır. Bu hastalığın ilerlemesi nedeniyle hastalar ölene kadar ciddi motor ve kognitif bozukluklar yaşarlar ve ne yazık ki bu hastalığın tedavisi henüz yoktur. Bu nedenle, insan HD' sinin patogenezinin altında yatan veya buna katkıda bulunan moleküler yolların belirlenmesi bir önceliktir (Hyeon vd., 2021). Son zamanlarda tedavi amaçlı antisens oligonükleotitler (ASO'lar), RNA interferansı (RNAi), çinko parmak proteinleri (ZFP'ler) ve CRISPR-Cas9 kullanımı yaygınlaşmıştır (Shannon, 2020; Tabrizi vd., 2020). Belirli spesifik miRNA'lardaki ekspresyon profilleri hastalığın ilerlemesinde veya semptomlarla ilişkili olduğundan hastalık teşhisinde biyobelirteçler olarak kullanılabilir ve potansiyel olarak da tedavi amaçlı kullanılabilir. Son zamanlarda klinikte HD'nin ilerlemesini belirtmek için de kullanılabilir (E. R. Reed vd., 2018).

Prion Hastalığı

Hücrel prion proteini olan PrP^C nörodejeneratif hastalıkla ilgilidir (Mouillet-Richard vd., 2021). İnsanlarda kromozom 20 üzerinde bulunan *PRNP* geni tarafından kodlanan PrP^C, balıklardan memelilere kadar yüksek oranda korunan her yerde bulunan bir proteindir (Aguzzi vd., 2008). Aynı zamanda PrP^C, çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edilir ve kanserin ilerlemesine önemli bir katkıda bulunmaktadır (Mouillet-Richard vd., 2021). Prion hastalığı patogenezinin bir özelliği, etkilenen bireylerin beyinlerinde PrP^C'nin anormal bir konformer olan PrP^{Sc}'nin birikmesidir (Bujdosó vd., 2022).

Prionlar bir genom yapısına sahip değildir ve virüsler ve bakteriler gibi patojenlerin tanımlanmasında yaygın kullanılan tekniklerle saptanmaz. PrP^{Sc}'nin birikimini belirleyebilmek için vitro teknikler kullanılabilir (Bujdosó vd., 2022).

Prion hastalığını doğal koşullar altında incelemek oldukça güçtür. Bu nedenle deney hayvanları model olarak kullanılmıştır (Brandner & Jaunmuktane, 2017). Fakat prion çalışmalarının pahalı, zaman alıcı, tespitinin zor olması ve etik olarak tartışmalara neden olmasından dolayı birtakım dezavantajlara sahiptir (Bujdoso vd., 2022).

Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan SMA, alt beyindeki motor nöron hücrelerinin bozulmasını içermektedir. *SMN1* geni insanlardaki SMN proteinini kodlamaktadır. SMA hastalarının %95'inde *SMN1*'in homozigot delesyonları sorumluyken, geri kalanına 5q13.2 lokasyonu dışındaki mutasyonlar neden olmaktadır. İnsanlarda bulunan genin homoloğu olan *SMN2*'nin *SMN1* ile arasındaki fark, *SMN2* geninin ekson 7'sindeki sitozin-timin geçişidir ve bundan dolayı işlevsel olmayan bir SMN proteininin üretilmesine yol açmaktadır (Darras vd., 2015).

SMA'nın 4 tipi bulunmaktadır ve tip 0 ve tip 1 en yaygın ve en şiddetli olanlarıdır (Butchbach, 2016). SMA'nın farklı fenotipleri başlangıç yaşı ve klinik tablo ile sınıflandırılır. Tip 0 doğum öncesinde belirlenebilirken; tip 1 doğum sonrası ilk 6 ayda belirlenir (Arnold vd., 2015). Tüm SMA tipleri birlikte incelendiğinde prevalansının 1-2/100.000 kişide olduğu görülmektedir (Verhaart vd., 2017). Fakat Tip 1 0.04-0.28/100.000 kişide görülmektedir (Verhaart vd., 2017). Tip 1'in daha şiddetli olması nedeniyle yaşam süreleri diğer tiplere göre daha kısadır ve bu nedenle prevalansı daha düşüktür. Tip 1 SMA hastalarının ortalama yaşam süresi yaklaşık bir yıldır (Kolb vd., 2017). Daha az şiddetli SMA tiplerinden Tip 2'ler yirmi yıldan fazla, Tip 3 'ler ise normal popülasyonun beklentisine yakın yaşayabilir (Verhaart vd., 2017).

SMA için gelecekte SMN protein ifadesini artıracak gen tedavisi içermektedir. Yapılan bir çalışmada SMA fare modellerinde *SMN1* gen değişiminin farkedilebilir ekspresyon artışı sağlayarak omuriliğin sağkalımını önemli ölçüde artırmaktadır. SMA'lı 2 aylık ve daha büyük hastalarda tedavi için risdiplamı onaylanmıştır. SMA tedavisi için onaylanan ilk oral çözüm olan risdiplamı ile tedaviye erken başlamak etkilidir. Sonuçlar göstermiştir ki, risdiplamının tip I ile tip III SMA'lı hastalar için umut verici bir ilaç tedavisidir (İftikhar vd., 2021).

Spinal bulbar müsküler atrofi (SBMA)

Kennedy hastalığı olarak da bilinen SBMA, X'e bağlı resesif ve erişkin başlangıçlı motor nöron hastalıklarındandır. Klinik olarak yavaş ilerleyen fasikülasyon, atrofiye bağlı olarak bulbar, yüz kas zayıflığı ve ekstremiteler ile

karakterizedir (Chaudhary vd., 2021). SBMA'nın prevalansı 1-2/100.000 arasındadır (Finsterer & Soraru, 2016). Daha çok yetişkin erkekleri etkilemektedir. Kadın taşıyıcılar genel olarak asemptomatiktir, fakat hafif boyutta yüzde kas güçsüzlüğü yaşayabilirler. SBMA'nın kesin insidansını belirlemek zordur (Guidetti vd., 2001).

Diğer motor nöron hastalıkları ile karşılaştırıldığında, SBMA'da motor bozuklukları genellikle yavaş ilerlemekte ve yaşam süreleri de çok az etkilenmektedir (Finsterer & Soraru, 2016). Halihazırda tedavi için FDA onaylı ilaç bulunmamaktadır (Weydt vd., 2016).

SBMA'nın başlıca nedeni poliglutamini (polyQ) kodlayan Xq11-12 üzerindeki *androjen reseptörü (AR)* geninin 1. ekzonunda CAG tekrarının genişlemesidir. Normal bireylerde tekrar sayısı 5-35 arasında değişirken; SBMA'lı bireylerde 38-65 aralığındadır. Bu tekrarlayan CAG sayıları ile SBMA'nın şiddeti kötüleşir ve hastalığın başlangıç yaşı düşmektedir (La Spada vd., 1994). Ortaya çıkan mutant proteinler çekirdekte birikmeye ve diğer farklı hücrelerde inklüzyon cisimcikleri oluşturmaya meyillidirler. Böylelikle de kasların dejenerasyonunu veya ölümünü tetiklemektedir (Li vd., 1998).

Kalıtsal spastik parapleji (HSP)

Strumpell-Lorain hastalığı olarak da bilinen HSP, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve spastisitenin görüldüğü nörodejeneratif rahatsızlıktır (Koh vd., 2018). Bu hastalık otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı resesif ve maternal patern özellik bozuklukları yoluyla kalıtılmaktadır (Fink, t.y.). HSP'nin otozomal dominant formları, otozomal resesifden daha az yaygındır. En yaygın görülen form olan otozomal resesif HSP, genellikle akraba ailelerinde görülmektedir. X'e bağlı resesif formlar da ise bilinen beş genetik alt tipi vardır (de Souza vd., 2017).

HSP sınıflandırılması genetik olarak "*spastik parapleji genleri (SPG'ler)*" olarak adlandırılan genlerin konumlarına dayanmaktadır. Tedavisi de ilgili 80 genin tümünü hedeflemesi gerektiği için kişiselleştirilmiş terapi popüler olmayan bir çözümdür (Meyyazhagan & Orlacchio, 2022). Şu anda, HSP'yi iyileştirici tedavi edici seçenek bulunmamaktadır (de Souza vd., 2017).

HSP ile alakalı sınırlı çalışma olduğundan coğrafi konuma, sınıflandırmaya ve tanıya göre yaygınlık oranları değişmektedir (Finsterer vd., 2012). HSF'nin %45'inden sorumlu olan *SPG4 (SPAST)* genindeki mutasyonlar otozomal dominant olarak aktarılır ve ATPaz proteini olan spantin proteinini kodlamaktadır (Fink, t.y.). *SPG3A* gen mutasyonları ise vakaların %10'unu oluşturmakta ve en yaygın ikinci otozomal dominant formdur (Namekawa vd., 2006). Benzer şekilde, *SPG6/NIPAI* ve *SPG8/KIAA0196* genlerindeki

değişiklikler de otozomal dominant formundaki HSF ile ilişkilidir (J. A. Reed vd., 2005; Valdmanis vd., 2007). *HSP60 (SPG13)*, *SPG17/ BSCL2*'deki mutasyonların motor nöropatileri indüklediği bilinmektedir (Salinas vd., 2008). *SPG31/ REEP1* ve *SPG33/ ZFYVE27* genlerindeki değişiklikler de otozomal dominant formundaki HSF ile ilişkili genlerdendir (Beetz vd., 2008; Martignoni vd., 2008). *SPG29/NERG1*, *KIF1A/SPG30*, *SLC33A1/SPG42*, *JAKMIP1/SPG38*, *FBXO16/SPG37*, *UBAP1/SPG80*, *SPG19*, *ALDH18A1/SPG9A*, *BDNF/SPG41*, *KIF5A/SPG10*, *CKAP4/SPG36*, *PARAPLEGIN/SPG7*, *RTN2/SPG12* ve *CPT1C/SPG73* genlerindeki mutasyonlar da HSF'nin otozomal dominant formları ile ilişkilidir.

SPG11 genindeki mutasyonlar ise HSF'nin %40'ına neden olan otozomal resesif olarak aktarılmakta ve spataksin proteinini kodlamaktadır (Pérez-Brangulí vd., 2014). Bu gendeki mutasyonlar HSF'nin en yaygın otozomal resesif formudur. İlgili diğer genler ise, *SPG78/ ATP13A2*, *SPG83/HPDL*, *SPG63/ AMPD2*, *SPG47/ AP4B1*, *SPG21/DSTYK*, *GJC2/SPG44*, *SPG74/IBA57*, *SPG81/SELENOI*, *SPG30/KIF1A*, *SPG57/TFG*, *SPG14*, *SPG79/UCHL1*, *SPG56/CYP2U1*, *FARS2/SPG77*, *SPG25*, *AP5Z1/SPG48*, *AP4M1/SPG50*, *ERLIN2/SPG18*, *DDHD2/SPG54*, *VPS37A/SPG53*, *CYP7B1/SPG5A*, *GBA2/SPG46*, *SPG27*, *ALDH18A1/SPG9B*, *ENTPD1/SPG64*, *ERLIN1/SPG62*, *NT5C2/SPG45*, *CAPN1/ SPG76*, *B4GALNT1/ SPG26*, *C12ORF65/SPG55*, *SPART/SPG20*, *SPG24*, *DDHD1/SPG28*, *ZFYVE26/SPG15*, *TECPR2/SPG49*, *AP4E1/SPG5*, *ACP33/SPG21*, *ARL6IP1/SPG61*, *FA2H/SPG35*, *PARAPLEGIN/SPG7*, *PCYT2/SPG 82*, *PNPLA6/SPG39*, *C19ORF12/SPG43*, *MAG/SPG75* 'dir (Finsterer vd., 2012).

HSP adaylarının yaklaşık %1-2'si sporadik genetik formlarda X'e bağlı kalıtım modellerini takip etmektedir. X kromozomunda HSP özelliklerini indüklemek için bugüne kadar *SPG16*, *SPG2*, *SPG34* ve *SPG1* ilgili genlerdir (Finsterer vd., 2012).

En nadir HSP türü olan maternal kalıtmı mitokondriyal HSP'ler, yaklaşık olarak %1-2'sini oluştururlar. Genel olarak *ATP6* genindeki "m.9176 T>C"sine bağlı değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyonu ile ilişkilidir (Finsterer vd., 2012). *MT-CO3* genindeki mutasyonlar, *MT-T1*, *MT-ND4* ve *MT-ATP6* genlerindeki mutasyonların HSP'ye neden olduğu gösterilmiştir (Finsterer vd., 2012).

Spinocerebellar Ataksi (SCA)

Spinocerebellar ataksi (SCA), serebellumdaki dejeneratif değişikliklerin neden olduğu sinirsel bir bozukluktur (Hisatsune vd., 2018). Postural anormalliklere ve ilerleyici motor koordinasyon bozukluğuna yol açan bu rahatsızlık bilişsel eksiklikleri de içerir (Eschbach & Dupuis, 2011). Serebellumun Purkinje hücrelerinde (PC'ler) değişmiş kalsiyum (Ca^{2+})

homeostazı olası bir patolojik SCA tetikleyicisi olarak önerilmiştir. Tip 1 inositol 1,4,5-trifosfat reseptörü (IP3R1) serebellar PC'lerde yüksek oranda ifade edilir ve motor ve duyuşsal koordinasyon için gereklidir. IP3R1, insan *SCA15/16* ve *SCA29* için nedensel bir gendir. Bunu desteklemek için; serebellar PC'lerde yüksek oranda eksprese edilen IP3R1 anormal Ca^{2+} salınımına yol açan veya bundan kaynaklanan sinyal olayları, birkaç SCA tipinin patogenezi ile yakından ilişkili görünmektedir (Hisatsune vd., 2018).

SCA'ların prevalansı 0,8-3,0/100000 olarak tahmin edilmiştir, ancak coğrafi özelliklere göre SCA olgularının dağılımı değişebilmektedir (Muzaimi vd., 2004). SCA2, SCA3 ve SCA6 yaygın görülen tipleridir ve SCA3 dünya çapında en yaygın olanıdır (Sequeiros & Coutinho, 1993).

Bugüne kadar 22 farklı gen (*SCA1*, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 27, 28, 31, 35, 36 ve *dentatorubropallidoluysian atrofi (DRPLA)* ve 10 farklı gen lokusu (*SCA 4*, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 29, 30 ve 32) tanımlanmıştır. Fakat her yıl SCA ile alakalı gen lokusları keşfedilmektedir (Mondal vd., 2013). Bilinen 22 SCA gen mutasyonundan 11'i, karşılık gelen proteinlerdeki tekrar genişlemelerinden kaynaklanır. Diğer tüm SCA'lar ya geleneksel mutasyonlara ya da glutamat sinyali (*SCA5*), kalsiyum sinyali (*SCA 15/16*), kanal fonksiyonları (*SCA13*, *SCA14*, *SCA27*), *tau* regülasyonu (*SCA11*), mitokondriyal aktivite (*SCA28*) ve ribonükleik asit değişimi (*SCA31*) gibi farklı işlevlere sahip genlerde yeniden düzenlemeler neden olur (van Swieten vd., 2003). *SCA (1, 2, 3, 6, 7, 12, ve 17)* kodlama dizisinde sitozin adenin guanin (CAG) tekrarına sahiptir. *SCA (8, 10, 12, 31, 36)* kodlanmayan bölge genişlemesine sahiptir. *SCA (5, 13, 14, 27, 35)* spesifik genlerde geleneksel mutasyonlara sahiptirler. *β-III spectrin*deki mutasyonlar ise SCA-5'a neden olur. SCA1 ve SCA5'te mGlu1 reseptörü düzensizdir (Notartomaso vd., 2013). SCA1 transgenik farelerin PC'lerinde mGlu1 reseptörünün protein ifade seviyesi azalmaktadır (Zu vd., 2004). mGlu1 reseptör tedavisi motor performansında uzun süreli bir iyileşmeye neden olmuştur (Notartomaso vd., 2013). mGlu1 reseptörü ile etkileşime giren bir iskele proteini olan beta-III spektrin mutasyonundan kaynaklanan SCA 5'de; PC'lerin dendritik mGlu1 reseptörü azalır, mGlu1 aracılı Ca^{2+} tepkileri bozulur ve mGlu1'e bağlı LTP yetersizdir. Ayrıca mGlu1 aracılı sinaptik sinyalleşmenin PF-PC sinapsındaki rolü belirsizliğini korumaktadır (Hoxha vd., 2016). SCA'larda zaten büyük olan CAG tekrarları, iletim sırasında daha da genişler. SCA 6 ve SCA 17'deki CAG tekrarları sonraki nesillerde sabittir (Maltecca vd., 2003; Matsuyama vd., 1997). Sonraki nesillerdeki tekrar sayısındaki artışlar başlangıç yaşının daha düşük ve semptomlarının daha şiddetli olmasından sorumludur (Durr & Brice, 2000). Ülkelerin büyük çoğunluğunda; SCA-3 otozomal dominant SCA'a neden olabilir. Genetik olarak SCA 3; *ataksin-3* olarak bilinen *MJD1*

(şimdilerde *ATXN3* olarak bilinen) geninde CAG tekrarının genişlemesiyle ortaya çıkar. Patojen olan bu varyant kromozom 14q32.1'de konumlanmıştır. *ATXN3* ataksin-3'ü kodlar ve nöronal olan ve olmayan dokularda eksprese edilir. Normal tekrar oranı 12 ile 40 arasındadır. Etkilenen hastalarda 55'in üzerinde (bazı çalışmalarda 52) tekrarlar bulunur ve tekrarlama ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunur. SCA-3 'de mutasyona uğramış olan *ataksin 3*; agrezom oluşumunda yer alır ve *Ataxin 3*, bir deubiquitinilasyon enzim aktivitesine sahiptir. HDAC6 ve dynein ile birlikte bulunur ve agrezom oluşumunda vazgeçilmezdir (Eschbach & Dupuis, 2011; Teive vd., 2020). Paternal aktarım sırasında ortalama tekrar sayısı artışı daha fazladır, bunun nedeni muhtemelen spermatogenezin yaşam boyu devam etmesi ve spermelerde gonadal mozaikizm görülmesidir (Cancel vd., 1998; Monckton vd., 1999).

KAYNAKLAR

1. Abhinav, K., Stanton, B., Johnston, C., Hardstaff, J., Orrell, R. W., Howard, R., Clarke, J., Sakel, M., Ampong, M.-A., Shaw, C. E., Leigh, P. N., & Al-Chalabi, A. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: A population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 44-48. <https://doi.org/10.1159/000108917>
2. Aguzzi, A., Baumann, F., & Bremer, J. (2008). The prion's elusive reason for being. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 439-477. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125620>
3. Alexianu, M. E., Ho, B. K., Mohamed, A. H., La Bella, V., Smith, R. G., & Appel, S. H. (1994). The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 36(6), 846-858. <https://doi.org/10.1002/ana.410360608>
4. Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., & Oda, T. (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351(3), 602-611. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.093>
5. Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & Nerve*, 51(2), 157-167. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>
6. Bandiwadekar, A., Jose, J., Khayat Kashani, M., Habtemariam, S., Khayat Kashani, H. R., & Nabavi, S. M. (2021). Emerging Novel Approaches for the Enhanced Delivery of Natural Products for the Management of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01922-7>
7. Beetz, C., Schüle, R., Deconinck, T., Tran-Viet, K.-N., Zhu, H., Kremer, B. P. H., Frints, S. G. M., van Zelst-Stams, W. A. G., Byrne, P., Otto, S., Nygren, A. O. H., Baets, J., Smets, K., Ceulemans, B., Dan, B., Nagan, N., Kassubek, J., Klimpe, S., Klopstock, T., ... Züchner, S. (2008). REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 1078-1086. <https://doi.org/10.1093/brain/awn026>
8. Bernard-Marissal, N., Moumen, A., Sunyach, C., Pellegrino, C., Dudley, K., Henderson, C. E., Raoul, C., & Pettmann, B. (2012). Reduced calreticulin levels link endoplasmic reticulum stress and Fas-triggered cell death in motoneurons vulnerable to ALS. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

- Society for Neuroscience*, 32(14), 4901-4912. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5431-11.2012>
9. Boillée, S., Vande Velde, C., & Cleveland, D. W. (2006). ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*, 52(1), 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.018>
 10. Bonello, F., Hassoun, S.-M., Mouton-Liger, F., Shin, Y. S., Muscat, A., Tesson, C., Lesage, S., Beart, P. M., Brice, A., Krupp, J., Corvol, J.-C., & Corti, O. (2019). LRRK2 impairs PINK1/Parkin-dependent mitophagy via its kinase activity: Pathologic insights into Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 28(10), 1645-1660. Scopus. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz004>
 11. Bordoni, M., Scarian, E., Rey, F., Gagliardi, S., Carelli, S., Pansarasa, O., & Cereda, C. (2020). Biomaterials in Neurodegenerative Disorders: A Promising Therapeutic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), E3243. <https://doi.org/10.3390/ijms21093243>
 12. Borthwick, G. M., Johnson, M. A., Ince, P. G., Shaw, P. J., & Turnbull, D. M. (1999). Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: Implications for the role of mitochondria in neuronal cell death. *Annals of Neurology*, 46(5), 787-790. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199911\)46:5<787::aid-ana17>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199911)46:5<787::aid-ana17>3.0.co;2-8)
 13. Brandner, S., & Jaunmuktane, Z. (2017). Prion disease: Experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*, 133(2), 197-222. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1670-5>
 14. Bujdoso, R., Smith, A., Fleck, O., Spiropoulos, J., Andréoletti, O., & Thackray, A. M. (2022). Prion disease modelled in *Drosophila*. *Cell and Tissue Research*. <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03586-0>
 15. Butchbach, M. E. R. (2016). Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 3, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00007>
 16. Cali, T., Ottolini, D., & Brini, M. (2012). Mitochondrial Ca²⁺ and neurodegeneration. *Cell Calcium*, 52(1), 73-85. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.04.015>
 17. Calvo-Rodriguez, M., & Bacskai, B. J. (2021). Mitochondria and Calcium in Alzheimer's Disease: From Cell Signaling to Neuronal Cell Death. *Trends in Neurosciences*, 44(2), 136-151. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.10.004>
 18. Calvo-Rodriguez, M., Hou, S. S., Snyder, A. C., Kharitonova, E. K., Russ, A. N., Das, S., Fan, Z., Muzikansky, A., Garcia-Alloza, M., Serrano-Pozo, A., Hudry, E., & Bacskai, B. J. (2020). Increased mitochondrial calcium levels

- associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 11(1). Scopus. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16074-2>
19. Cancel, G., Gourfinkel-An, I., Stevanin, G., Didierjean, O., Abbas, N., Hirsch, E., Agid, Y., & Brice, A. (1998). Somatic mosaicism of the CAG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Human Mutation*, 11(1), 23-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:1<23::AID-HUMU4>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:1<23::AID-HUMU4>3.0.CO;2-M)
 20. Carling, P. J., Mortiboys, H., Green, C., Mihaylov, S., Sandor, C., Schwartzentruber, A., Taylor, R., Wei, W., Hastings, C., Wong, S., Lo, C., Evetts, S., Clemmens, H., Wyles, M., Willcox, S., Payne, T., Hughes, R., Ferraiuolo, L., Webber, C., ... Bandmann, O. (2020). Deep phenotyping of peripheral tissue facilitates mechanistic disease stratification in sporadic Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 187. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101772>
 21. Caspersen, C., Wang, N., Yao, J., Sosunov, A., Chen, X., Lustbader, J. W., Xu, H. W., Stern, D., McKhann, G., & Du Yan, S. (2005). Mitochondrial A β : A potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 19(14), 2040-2041. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3735fje>
 22. Chakraborty, J., von Stockum, S., Marchesan, E., Caicci, F., Ferrari, V., Rakovic, A., Klein, C., Antonini, A., Bubacco, L., & Ziviani, E. (2018). USP14 inhibition corrects an in vivo model of impaired mitophagy. *EMBO Molecular Medicine*, 10(11). Scopus. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809014>
 23. Chaudhary, R., Agarwal, V., Rehman, M., Kaushik, A. S., & Mishra, V. (2021). Genetic architecture of motor neuron diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120099. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120099>
 24. Creed, R. B., Menalled, L., Casey, B., Dave, K. D., Janssens, H. B., Veinbergs, I., van der Hart, M., Rassoulpour, A., & Goldberg, M. S. (2019). Basal and Evoked Neurotransmitter Levels in Parkin, DJ-1, PINK1 and LRRK2 Knockout Rat Striatum. *Neuroscience*, 409, 169-179. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.04.033>
 25. Darras, B. T., Markowitz, J. A., Monani, U. R., & De Vivo, D. C. (2015). Chapter 8—Spinal Muscular Atrophies. İçinde B. T. Darras, H. R. Jones, M. M. Ryan, & D. C. De Vivo (Ed.), *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition)* (ss. 117-145). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417044-5.00008-1>
 26. de Souza, P. V. S., de Rezende Pinto, W. B. V., de Rezende Batistella, G. N., Bortholin, T., & Oliveira, A. S. B. (2017). Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *Cerebellum (London, England)*, 16(2), 525-551. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0803-z>

27. Du, H., Guo, L., Fang, F., Chen, D., A Sosunov, A., M McKhann, G., Yan, Y., Wang, C., Zhang, H., Molkentin, J. D., Gunn-Moore, F. J., Vonsattel, J. P., Arancio, O., Chen, J. X., & Yan, S. D. (2008). Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 14(10), 1097-1105. Scopus. <https://doi.org/10.1038/nm.1868>
28. Durcan, T. M., Tang, M. Y., Pérusse, J. R., Dashti, E. A., Aguilera, M. A., McLelland, G.-L., Gros, P., Shaler, T. A., Faubert, D., Coulombe, B., & Fon, E. A. (2014). USP8 regulates mitophagy by removing K6-linked ubiquitin conjugates from parkin. *EMBO Journal*, 33(21), 2473-2491. Scopus. <https://doi.org/10.15252/embj.201489729>
29. Durr, A., & Brice, A. (2000). Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 407-413. <https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00007>
30. Eschbach, J., & Dupuis, L. (2011). Cytoplasmic dynein in neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(3), 348-363. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.004>
31. Fink, J. K. (t.y.). *Hereditary spastic paraplegia*. 12.
32. Finsterer, J., Löscher, W., Quasthoff, S., Wanschitz, J., Auer-Grumbach, M., & Stevanin, G. (2012). Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *Journal of the Neurological Sciences*, 318(1-2), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.025>
33. Finsterer, J., & Soraru, G. (2016). Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *Journal of Molecular Neuroscience*, 58(3), 321-329. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0663-x>
34. Forsberg, K., Andersen, P. M., Marklund, S. L., & Brännström, T. (2011). Glial nuclear aggregates of superoxide dismutase-1 are regularly present in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 121(5), 623-634. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0805-3>
35. Gladkova, C., Maslen, S. L., Skehel, J. M., & Komander, D. (2018). Mechanism of parkin activation by PINK1. *Nature*, 559(7714), 410-414. Scopus. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0224-x>
36. Goetz, C. G. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle & Nerve*, 23(3), 336-343. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(200003\)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-1)
37. Greotti, E., Capitanio, P., Wong, A., Pozzan, T., Pizzo, P., & Pendin, D. (2019). Familial Alzheimer's disease-linked presenilin mutants and intracellular Ca²⁺ handling: A single-organelle, FRET-based analysis. *Cell Calcium*, 79, 44-56. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.02.005>

38. Guidetti, D., Sabadini, R., Ferlini, A., & Torrente, I. (2001). Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *European Journal of Epidemiology*, 17(6), 587-591. <https://doi.org/10.1023/a:1014580219761>
39. Gusella, J. F., MacDonald, M. E., & Lee, J.-M. (2014). Genetic modifiers of Huntington's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(11), 1359-1365. <https://doi.org/10.1002/mds.26001>
40. Harper, J. W., Ordureau, A., & Heo, J.-M. (2018). Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(2), 93-108. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.129>
41. Herman, A. M., Khandelwal, P. J., Stanczyk, B. B., Rebeck, G. W., & Moussa, C. E.-H. (2011). β -amyloid triggers ALS-associated TDP-43 pathology in AD models. *Brain Research*, 1386, 191-199. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.052>
42. Hisatsune, C., Hamada, K., & Mikoshiba, K. (2018). Ca^{2+} signaling and spinocerebellar ataxia. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*, 1865(11 Pt B), 1733-1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.009>
43. Hou, X., Fiesel, F. C., Truban, D., Castanedes Casey, M., Lin, W.-L., Soto, A. I., Tacik, P., Rousseau, L. G., Diehl, N. N., Heckman, M. G., Lorenzo-Betancor, O., Ferrer, I., Arbelo, J. M., Steele, J. C., Farrer, M. J., Cornejo-Olivas, M., Torres, L., Mata, I. F., Graff-Radford, N. R., ... Springer, W. (2018). Age- and disease-dependent increase of the mitophagy marker phospho-ubiquitin in normal aging and Lewy body disease. *Autophagy*, 14(8), 1404-1418. Scopus. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1461294>
44. Hoxha, E., Tempia, F., Lippiello, P., & Miniaci, M. C. (2016). Modulation, Plasticity and Pathophysiology of the Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapse. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 8, 35. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00035>
45. Hyeon, J. W., Kim, A. H., & Yano, H. (2021). Epigenetic regulation in Huntington's disease. *Neurochemistry International*, 148, 105074. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105074>
46. Iftikhar, M., Frey, J., Shohan, M. J., Malek, S., & Mousa, S. A. (2021). Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacology & Therapeutics*, 220, 107719. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107719>
47. Jaiswal, M. K. (2014). Selective vulnerability of motoneuron and perturbed mitochondrial calcium homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis:

- Implications for motoneurons specific calcium dysregulation. *Molecular and Cellular Therapies*, 2, 26. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-26>
48. Khachaturian, Z. S. (1989). The role of calcium regulation in brain aging: Reexamination of a hypothesis. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1(1), 17-34. <https://doi.org/10.1007/BF03323872>
 49. Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392(6676), 605-608. Scopus. <https://doi.org/10.1038/33416>
 50. Koh, K., Ishiura, H., Tsuji, S., & Takiyama, Y. (2018). JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sciences*, 8(8), E153. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080153>
 51. Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., Krosschell, K., Arnold, W. D., Rutkove, S. B., Swoboda, K. J., Reyna, S. P., Sakonju, A., Darras, B. T., Shell, R., Kuntz, N., Castro, D., Parsons, J., Connolly, A. M., Chiriboga, C. A., McDonald, C., Burnette, W. B., Werner, K., ... NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. (2017). Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*, 82(6), 883-891. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
 52. La Spada, A. R., Paulson, H. L., & Fischbeck, K. H. (1994). Trinucleotide repeat expansion in neurological disease. *Annals of Neurology*, 36(6), 814-822. <https://doi.org/10.1002/ana.410360604>
 53. Lee, S., & Orsini, C. (2017). Did the Great Recession affect sex ratios at birth for groups with a son preference? *Economics Letters*, 154, 48-50. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.econlet.2017.02.014>
 54. Leigh, P. N., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., Ampong, M.-A., Goldstein, L. H., Johnson, J., Lyall, R., Moxham, J., Mustafa, N., Rio, A., Shaw, C., Willey, E., & King's MND Care and Research Team. (2003). The management of motor neurone disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74 Suppl 4, iv32-iv47. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.suppl_4.iv32
 55. Li, M., Miwa, S., Kobayashi, Y., Merry, D. E., Yamamoto, M., Tanaka, F., Doyu, M., Hashizum, Y., Fischbeck, K. H., & Sobue, G. (1998). Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Annals of Neurology*, 44(2), 249-254. <https://doi.org/10.1002/ana.410440216>
 56. Liu, J., Lillo, C., Jonsson, P. A., Vande Velde, C., Ward, C. M., Miller, T. M., Subramaniam, J. R., Rothstein, J. D., Marklund, S., Andersen, P. M., Brännström, T., Gredal, O., Wong, P. C., Williams, D. S., & Cleveland, D. W. (2004). Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective

- recruitment to spinal mitochondria. *Neuron*, 43(1), 5-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.016>
57. Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio', A., Couratier, P., Mitchell, J. D., Swinger, R. J., Beghi, E., & EURALS. (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: New evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(1), 6-11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104828>
 58. Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J. H., Olney, R. K., & Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 60(7), 1094-1097. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d>
 59. Mahajani, S., Bähr, M., & Kügler, S. (2021). Patterning inconsistencies restrict the true potential of dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *Neural Regeneration Research*, 16(4), 692-693. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.295316>
 60. Malpartida, A. B., Williamson, M., Narendra, D. P., Wade-Martins, R., & Ryan, B. J. (2021). Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends in Biochemical Sciences*, 46(4), 329-343. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.11.007>
 61. Maltecca, F., Filla, A., Castaldo, I., Coppola, G., Fragassi, N. A., Carella, M., Bruni, A., Cocozza, S., Casari, G., Servadio, A., & De Michele, G. (2003). Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. *Neurology*, 61(10), 1441-1443. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094123.09098.a0>
 62. Martignoni, M., Riano, E., & Rugarli, E. I. (2008). The Role of ZFYVE27/Protrudin in Hereditary Spastic Paraplegia. *The American Journal of Human Genetics*, 83(1), 127-128. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.05.014>
 63. Matheoud, D., Cannon, T., Voisin, A., Penttinen, A.-M., Ramet, L., Fahmy, A. M., Ducrot, C., Laplante, A., Bourque, M.-J., Zhu, L., Cayrol, R., Le Campion, A., McBride, H. M., Gruenheid, S., Trudeau, L.-E., & Desjardins, M. (2019). Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in Pink1 $-/-$ mice. *Nature*, 571(7766), 565-569. Scopus. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1405-y>
 64. Matsuyama, Z., Kawakami, H., Maruyama, H., Izumi, Y., Komure, O., Udaka, F., Kameyama, M., Nishio, T., Kuroda, Y., Nishimura, M., & Nakamura, S. (1997). Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Human Molecular Genetics*, 6(8), 1283-1287. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.8.1283>

65. Mattson, M. P. (2000). Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 1(2), 120-129. <https://doi.org/10.1038/35040009>
66. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: A clinical review. *European Journal of Neurology*, 25(1), 24-34. <https://doi.org/10.1111/ene.13413>
67. Meyyazhagan, A., & Orlacchio, A. (2022). Hereditary Spastic Paraplegia: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1697. <https://doi.org/10.3390/ijms23031697>
68. Monckton, D. G., Cayuela, M. L., Gould, F. K., Brock, G. J., Silva, R., & Ashizawa, T. (1999). Very large (CAG)(n) DNA repeat expansions in the sperm of two spinocerebellar ataxia type 7 males. *Human Molecular Genetics*, 8(13), 2473-2478. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.13.2473>
69. Mondal, B., Paul, P., Paul, M., & Kumar, H. (2013). An update on Spinocerebellar ataxias. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(3), 295-303. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.116896>
70. Mouillet-Richard, S., Ghazi, A., & Laurent-Puig, P. (2021). The Cellular Prion Protein and the Hallmarks of Cancer. *Cancers*, 13(19), 5032. <https://doi.org/10.3390/cancers13195032>
71. Muzaimi, M. B., Thomas, J., Palmer-Smith, S., Rosser, L., Harper, P. S., Wiles, C. M., Ravine, D., & Robertson, N. P. (2004). Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(8), 1129-1134. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014662>
72. Namekawa, M., Ribai, P., Nelson, I., Forlani, S., Fellmann, F., Goizet, C., Depienne, C., Stevanin, G., Ruberg, M., Dürr, A., & Brice, A. (2006). SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology*, 66(1), 112-114. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191390.20564.8e>
73. Nelson, O., Tu, H., Lei, T., Bentahir, M., De Strooper, B., & Bezprozvanny, I. (2007). Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca²⁺ leak function of presenilin 1. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1230-1239. Scopus. <https://doi.org/10.1172/JCI30447>
74. Notartomaso, S., Zappulla, C., Biagioni, F., Cannella, M., Bucci, D., Mascio, G., Scarselli, P., Fazio, F., Weisz, F., Lionetto, L., Simmaco, M., Gradini, R., Battaglia, G., Signore, M., Puliti, A., & Nicoletti, F. (2013). Pharmacological enhancement of mGlu1 metabotropic glutamate receptors causes a prolonged symptomatic benefit in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Molecular Brain*, 6, 48. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-48>

75. Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Regulation of cell death: The calcium-apoptosis link. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 552-565. Scopus. <https://doi.org/10.1038/nrml1150>
76. Pérez, M. J., Ponce, D. P., Osorio-Fuentealba, C., Behrens, M. I., & Quintanilla, R. A. (2017). Mitochondrial bioenergetics is altered in fibroblasts from patients with sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 11(OCT). Scopus. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00553>
77. Pérez-Brangulí, F., Mishra, H. K., Prots, I., Havlicek, S., Kohl, Z., Saul, D., Rummel, C., Dorca-Arevalo, J., Regensburger, M., Graef, D., Sock, E., Blasi, J., Groemer, T. W., Schlötzer-Schrehardt, U., Winkler, J., & Winner, B. (2014). Dysfunction of spatacsin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Human Molecular Genetics*, 23(18), 4859-4874. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu200>
78. Polo, J. M., Calleja, J., Combarros, O., & Berciano, J. (1991). Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain: A Journal of Neurology*, 114 (Pt 2), 855-866. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.855>
79. Reed, E. R., Latourelle, J. C., Bockholt, J. H., Bregu, J., Smock, J., Paulsen, J. S., Myers, R. H., & PREDICT-HD CSF ancillary study investigators. (2018). MicroRNAs in CSF as prodromal biomarkers for Huntington disease in the PREDICT-HD study. *Neurology*, 90(4), e264-e272. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004844>
80. Reed, J. A., Wilkinson, P. A., Patel, H., Simpson, M. A., Chatonnet, A., Robay, D., Patton, M. A., Crosby, A. H., & Warner, T. T. (2005). A novel NIPA1 mutation associated with a pure form of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics*, 6(2), 79-84. <https://doi.org/10.1007/s10048-004-0209-9>
81. Rocha, E. M., De Miranda, B. R., Castro, S., Drolet, R., Hatcher, N. G., Yao, L., Smith, S. M., Keeney, M. T., Di Maio, R., Kofler, J., Hastings, T. G., & Greenamyre, J. T. (2020). LRRK2 inhibition prevents endolysosomal deficits seen in human Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 134. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104626>
82. Rusilowicz-Jones, E. V., Jardine, J., Kallinos, A., Pinto-Fernandez, A., Guenther, F., Giurrandino, M., Barone, F. G., McCarron, K., Burke, C. J., Murad, A., Martinez, A., Marcassa, E., Gersch, M., Buckmelter, A. J., Kayser-Bricker, K. J., Lamoliatte, F., Gajbhiye, A., Davis, S., Scott, H. C., ... Clague, M. J. (2020). USP30 sets a trigger threshold for PINK1-PARKIN amplification of mitochondrial ubiquitylation. *Life Science Alliance*, 3(8). Scopus. <https://doi.org/10.26508/LSA.202000768>

83. Salinas, S., Proukakis, C., Crosby, A., & Warner, T. T. (2008). Hereditary spastic paraplegia: Clinical features and pathogenetic mechanisms. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1127-1138. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70258-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70258-8)
84. Sanyal, A., DeAndrade, M. P., Novis, H. S., Lin, S., Chang, J., Lengacher, N., Tomlinson, J. J., Tansey, M. G., & LaVoie, M. J. (2020). Lysosome and Inflammatory Defects in GBA1-Mutant Astrocytes Are Normalized by LRRK2 Inhibition. *Movement Disorders*, 35(5), 760-773. Scopus. <https://doi.org/10.1002/mds.27994>
85. Sanz-Blasco, S., Valero, R. A., Rodríguez-Crespo, I., Villalobos, C., & Núñez, L. (2008). Mitochondrial Ca²⁺ overload underlies A β oligomers neurotoxicity providing an unexpected mechanism of neuroprotection by NSAIDs. *PLoS ONE*, 3(7). Scopus. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002718>
86. Schöndorf, D. C., Ivanyuk, D., Baden, P., Sanchez-Martinez, A., De Cicco, S., Yu, C., Giunta, I., Schwarz, L. K., Di Napoli, G., Panagiotakopoulou, V., Nestel, S., Keatinge, M., Pruszek, J., Bandmann, O., Heimrich, B., Gasser, T., Whitworth, A. J., & Deleidi, M. (2018). The NAD⁺ Precursor Nicotinamide Riboside Rescues Mitochondrial Defects and Neuronal Loss in iPSC and Fly Models of Parkinson's Disease. *Cell Reports*, 23(10), 2976-2988. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.009>
87. Sequeiros, J., & Coutinho, P. (1993). Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Advances in Neurology*, 61, 139-153.
88. Shannon, K. M. (2020). Recent Advances in the Treatment of Huntington's Disease: Targeting DNA and RNA. *CNS Drugs*, 34(3), 219-228. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00695-3>
89. Shin, J. H., & Lee, J. K. (2013). Multiple Routes of Motor Neuron Degeneration in ALS. İçinde *Current Advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/56625>
90. Sliter, D. A., Martinez, J., Hao, L., Chen, X., Sun, N., Fischer, T. D., Burman, J. L., Li, Y., Zhang, Z., Narendra, D. P., Cai, H., Borsche, M., Klein, C., & Youle, R. J. (2018). Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 561(7722), 258-262. Scopus. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0448-9>
91. Tabrizi, S. J., Flower, M. D., Ross, C. A., & Wild, E. J. (2020). Huntington disease: New insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nature Reviews. Neurology*, 16(10), 529-546. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0389-4>
92. Teive, H. A. G., Camargo, C. H. F., & Munhoz, R. P. (2020). Reply to Comment on: "The Geographic Diversity of Spinocerebellar Ataxias (SCAs) in the Americas: A Systematic Review". *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(2), 239. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12877>

93. Teyra, J., Singer, A. U., Schmitges, F. W., Jaynes, P., Kit Leng Lui, S., Polyak, M. J., Fodil, N., Krieger, J. R., Tong, J., Schwerdtfeger, C., Brasher, B. B., Ceccarelli, D. F. J., Moffat, J., Sicheri, F., Moran, M. F., Gros, P., Eichhorn, P. J. A., Lenter, M., Boehmelt, G., & Sidhu, S. S. (2019). Structural and Functional Characterization of Ubiquitin Variant Inhibitors of USP15. *Structure*, 27(4), 590-605.e5. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.str.2019.01.002>
94. Valdmánis, P. N., Meijer, I. A., Reynolds, A., Lei, A., MacLeod, P., Schlesinger, D., Zatz, M., Reid, E., Dion, P. A., Drapeau, P., & Rouleau, G. A. (2007). Mutations in the KIAA0196 gene at the SPG8 locus cause hereditary spastic paraplegia. *American Journal of Human Genetics*, 80(1), 152-161. <https://doi.org/10.1086/510782>
95. Van Den Bosch, L., Schwaller, B., Vleminckx, V., Meijers, B., Stork, S., Ruehlicke, T., Van Houtte, E., Klaassen, H., Celio, M. R., Missiaen, L., Robberecht, W., & Berchtold, M. W. (2002). Protective effect of parvalbumin on excitotoxic motor neuron death. *Experimental Neurology*, 174(2), 150-161. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7858>
96. Vande Velde, C., Miller, T. M., Cashman, N. R., & Cleveland, D. W. (2008). Selective association of misfolded ALS-linked mutant SOD1 with the cytoplasmic face of mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10), 4022-4027. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712209105>
97. van Swieten, J. C., Brusse, E., de Graaf, B. M., Krieger, E., van de Graaf, R., de Koning, I., Maat-Kievit, A., Leegwater, P., Dooijes, D., Oostra, B. A., & Heutink, P. (2003). A Mutation in the Fibroblast Growth Factor 14 Gene Is Associated with Autosomal Dominant Cerebral Ataxia. *American Journal of Human Genetics*, 72(1), 191-199.
98. Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—A literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
99. Wauer, T., Simicek, M., Schubert, A., & Komander, D. (2015). Mechanism of phospho-ubiquitin-induced PARKIN activation. *Nature*, 524(7565), 370-374. Scopus. <https://doi.org/10.1038/nature14879>
100. Wauters, F., Cornelissen, T., Imberechts, D., Martin, S., Koentjoro, B., Sue, C., Vangheluwe, P., & Vandenberghe, W. (2020). LRRK2 mutations impair depolarization-induced mitophagy through inhibition of mitochondrial accumulation of RAB10. *Autophagy*, 16(2), 203-222. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1603548>

101. Weydt, P., Sagnelli, A., Rosenbohm, A., Fratta, P., Pradat, P.-F., Ludolph, A. C., & Pareyson, D. (2016). Clinical Trials in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy—Past, Present, and Future. *Journal of Molecular Neuroscience*, 58(3), 379-387. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0682-7>
102. Yaribeygi, H., Panahi, Y., Javadi, B., & Sahebkar, A. (2018). The Underlying Role of Oxidative Stress in Neurodegeneration: A Mechanistic Review. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 17(3), 207-215. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180425122557>
103. Zatti, G., Burgo, A., Giacomello, M., Barbiero, L., Ghidoni, R., Sinigaglia, G., Florean, C., Bagnoli, S., Binetti, G., Sorbi, S., Pizzo, P., & Fasolato, C. (2006). Presenilin mutations linked to familial Alzheimer's disease reduce endoplasmic reticulum and Golgi apparatus calcium levels. *Cell Calcium*, 39(6), 539-550. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.03.002>
104. Zu, T., Duvick, L. A., Kaytor, M. D., Berlinger, M. S., Zoghbi, H. Y., Clark, H. B., & Orr, H. T. (2004). Recovery from polyglutamine-induced neurodegeneration in conditional SCA1 transgenic mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(40), 8853-8861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2978-04.2004>

Bölüm 8

Kistik Akciğer Hastalıklarında Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Furkan Kaya¹

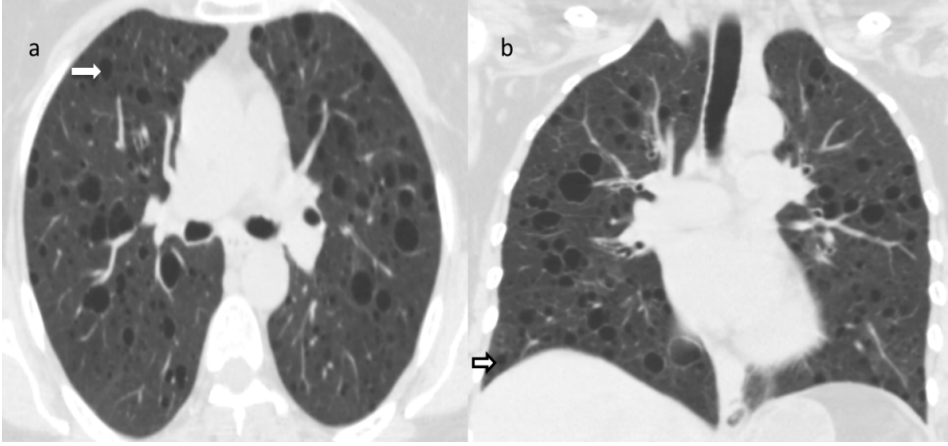
¹ Dr. Öğretim Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji AD.
Orcid:0000-0001-8619-7593

Giriş

Akciğer kistleri, normal akciğer parankimiyle çevrili, iyi sınırlı ve ince duvarlı yuvarlak parankimal düşük dansiteli alanlar olarak görülür (1). Akciğer kistleri ile ortaya çıkan hastalıklar veya durumlar geniş bir spektruma sahiptir. Kistik akciğer hastalıkları ayırıcı tanıda karmaşıklığa neden olabilecek heterojen bir patoloji grubudur. Kistik akciğer hastalıklarının radyolojik değerlendirilmesi için tanı sürecinin ilk adımında gerçek akciğer kistlerini diğer hava dolu akciğer lezyonlarından ayırt etmek önemlidir. Akciğerin radyolojik özellikleri boyut, duvar kalınlığı, sayı, yer ve dağılım dahil olmak üzere kistler ve ilişkili radyolojik bulgular, spesifik kistik akciğer hastalıklarının teşhisi için en yararlı tanısal ipuçlarını sağlar. Ayırıcı tanıda en yaygın görülenleri lenfanjiioleiomiyomatozis (LAM), langerhans hücreli histiositoz (LHH) ve lenfositik interstisyel pnömoni olup diğer nadir kistik hastalıklar ise Birt-Hogg-Dube sendromu, deskuamatif interstisyel pnömoni, amiliodoz ve Nörofibromatozis Tip 1 Akciğer tutulumudur. Kesin bir tanı klinik korelasyon ve bazen biyopsi gerektirebilir. Ancak doğru tanıyı koymak için multidisipliner bir yaklaşım gerekli olsa da ayırıcı tanıyı daraltmada radyolojik yaklaşım önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile, akciğer kisti dışındaki bronşektazi, kavite, amfizem ve bal betegi ayrımı daha iyi yapılabilmektedir. Bunun yanında BT kistlerin dağılımı ve yerleşimi, buzlu cam opasiteleri gibi diğer akciğer ek bulguları ve klinik bulgular birlikte desteklendiğinde ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır(2,3).

Lenfanjiioleiomiyomatozis (LAM)

Lenfanjiioleiomiyomatozis (LAM), ağırlıklı olarak doğurganlık çağındaki kadınların akciğer parankimini etkileyen nadir bir kistik akciğer hastalığıdır (Şekil 1). LAM hava yolu, lenfatikler ve damarlarda anormal düz kas profilerasyonu ile oluşan hastalıktır (4-6).



Şekil 1: a, 50 yaş kadın hasta tüm akciğerde dağınık yerleşimli ince duvarlı kistler izleniyor(ok). b, Koronal kesitte kistlerin kosta frenik sinüsleride tuttuğu izleniyor (ok)

LAM sporadik olarak ortaya çıkabilir, ancak tüberosklerozlu hastalarda daha sık görülür. Tüberoskleroz birden fazla organda hamartom oluşumu ile karakterize otozomal dominant bir nörokutanöz sendromdur. Radyolojik olarak akciğer kistleri LAM hastalarının tamamında görülmüştür (5-8).

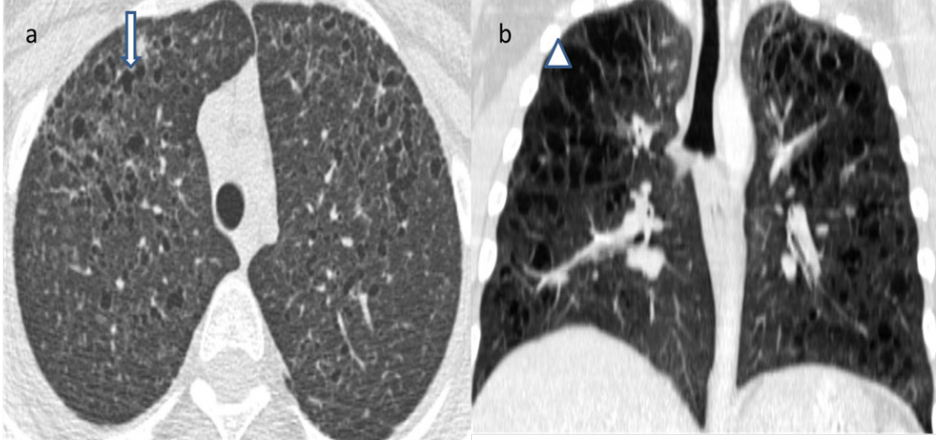
Kistler tipik olarak çok sayıda, ince duvarlı, iyi sınırlı ve tüm akciğerler boyunca yaygın ve simetrik olarak dağılmıştır. LHH tersine kosta frenik sinüsler genellikle tutulur. Kistler tipik olarak yuvarlak veya ovaldir. Kistler genellikle 2-10 mm çapındadır. Bazen 3 cm'ye kadar büyüyebilir(5,6,8).

LAM'da ve renal anjiomyolipom (AML) ile birlikteliği olan tüberosklerozlu olgularda klinik prezentasyonu pnömotoraks, hamilelik sırasında pnömotoraks, progresif dispne, hemoptizi hemorajik renal anjiomyolipom nedeniyle akut karın ağrısı ve plevral efüzyon-şilotoraks şeklinde olabilir (9). Amerikan Toraks Derneği/Japon Solunum Derneği kılavuzları, tipik akciğer BT'sine dayanan ve tüberoskleroz kompleksi, renal anjiomyolipom, kistik lenfeanjyoma, şilotoraks veya şiloperitoniumun herhangi birinin eşlik ettiği bulgu LAM tanısını desteklediğini bildirmiştir (9).

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH)

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) nadir görülen tipik olarak genç yetişkinleri etkileyen sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığıdır (6,8). PLHH peribronşiyolar infiltrasyon ve enflamatuar hücreler ile interstisyel nodüllere yol açan granülom oluşumu ile karakterizedir. Bu nodüller daha sonra kavitasyon yaparak ince duvarlı şekilsiz kistlerin oluşumuna neden olur. Patolojik

olarak tipik zamansal heterojenite mevcuttur. PLHH'da histiyositoz hücrelerinin erken interstisyel infiltrasyonunun değişken sayıda lenfosit ve eozinofil içeren nodüller takip eder. Hastalık ilerledikçe kalın duvarlı kistler gelişir ve kaviter nodüller ile kistler birlikte bulunabilir (8-10). Radyolojik olarak, kistler daha sonra gelişme eğilimi gösterirken erken evrelerde nodüller baskın özelliktedir. Erken evrelerde, üst-orta akciğer baskınlığı olan küçük (1-10 mm) düzensiz şekilli nodüller bilateral simetrik bir patern içinde ortaya çıkar. Ancak erken evrede kostofrenik sinüsler ve akciğer bazalleri genellikle korunur. Plevral efüzyon nadirdir. Hastalık ilerledikçe, nodüllerle birlikte ince duvarlı yuvarlak veya tuhaf şekilli kistler oluşur. Genç hastalarda normal parankimin çoğunluğu kendini kistlerle gösterebilir. Bu durum ince duvarlı kistler ile sentriasiner amfizemin ayırt edilmesini zorlaştırabilir (6,8,10) (Şekil 2). Kistler genellikle < 10 mm çapındadır ancak 20 mm kadar büyük olabilir. Farklı kist görünimleri bir arada olabilir. Sonuç olarak genç yaşda sigara içen, üst akciğerde nodüllerle ilişkili tuhaf şekilli kistler görüntülemeye önemli bulgudur.



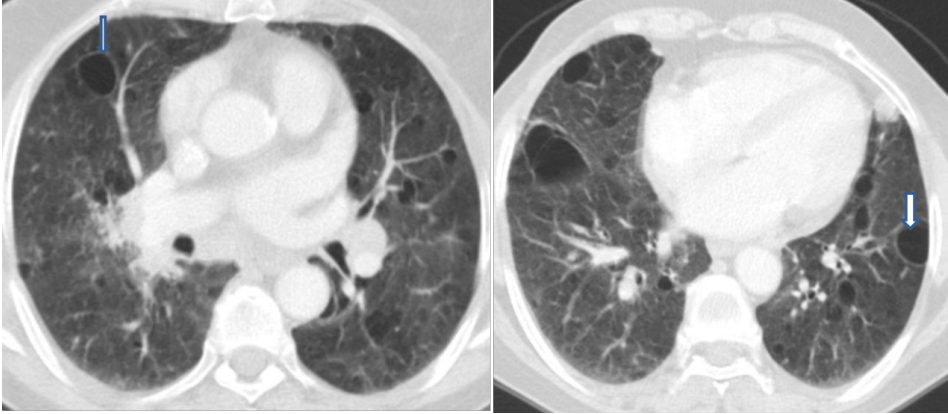
Şekil 2 : a. Akciğer apeplerde dağınık yerşimli nodüller arasında tuhaf şekilli kistler izleniyor. b. Takipli LHH hastasında koronal kesitlerde nispeten kostofrenik sinüsleri koruyan, üst zonlarda daha belirgin birleşme eğiliminde kistler(ok başı)

Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)

Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) nadir görülen benign poliklonal lenfoproliferatif bir hastalıktır (6, 11). İdiyopatik LİP, nadir görülen bir idiyopatik interstisyel pnömoni olarak sınıflandırılır (12).

Çoğu LİP vakası, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi , sistemik lupus eritematozus ve HIV enfeksiyonu, gibi bağ dokusu hastalıkları dahil olmak üzere

birçok çeşitli altta yatan hastalıklarla ilişkilidir (6, 12). Patolojik olarak küçük poliklonal lenfositlerin ve plazma hücrelerinin diffüz interstisyel infiltrasyonu görülür. Kistler, vasküler obstrüksiyon, postobstrüktif alveolar dilatasyon veya bronşiyollerin lenfoid doku tarafından bası sonucu çek valf mekanizmasına yol açan iskemi sonucu oluşur (6,8). Radyolojik olarak buzlu cam opasitesi, sınırları belirsiz sentrilobüler nodüller, interlobüler septal kalınlaşma, bronkovasküler demetlerde kalınlaşma ve alt akciğerlerde dağınık kistler kombinasyonu görülür (Şekil 13). Akciğer kistleri hastaların %68 kadarında mevcuttur; genellikle daha az sayıda dırlar ancak sıklıkla subplevral ve peribronkovasküler olmalarına rağmen her iki akciğerde yaygın olarak dağılırlar (6.13). LİP’de kistler genellikle < 3 cm çapında ve şekil olarak değişkendir. Kistler hastalığın tek belirtisi olabilir. Çoğu durumda, BT’ de kistlerle birlikte buzlu cam opasitesileri görülür.. Lenfadenopati mevcut olabilir. Plevral efüzyon ve parankimde konsolidasyon nadirdir (11). Akciğer kistleri ve immünolojik anormallikleri olan hastalarda LİP tanısı düşünülmelidir. Sjögren sendromlu bir hastada birkaç dağınık kist birlikteliğinde buzlu cam alanları bulunması LİP’i işaret etme olasılığı yüksektir (14,15) (Şekil 3)



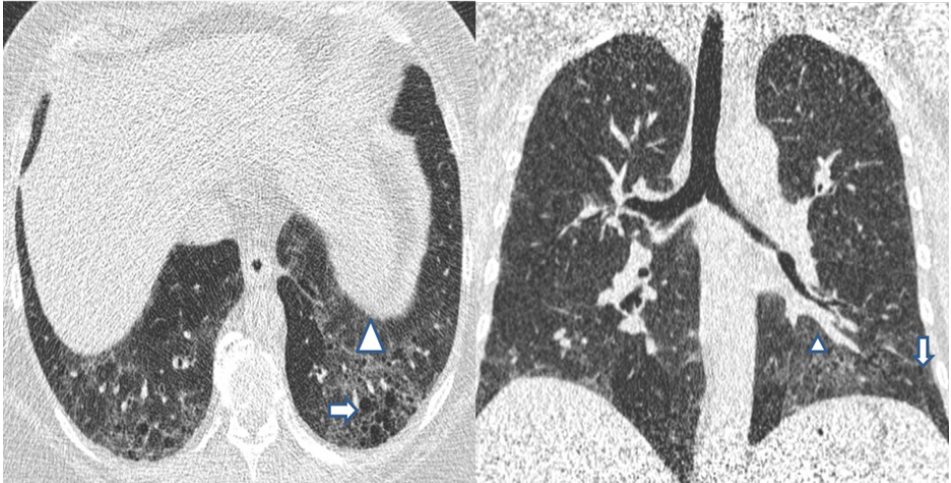
Şekil 3: Sjögren sendromlu 50 yaş kadın hastada orta- alt zonda dağınık yerleşimli kistler izleniyor (ok).

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), akciğerin distal hava boşluğunun çoğunda çok sayıda pigmentli makrofaj birikimi ile karakterizedir. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin uluslararası multidisipliner sınıflamasına göre DİP, sigaraya bağlı interstisyel akciğer hastalığı olarak sınıflandırılır. DİP hastalarının %90’a kadarında sigara içme öyküsü vardır, ancak belirli solunan toksinlere, ilaçlara, viral hastalıklara ve otoimmün hastalıklara mesleki maruziyet gibi sigaranın yanı sıra

diğer durumlar da DİP'e neden olabilir (12,16). Radyolojik olarak, DİP, genellikle bazal ve periferik akciğerleri tercih ile yamalı buzlu cam opasiteleri ile kendini gösterir. Retiküler dansitelerde olabilir. Küçük (genellikle < 2 cm), iyi sınırlı, ince duvarlı kistler görülür. Bal peteğinde olabilir ancak yaygın değildir (17-19).

DİP'deki kistler çok ince duvarlı ve ayrıktır. Ancak bazen kümelenebilirler ve çevresinde buzlu cam opasitesiteleri vardır (Şekil 4). DİP'deki kistlerin dilate bronşiyolları ve alveolar kanalları temsil ettiğine inanılır ve DİP'nin sonraki evrelerinde kistlerin erken sentrilobüler amfizemi veya bal peteği görünümünü de temsil edebileceğine inanılır. Buzlu cam opasitesi içinde küçük kistlerin varlığı, DİP'in önemli bir özelliğidir. Bu özellik DİP hastalarının yaklaşık üçte birinde bildirilmektedir (8,16).



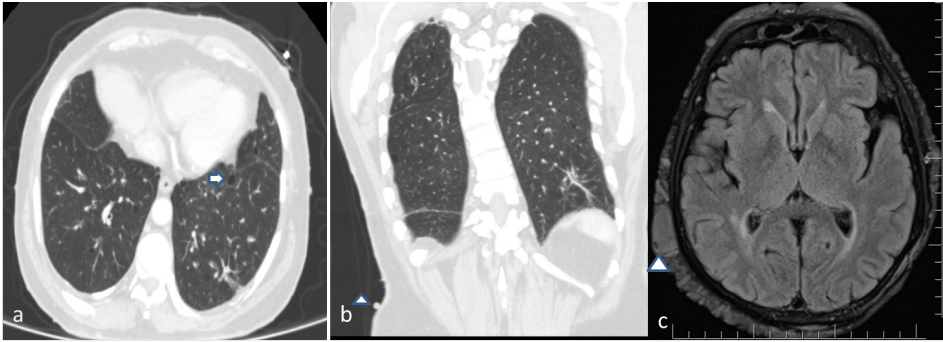
Şekil 4: Sigara içicisi 50 yaş erkek hastada aksiyel ve koranal BT kesitlerinde bazallerde ayrıncı ince duvarlı kistler izleniyor(ok). Kistler etrafında buzlu cam alanları izleniyor(ok başı)

Amiloidoz

Amiloidoz, anormal çözünmeyen proteinlerin hücre dışı birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Amiloidoz hava yollarını ve akciğer parankimini tutabilir. Akciğer amiloidozu kistik akciğer hastalığı ile ortaya çıkabilir. Ancak amiloid ile ilişkili kistik akciğer hastalığı nadirdir. Amiloid ilişkili kistik akciğer hastalığı, Sjögren sendromu ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ile ortaya çıkabilir(20,21). Çevredeki iltihaplanma ve amiloid protein birikintileri hava yollarının daralmasına yol açabilir. Amiloid birikimi ile kapiller bozulmaya neden olan iskemik bir süreç alveolar duvar yıkımına ve kist oluşumuna neden olabilir (8,17).

Nörofibromatozis Tip 1 Akciğer kistik tutulumu

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) cildi, sinir sistemini, gözleri ve kemikleri etkileyen genetik bir hastalıktır. Torasik belirtiler en yaygın olarak göğüs duvarındaki kutanöz ve subkutan nörofibromlar ve kifoskolyozdur (22). Hastaların %10-20 kadarında akciğer tutulumunun olduğunun farkında değildir (23). Pulmoner belirtiler arasında apikal akciğer bülleri ve kistleri, ince duvarlı büller, interstisyel parankimal lezyonlar ve iki taraflı akciğerlerin simetrik ve bazal tutulumu olan NF ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı bulunur (Şekil 5). Kaburgalar, göğüs duvarı, akciğerler ve mediasteninin intratorasik nörojenik tümörleri, meningoselleri ve pleksiform nörofibromları da tanımlanmıştır. Literatürde NF1'in ilk prezentasyonu olarak spontan pnömotoraks bildiren olgular vardır(24).



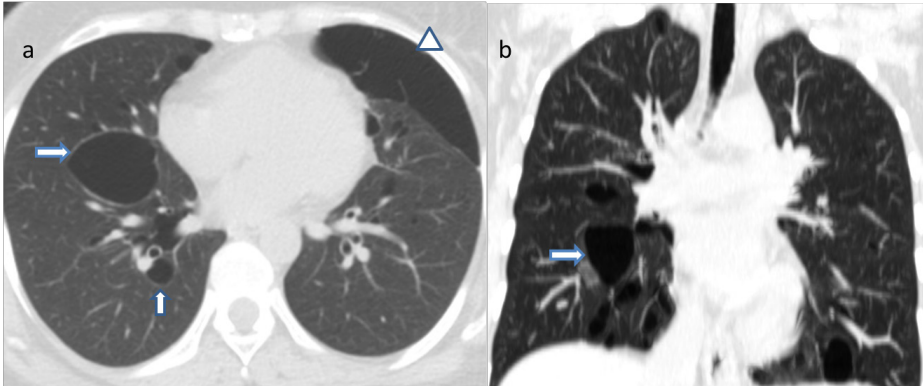
Şekil 5: a. NF 1 tanılı 60 yaşında erkek hasta aksiyel toraks bt kesitlerde milimetrik dağınık kistler izleniyor(ok). b. Koronal toraks bt tekikinde rotoskolyoz ve cilt dokusunda nörofibromlar izleniyor(ok başı). c.Beyin MRG tetkikinde aksiyel flair kesitler cilt dokusunda çok sayıda nörofibrom izleniyor(ok başı)

Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD)

Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD) klinik olarak fibrofollikülomlar, akciğer kistler ve renal neoplazmlarla karakterize, yaygın olmayan, otozomal dominant, multiorgan sistemik bir hastalıktır (25-28). BT'de, BHD'li yetişkin hastaların %80'inden fazlasında çoklu akciğer kistleri olur. Genellikle çoklu akciğer kistleri dışında akciğer parankimi normaldir. Akciğer kistlerinin varlığı önemli ölçüde spontan pnömotoraksa neden olabilir. BHD kistleri histolojik olarak genellikle amfizemden ayırt edilemez (17,25). BHD'nin pulmoner belirtileri olan tüm hastalarda karakteristik cilt ve/veya böbrek lezyonları, aile öyküsü vardır. Bu nedenle ailesinde pnömotoraks, deri lezyonu ve böbrek tümörü öyküsü olan genç bir erişkinde spontan pnömotoraks varlığı BHD olasılı akılda tutulmalıdır (17).

Radyolojik olarak çok sayıda ince duvarlı akciğer kisti ağırlıklı olarak alt, pe-

riferik akciğer zonlarında görülür (27). Bu kistler normal akciğer parankimiyle çevrilidir. Kistlerin şekli ve boyutu değişkendir; yuvarlak, oval, lentiform, lobule veya düzensiz şekilli olup ince duvara sahiptir. Büyük kistler, özellikle alt akciğerlerdeki lobule kontüre sahiptir. Alt akciğer zonlarında kistlerin baskın dağılımı karakteristik bir bulgudur (Şekil 6). Alt pulmoner arter veya venlerin bitişiğinde veya proksimal kısımlarında kistler olabilir (26). BHD ve LAM, pnömotorakslı akciğer kistleri, böbrek tümörleri ve bazen deri lezyonları gibi bazı klinik belirtileri paylaştığından, özellikle kadın hastalarda bu iki hastalığın ayırıcı tanısı zor olabilir. Bu iki hastalığın ayrımı için akciğer kistlerinin analizi, önemli ölçüde farklı bulgular verir ve iki hastalığı ayırt etmek için bağımsız parametreler, ailede pnömotoraks öyküsü, kistlerin bölgesel baskınlığı, difüzyon kapasitesi ve kistlerin boyutudur (26). BHD'deki akciğer kistleri, ağırlıklı olarak alt periferik akciğer bölgelerinde ve mediasten boyunca dağılır. Ayrıca BHD'de LAM'deki akciğer kistlerine kıyasla genellikle daha büyük ve daha az sayıda kist vardır.



Şekil 6:a,b. Birt-Hogg-Dubé sendromu tanılı hastada aksiyel tomografi kesitinde alt zonlarda bronkovasküler alan komşuluğunda farklı büyüklükte kistler izleniyor(ok). a. Aksiyel tomografi kesitinde solda linguler segmentte kist rüptürüne bağlı lokule pnömotoraks izleniyor.

KAYNAKLAR

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722
2. Sakcı A, Ayyıldız VA. Difüz Kistik Akciğer Hastalıklarında Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Bulguları: Retrospektif Analiz. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020;11:273-276
3. Lee KC, Kang EY, Yong HS, Kim C, Lee KY, Hwang SH, Oh YW. A Stepwise Diagnostic Approach to Cystic Lung Diseases for Radiologists. *Korean J Radiol.* 2019 Sep;20(9):1368-1380
4. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1183-1186
5. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S185 S198
6. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. *J Bras Pneumol* 2017;43:140-149.
7. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics* 2008;28:e32
8. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1305-1311 <https://radiopaedia.org/articles/lymphangioleiomyomatosis-1>
9. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2004;24:821-841
10. Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2016;36:53-70
11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-748
12. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thinsection CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-572

13. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, et al. What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. *RadioGraphics* 2007; 27: 595-615.
14. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21
15. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013;22:117-123
16. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1354-1366
17. Gupta N, Colby TV, Meyer CA, McCormack FX, Wikenheiser-Brokamp KA. Smoking-related diffuse cystic lung disease. *Chest* 2018;154:e31-e35
18. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 2008;28:1383-1396; discussion 1396-1398
19. Czeyda-Pommersheim F, Hwang M, Chen SS, Strollo D, Fuhrman C, Bhalla S. Amyloidosis: modern cross-sectional imaging. *Radiographics* 2015;35:1381-1392
20. Zamora AC, White DB, Sykes AM, Hoskote SS, Moua T, Yi ES, et al. Amyloid associated cystic lung disease. *Chest* 2016;149:1223-1233 35. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, Fishman EK. Amyloidosis: review and CT manifestations. *Radiographics* 2004;24:405-416
21. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-27. 10.1056/NEJM198112313052704
22. Alves Júnior SF, Zanetti G, Alves de Melo AS, et al. . Neurofibromatosis type 1: state-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med* 2019;149:9-15. 10.1016/j.rmed.2019.01.002
23. Engdahl R, Vivas D, Lajam F. Spontaneous pneumothorax as initial presentation of neurofibromatosis. *Am Surg* 2010;76:1034. 10.1177/000313481007600951
24. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al.; European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206
25. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol* 2012;81:1340-1346

26. Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, Seely J, Stark P, Kazerooni EA. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:349-352
27. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1044-1053

Bölüm 9

Çocuklarda Servikal İntervertebral Disk Kalsifikasyonu ve Önemi

Hakan Ak¹

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Bağbaşı, Şht. Necdet Yağız Cd. Pk:40100 D:Merkez, 40100 Kırşehir/TÜRKİYE
Mail: nrsdrhakanak@yahoo.com ORCID: 0000-0001-6975-9822

Giriş

İntervertebral disk kalsifikasyonundan ilk kez 1858'de von Luschka bahsetmiştir ve kadavralarda direk grafi ile gösterimi Beneke tarafından 1897'de olmuştur. Canlı organizmada ilk defa tanımlanması ise 1922'leri bulmuştur (1). Çocuklarda servikal intervertebral disk kalsifikasyonu nadir bir durumdur. Bu konudaki literatür olgu serileri ve çeşitli nedenlerle semptomatik hale gelmiş olgulardan oluşmaktadır (2-6). 400 civarında olgu bildirilmekle birlikte tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinin yaygınlaştığı göz önüne alındığında vaka sayısının daha da artmış olması muhtemeldir (7). Genelde tek seviyede görülmekle birlikte üst torakal bölgeyi de içeren çok seviyeli tutulumlar olabilmektedir (8, 9). Çocuklardaki intervertebral disk kalsifikasyonu çoğunlukla servikal bölgede görülmekle birlikte torakolomber ve/veya lomber bölgeyi etkileyen disk kalsifikasyonları da bildirilmiştir (4, 10,11).

Etyoloji

Çocuklarda intervertebral disk kalsifikasyonunun gelişiminin altında yatan kesin mekanizma henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bazı hastalarda disk gelişimi veya olgunlaşması esnasında ve/veya semptomatik aralık esnasında çeşitli enflamatuvar belirteçlerin (eritrosit sedimentasyon hızı, lökositoz yada hafif ateş gibi) yükselmiş olması enflamatuvar bir sürecin sorumlu tutulmasına neden olmuştur (12). Enflamatuvar süreç fikri boyun fıtığı ameliyatı yapılan bir olguda kalsifiye diskin mikroskopik incelemesinde enflamatuvar sürecin gösterilmesiyle desteklenmiştir (13). Bununla birlikte kalsifiye disk materyalinin incelenmesinde enflamatuvar süreç lehine bulgu görülmediği de bildirilmiştir (14). Çok nadir rapor edilmekle birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif bir enfeksiyonun da çocuklarda semptomatik intervertebral disk kalsifikasyonuna etkim oluşturabileceği bildirilmiştir (12). Bununla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu ve benzeri hafif enfeksiyonlar özellikle çocukluk çağında sık görülmektedir ve bu durumda da bu ilişkinin sağlam temellere dayanma olasılığı çok zordur. Travmada sık suçlanan bir mekanizma olmuştur (12). Ancak benzer şekilde bu yaş grubunun karşılaşmış olduğu düşme gibi sık travmalar göz önüne alındığında kalsifikasyon gelişimi ve travma arasındaki ilişkinin de sağlam temellere dayanmadığı aşıkardır. Çok nadir olmakla birlikte anormal veya travmatik doğunun da sebep olabileceği ve konjenital kemik anomalileri, kardiyak anomaliler ve de bilateral kataraktı olan çocuklarda intervertebral disk kalsifikasyonu görüldüğü de bildirilmiştir (12). Bu durumlarında nadir istisnalar olduğu göze çarpmaktadır. Vitamin D intoksikasyonu, psödogut, hemakromatoz ve alkaptonurik okronoz gibi yumuşak dokuda kalsifikasyona yol açan çeşitli metabolik hasta-

lıklarla ilişki varlığı ortaya konmaya çalışılmışsa da bunlardan da hedeflenen sonuçlar alınamamıştır (12). Klippel-Feil sendromu ve orak hücreli anemi taşıyıcısı olan çocuklarda da intervertebral disk kalsifikasyonu birliktelikleri bildirilmiştir (15,16). Bunlarda yine nadir istisnaları oluşturmaktadırlar.

Kalsifiye diske sahip çocukların neden semptomatik hale gelmesi gerektiği net olmamakla birlikte kalsifiye diskin hidrofilik özelliklerindeki bir değişimin artmış disk içi basıncın habercisi olabileceği ve ağrıyı ortaya çıkarabileceği fikri ileri sürülmüştür (17).

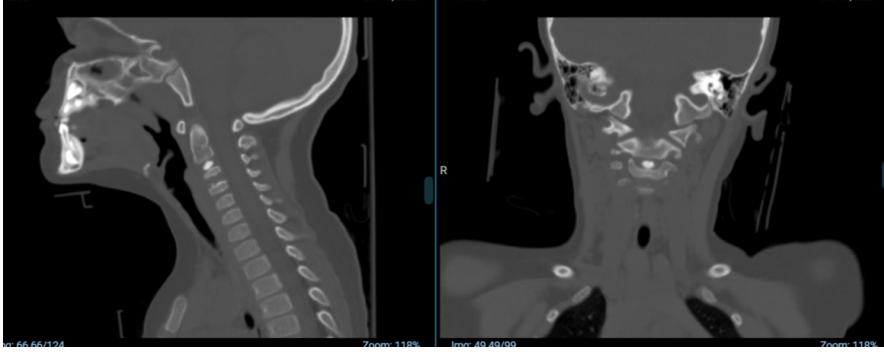
Klinik bulgular

Çocuklardaki intervertebral disk kalsifikasyonunun gerçek insidansı bilinmemektedir. 6-10 yaşları arasında frekans daha yüksek olup erkek çocuklarda biraz daha sıktır (18). Ortalama başlangıç yaşı 7.7'dir (3). Alt servikal vertebra tutulumu daha sıktır (18). Vakaların çoğunluğu herhangi bir klinik semptom vermeksizin travma gibi başka nedenlerle çekilen radyolojik tetkiklerde tesadüfen saptanmaktadır. Bununla birlikte şu ana kadar en sık bildirilen semptom boyun ağrısıdır (12). Bununla birlikte nadiren sinir kökü basısı veya spinal kord kompresyonu ve bunlara ait klinik bulgular da görülebilir. Ani başlangıçlı boyun ağrısı ve boyun hareketlerinde kısıtlanma ile başvuran olgular bildirilmiştir (8). Benzer şekilde tortikollise yol açabilen olgularda bildirilmiştir (19,20). Çok nadir olmakla birlikte disfaji de bildirilmiştir (21). Nörolojik tutulum nadir görülmekle birlikte radiküler ağrı, fokal zayıflık, duyu kaybı ve myelopatiye yol açabilir (15, 21,22). Laboratuvar bulguları spesifik değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği ve lökositoz görülebilir (24,25). Semptomatik hale gelen vakalarda düşük dereceli ateş görülebildiği rapor edilmiştir (12). Tüberküller spondiliti taklit eden çocukluk çağı servikal intervertebral disk kalsifikasyonu da bildirilmiştir (18).

Radyoloji

Radyolojik tanıda direk grafiler ilk planda düşünülebilir. Kolay uygulanabilmesi, hastanın rahat adaptasyonu, çoğu sağlık merkezinde bulunabilmesi avantajları arasındadır. Tomografiye göre daha az olsa da radyasyon maruziyeti ve özellikle kısa boyunlularda ve obezlerde C7-TH1 seviyesinin görülememesi dezavantajları arasında sayılabilir. Vakaların çoğunluğunun travma sonrası tesadüfen saptandığı göz önüne alındığında ve acil servislerde de ilk planda direk grafiler çekildiği düşünüldüğünde direk grafiler tanıda ilk sırada yer almaktadır (23). İntervertebral disk kalsifikasyonu direk grafide disk boşluğunda yuvarlak veya ovoid kitle şeklinde göze çarpmaktadır (24).

Tomografi direk grafide saptanan veya şüphelenilen kalsifikasyonun gösterilmesinde kasifikasyonun boyutlarının saptanması ve kök ve/veya dura basısı yapıp yapmadığı hususunda daha değerli bilgiler vermektedir. Kalsifikasyon tomografide hiperdens olarak görülmektedir. Uç plak ödemi ve tekal indentasyonda tomografide kolaylıkla saptanabilir (16, 18,23). Travma sonrası tesadüfen saptadığımız 5 yaşındaki kız çocuğunda C2-3 seviyesindeki intervertebral disk kalsifikasyonu aşağıdaki resimde görülmektedir.



Manyetik rezonans görüntüleme hem tanının konmasında hem de ayırıcı tanıda değerli bilgiler vermektedir (9). Günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Radyasyon içermemesi de bir avantajı olarak sayılabilir. Ancak özellikle çocuk yaş grubu düşünüldüğünde hasta uyumsuzluğu olabilmektedir. Kapalı alan korkusu ve yüksek ses bunun nedenleri arasındadır. Çekim süresinin direk grafi ve tomografiye göre daha uzun olması da özellikle çocuk hasta çekimleri için bir dezavantajdır. Kalsifikasyon manyetik rezonans görüntülemede hem T1 hem de T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülmektedir (18,26).

Tedavi

Çocuklardaki intervertebral disk kalsifikasyonu gerek klinik gerekse radyolojik rezolüsyonun tam olarak görüldüğü iyi seyirli bir patolojidir. Hastaların %50'si 3 hafta içinde %95'i ise 6 ay içerisinde tamamen semptomsuz hale gelmektedir (24). Semptomatik hale gelen vakalarda ilk ve temel yaklaşım konservatif tedavidir. Analjezikler, anti-enflamatuvar ajanlar, kas gevşeticiler, yorucu fiziksel aktivitenin kısıtlanması, servikal boyunluk kullanımı ve traksiyon, gibi çeşitli uygulamalar tavsiye edilmektedir (12, 18, 24, 27,28). Semptomların tekrar etmesi nadirdir (29).

Cerrahi girişim gereksinimi nadiren bildirilmiştir. Cerrahi tedavi nörolojik bozulmanın eşlik ettiği ilerleyici kord kompresyonu kanıtı olan hastalar için gere-

kebilmektedir. Cerrahinin temel amaçları spinal kord ve/veya sinir kökünün dekompresyonu olup kalsifiye lezyonun rezeksiyonu gerekmemektedir. Progresif parezi ve duyu kaybı ile başvuran bir çocuk olguda laminoplasti ile cerrahi tedavi raporlanmıştır. Laminektomi sonrası çocuklarda ilerleyici kifotik deformite ve servikal instabilite gelişmesi ihtimali yüksek olduğundan laminoplasti gelecekte karşımıza çıkacak bu komplikasyonları önleme açısından ve yeterli kord rahatlaması sağlayabilmesi nedenleri ile tavsiye edilmiştir (23).

Dayanılmaz ağrısı olan bir olguda ultrason eşlikli servikal kök bloğu yapıldığı ve bu uygulama sonrası hastanın 2 ay sonra tamamen asemptomatik hale geldiği bildirilmiştir (22).

Prognoz

Çocuklardaki servikal disk kalsifikasyonu çok iyi prognozla seyreden kendi kendini sınırlayan bir patolojidir. Sinir kökü veya spinal kord kompresyonuna ait klinik semptomlar mevcutsa dahi konservatif yaklaşımlar memnun edici sonuçlar vermektedir. Bu nedenle kalsifiye servikal disk nedeni ile sinir kökü veya spinal kord kompresyonu cerrahi girişim için kesin endikasyon olarak düşünülmemelidir (3).

Kaynaklar

1. Morris J, Niebauer J. Calcification of the Cervical Intervertebral Disc. *Am J Dis Child*. 1963;106(3):295–300. doi:10.1001/archpedi.1963.02080050297007.
2. Dushnicky MJ, Okura H, Shroff M, Laxer RM, Kulkarni AV. Pediatric Idiopathic Intervertebral Disc Calcification: Single-Center Series and Review of the Literature. *J Pediatr*. 2019; 206:212-216. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.058
3. Dai LY, Ye H, Qian QR. The natural history of cervical disc calcification in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(7):1467-1472. doi: 10.2106/00004623-200407000-00015.
4. Spapens N, Wouters C, Moens P. Thoracolumbar intervertebral disc calcifications in an 8-year-old boy: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2010 May;169(5):577-80. doi: 10.1007/s00431-009-1076-z;
5. Hahn Y, McLone D, Uden D. Cervical intervertebral disc calcification in children. *Child's Nerv Syst*. 1987; 3:274-277.
6. Coppa V, Marinelli M, Martiniani M, Giacchetta AM, Gigante AP, Speccchia N. Pediatric intervertebral disc calcification: case series and systematic review of the literature. *J Pediatr Orthop B*. 2020; 29(6):590-598. doi: 10.1097/BPB.0000000000000638.
7. Du, JJ., Chen, YF., Peng, Y. et al. Calcification of the intervertebral disc and ossification of posterior longitudinal ligament in children. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19, 316. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2227-z>
8. He B, Nan G, Wang Z, Su Y, Qin J. Idiopathic Intervertebral Disc Calcification in a Child: An Atypical Case Involving Many Segments. *JBJS Case Connect*. 2015;5(4):e101. doi: 10.2106/JBJS.CC.N.00258.
9. Barrett MO, Anderson JT, Rao B, Vaslow D, Hoernschemeyer DG. Multilevel Pediatric Cervicothoracic Intervertebral Disc Calcifications. *Am J Orthop*. 2008;37(7):E126-E128.
10. Aulisa L, Pitta L, Aulisa AG, Mastantuoni G, Pola E, Leone A. Lumbar nerve root “walled” by a calcified herniated mass in a young patient. *Childs Nerv Syst*. 2003 Jun;19(5-6):384-6. doi: 10.1007/s00381-002-0708-7.
11. Jevtič, V. A calcified cervical intervertebral disc in a child and a thoracic disc calcification in an adult with posterior herniation-radiographic, computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Radiology and Oncology*.2004; 38(4).
12. Mellion BT, Laurent, JP, Watters WC. Childhood intervertebral disc

- calcification. *Child's Nerv Syst* 1993; 9, 233–238 (1993). <https://doi.org/10.1007/BF00303576>
13. Smith RA, Vohman MD, Dimon JH 3rd, Averett JE Jr, Milsap JH Jr. Calcified cervical intervertebral discs in children. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1977;46(2):233-8. doi: 10.3171/jns.1977.46.2.0233
 14. Swick H. Calcification of intervertebral discs in child hood. *J Pediatr.* 1975;86:364.
 15. Cole J, Nemeh F, Singh AK, Lally J. Intervertebral Disc Calcification and Klippel-Feil Syndrome. *J Radiol Case Rep.* 2020;14(8):8-13. doi:10.3941/jrcr.v14i8.3790.
 16. O'Dell MC, Flores M, Murray JV Jr. Pediatric Idiopathic Intervertebral Disc Calcification. *Pediatr Neurol.* 2016 61:115-6. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2016.04.009
 17. Sonnabend D, Taylor T, Chapman G. Intervertebral disc calcification syndromes in children. *J Bone Joint Surg [Br].* 1982;64:25-31
 18. Mahapatra SK, Sud A, Mehtani A. Pediatric cervical disc calcification simulating tubercular spondylitis - A case report. *J Clin Orthop Trauma.* 2013;4(1):46-48. doi:10.1016/j.jcot.2013.02.002
 19. Causey AL, Evans OB, Lewis-Abney K. Intervertebral disk calcification: an unusual cause of acquired torticollis in childhood. *Pediatr Emerg Care.* 1996;12(5):356-9.
 20. Cuevas Y, Schonhaut L, Espinoza A, Schonstedt V, Aird A, Castoldi F. Discopatía calcificante de la infancia: una infrecuente causa de torticollis adquirida. Caso clínico [Pediatric intervertebral disc calcification: A rare cause of acquired torticollis. Case report]. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):200-5. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.03.002
 21. Melnick J, Silverman F. Intervertebral disk calcification in childhood. *Radiology.* 1963; 80:399-408.
 22. Kim H, Song JW, Kim YD. Successful treatment of pediatric intervertebral disc calcification using ultrasound-guided cervical root block. *Korean J Anesthesiol.* 2014;67(Suppl):64-66. doi:10.4097/kjae.2014.67.S.S64
 23. Sato, K., Nagata, K., Park, J. Calcified intervertebral disc herniation in a child with myelopathy treated with laminoplasty. *Spinal Cord.* 2005; 43, 680–683. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101755>
 24. Garg M, Kumar S, Satija B, Gupta R. Pediatric intervertebral disc calcification: A no touch lesion. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2012;3(1):23-25. doi: 10.4103/0974-8237.110123
 25. King HJ, Ramchandani R, Maxwell C, Sarkar A, Loven T. To cut or not

- to cut? A case report on pediatric intervertebral disc calcification. *Surg Neurol Int.* 2021;12:307.. doi:10.25259/SNI_207_2021
26. Dönmez H, Mavili E, İkizceli T, Koç RK. Pediatrik intervertebral disk kalsifikasyonu. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14:225-227.
 27. Kim WJ, Kim H, Kim KJ, et al. Calcification of intervertebral discs of the cervical spine in children: report of 2 cases. *J Korean Orthop Assoc.* 2009; 44(5):570–574. doi: 10.4055/jkoa.2009.44.5.570
 28. Sieroń D, Gruszczyńska K, Machnikowska-Sokołowska M, Olczak Z, Knap D, Baron J. Intervertebral disc calcification in children: Case description and review of relevant literature. *Pol J Radiol.* 2013;78(1):78-80. doi:10.12659/PJR.883773
 29. Sasagawa T, Hashimoto F, Nakamura T, et al. A pediatric case of single-level idiopathic cervical intervertebral disk calcification with symptom relapse 1 year after initial onset. *J Pediatr Orthop.* 2014;34: 282-286. doi: 10.1097/BPO.0000000000000105.

Bölüm 10

Diyabetik Nefropatide Güncel Yaklaşımlar

Hasan Esat YÜCEL¹

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bağbaşı, Şht. Necdet Yağız Cd. Pk:40100 D:Merkez, 40100 Kırşehir/TÜRKİYE
Mail: drh.esat@hotmail.com ORCID:0000 0001 7788 0227

Diyabetik nefropati (DN), diabetes mellitusun (DM) en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(1). Genel olarak, diyabet prevalansı özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. Bu artışın önüne geçilmez ise, DN prevalansının da artacağı tahmin edilmektedir(2,3). Diyabetli hastaların yaklaşık %30-40'ında birkaç yıl gibi latent periyotlardan sonra nefropati gelişir(4). Patogenezi çok karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Malasef bu durumda olumsuz terapötik sonuçlara neden olur. Hiperglisemi ve kan basıncının sıkı regülasyonu standart tedavileri oluşturmaktadır. Ancak bu yaklaşımlar son dönem böbrek yetmezliğine(SDBY) ilerlemeyi ve mortaliteyi durdurmada yetersiz kalmaktadır(5,6).

1. Patogenez

Patogenez multifaktöriyeldir. Erken dönemde, böbrek plazma akımında ve intraglomerüler hidrostatik basınçta artış meydana gelir. Kontrolsüz hiperglisemi beraberinde anormal metabolik, hormonal ve humoral değişimlere neden olur. Proteinlerin artmış glikasyon ürünleri(AGE), renin anjiyotensin aldoesteron sisteminde aktivasyon(RAAS), vasküler endotelial growth faktör(VEGF), transforming growth faktör- β (TGF- β), insülin-like growth faktör(IGF-1) ve connective tissue growth faktör(CTGF) gibi çeşitli büyüme faktör düzeylerinde artış, protein kinaz C (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK'ler) aktivasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS), DN'nin gelişimi ve ilerlemesi için önemli yollardır. RAAS aktivasyonu, oksidatif stres artışına, oksidatif stresde RAAS aktivasyonuna neden olur. Benzer durum Nikotinamid adenin fosfat dehidrojenaz (NADPH) oksidaz ve TGF- β arasında da gerçekleşir. Ayrıca NADPH oksidaz aktivasyonu ROS artışına da neden olur. Bu yollar arasındaki etkileşimler kısır bir döngüye neden olarak, artmış doku hasarıyla sonuçlanır ve DN'nin progresyonunda önemli rol oynar(6,7).

1.1. Oksidatif Stres(OS)

Oksidanlar ve anti-oksidanlar arasında denge bulunur. Bu dengenin oksidanların lehine bozulması halinde oksidatif stres(OS) ve buna bağlı olarak doku hasarı ortaya çıkar. DN'nin patogenezinde yer alan pek çok yolak oksidatif doku hasarıyla sonuçlanır. Diyabette artmış ROS düzeyleri komplikasyonların patogenezinde merkezi bir rol oynar. Polyol yolağı, AGE ve NADPH oksidaz ROS'un ana kaynaklarıdır. Isoform Nox 4, böbreklerde ROS üretiminde en önemli rolü oynayan enzimdir(8,9). Hiperglisemik kaynaklı ROS, inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak lokal ve sistemik inflamasyona neden olur. Bunlara bağlı olarak podosit hasarı, endotelial hücre disfonksiyonu, mezanjiyal hücre hasarı, artmış

TGF- β seviyesi, mikroalbüminüri ve glomerüler apoptoza yol açarak SDBY'ne ilerler(10,11). Hipergliseminin deoksiribonükleik asit (DNA), lipid ve protein hasarından sorumlu olduğu bilinmektedir.Bu hasarın neticesinde ROS üretim oranları ve dolayısıyla OS artar(12). OS, böbrekteki metabolik ve hemodinamik değişikliklerle ters sinerjistik etki gösterir. Ang-II seviyelerini, PKC aktivasyonunu ve TGF- β ekspresyonunu indükler.Bunlar da önemli prooksidatif stres uyarıcıları olarak hareket eder. Ang-II, NADPH oksidazın aktivasyonu yoluyla renal ROS üretimini artırır. TGF - β yüksek glikoz seviyelerine maruz kalan mezanjiyal hücrelerde NADPH oksidazın aracılık ettiği ROS üretime katkı sağlar. Artan ROS üretime bağlı olarak sürekli artış ve aktivasyon gösteren TGF- β ,mesanjiumdaki hücre dışı matrisin aşırı yeniden şekillenmesine neden olur ve tübüler interstisyumdaki fibrotik süreçleri destekler(8). Ayrıca OS sinyal yollarının aktivasyonu, progresyonu hızlandırır. Eritroid ilişkili nükleer faktör-2 (NRF2), inflamasyonu azaltma ve OS sürecinde bir antioksidan gibi hareket eden önemli bir proteindir. NRF2, oksidatif stresi azaltarak makrofajların ve proinflamatuvar sitokinlerin infiltrasyonunu azaltır. Klinik çalışmalar, bardoksolon metil gibi NRF2 aktivatörünün diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir(13).

1.2. İnflamasyon

DN'nin ilk histopatolojik bulguları; podosit kaybı, endotel hücrelerinin hiperfiltrasyonu, mezangial hücrelerin genişlemesi ,glomerüler bazal membranın kalınlaşması ve glomerulusta hücre dışı matrisin birikmesidir(14).Hiperglisemi sonucu artan AGE'ler ve glikoz metabolitleri ROS'ları artırarak renal parankimal hasara neden olurlar.Lokal ve sitemik inflamasyonu indükleyerek kemokinlerin ve sitokinlerin salınımını artırırılar.Buda inflmasyonda önemli rolleri olan monositler,makrofajlar,dentritik hücreler ve lenfositlerin infiltrasyonu ile sonuçlanır(15).M1 fenotipli makrofajlar başta olmak üzere , hem klinik hem de deneysel çalışmalarda böbrek hasarında en baskın hücreler olarak makrofajlar bulunmuştur.Hastaların renal biyopsilerinde glomerül ve tubulointerstisyel dokularda artmış makrofaj infiltrasyonları yer alır. DN'deki patolojik lezyonlarla pozitif ilişkileri vardır(16,17,18).Diyabete bağlı böbrek hastalığının erken dönemlerinde makrofaj infiltrasyonu daha azdır.Progresyon arttıkça infiltrasyonda artışa geçmiştir(19). Genel olarak makrofaj birikimi sadece artmış kronik inflamasyon şiddetiyle değil, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis derecesi ile de ilişkilidir. Renal fonksiyonlarla da ters yönde korelasyon göstermektedir(20).DN'nin başlangıç döneminde T hücre bağışıklığının ve TNF- α sinyal yolunun aktivasyonu bulunmaktadır.Çalışmalarda, T hücrelerinin anormal intrarenal infiltrasyonu tes-

pit edilmiştir. Bununla birlikte T hücre aktivasyonunun, hem klinik örneklerde hem de streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabet farelerinde nefropati patogenezinde etkinliği gösterilmiştir(21,22). T-helper hücre serilerinde Th1 ve Th17 düzeylerinde artış, düzenleyici T-reg hücrelerde ise azalma izlenir. Bu da artmış kronik inflamasyon şiddetine neden olur(23). Ayrıca DN patogenezinde immün sistemin köşe taşları olan interlökinlerinde önemli rolleri vardır. Bunlar IL-6, IL-1p, IL-18, IL-17A ve TNF- α olarak sayılabilir. Dolaşımdaki IL-6 seviyesi, DN'nin ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterir. IL-1p, IL-18 ve IL-17A nefropati için artmış risk taşırlar(24,25). Makrofajlar, renal TNF- α 'nın ana kaynağıdır. Diyabetik farelerde yapılan klinik deneysel bir çalışmada metil ksantin türevi olan pentoksifilin TNF- α 'nın inhibisyonuna yol açarak, albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir(26). Nükleer faktör- κ B (NF- κ B), DN hastalarında inflamasyonda çok önemli rol oynayan temel transkripsiyon faktörüdür. Sitokinler, kemokinler ve bazı adezyon moleküllerini artırarak, inflamatuvar kaskadı harekete geçirir AGE'ler, anjiyotensin II ve oksidatif stres (OS) tarafından aktive olur. (27). Son zamanlarda, C-reaktif proteinin (CRP), DN'nin ilerlemesinde, insan CRP'si ile transfekte edilmiş diyabet farelerinde ve kültürlenmiş renal tübüler epitel hücrelerinde, yeni bir NF- κ B ile ilgili sinyal yolunu tetiklediği bulunmuştur. Ayrıca dipeptidil peptidaz-4'ün (DPP4) uyarılması ve dimerizasyonu, DPP4/CD32b/NF- κ B sinyal devresini aktive etmektedir. Bu nedenle terapötik amaçlı kullanılan DPP4 inhibitörleri, DN'nin tedavisinde kullanılır(28). TGF- β /SMAD sinyal yolu, diyabetik nefropatide kritik bir rol oynar. Makrofaj-miyofibroblast geçiş(MMT) yolunu düzenler. Bu yolak kr. inflamasyonda gelişen ve fibrosize ana katkı sağlayan yeni ortaya çıkarılmış bir yoldur. Normal böbrekte veya akut inflamasyonda tespit edilmemiştir(20). Hiperglisemi ve AGE'ler SMAD aile üyesinden SMAD3'ün fosforilasyonunu arttırırken, SMAD7'nin fosforilasyonunu azaltır. SMAD3 otofaji düzensizliğini ve böbrek hasarını artırır. SMAD3 inhibisyonu, lncRNA ErbB4-IR transkripsiyon ve miR-29b düzenlemeleri yoluyla böbrek inflamasyonunu ve fibrozisi önler(29). SMAD7, bir NF- κ B inhibitörü olan I κ Ba'yı inhibe ederek NF- κ B yolunun aktivasyonunu baskılar(30). Bu nedenle, TGF- β /SMAD ve NF- κ B karışma yolu, diyabetik nefropati için yeni bir önleme ve terapötik hedefler olarak değerlendirilebilir. Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) ve NOD benzeri pirin içeren reseptör protein (NLRP) ailesi DN patogenezinde yer alır. NOD2, DN'de endotelyalden mezenkimal geçişi destekler NLRP3, diyabetik böbreklerde NLRP3-Kaspaz-1-IL-1p yolunu aktive ederek IL-1p ve IL-18 oluşumunu destekler. NLRP3, Toll benzeri reseptörler, ROS ve NF- κ B yolu ile etkileşime girerek inflamasyonu artırır(31,32).

1.3. Epigenetik Modifikasyonlar

Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinin değişmediği ancak gen ekspresyonunda değişimlerin gerçekleştiği bir durumdur. En sık görülenleri DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur(33). DNA metilasyonu, S-adenosil-metiyoninin grubunun, DNA metil-transferazların (DNMT'ler) katalizi altında DNA'nın sitozine aktarıldığı ve gen ekspresyonunun down regülasyonu ile sonuçlandığı bir işlemdir(34). DN'de DNA metilasyonu enflamatuar hücrelerin aktivasyonunu artırır ve progresyonu hızlandırır. Son çalışmalarda metilasyonu azaltan demetile ajanların diabetik böbrek hastalığını azalttığı gösterilmiştir. Genom çapında DNA metilasyon analizi, DN hastalarında renal inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. İn vivo çalışmalar ,böbrek hücrelerinde hipergliseminin neden olduğu yüksek metilasyon seviyelerini gösterir. Düşük glikoza kıyasla, yüksek glikoz ile muamele edilmiş mezangial hücrelerde 173 farklı şekilde metillenmiş bölge olduğu bulunmuştur. Moringa izotiyosiyanat gibi bitkilerden ekstrakte edilen biyoaktif bileşen tarafından metilasyonun baskılanması, potansiyel olarak TGF - β 1 ekspresyonunu baskılar. Nrf2, Col4a2 , Tceal3, Ret ve Agt ekspresyonlarını değiştirir (35,36). DNA metilasyonu dinamiktir ve çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir. Çalışmalar, T2DM hastalarında hipergliseminin, periferik kandaki 5mC seviyelerinin azalmasına yol açan oto-kontrol mekanizmayı tetiklediğini göstermiştir. Buda DNA'nın, bir DNA olan on-onbir-translokasyon 2'nin (TET2) upregülasyonu yoluyla demetilasyona uğrayabileceğini gösterir(37). Kromatin ,nükleozom,DNA ve sarılı histon proteinlerinden oluşur. Histon üzerinde transkripsiyon sonrası meydana gelen modifikasyonlar (PTM'ler) asetilasyon, ubiquitination, fosforilasyon ve metilasyonu içerir. Spesifik olarak, histon metilasyonu çoğunlukla lizin ve arginin kalıntıları üzerinde gerçekleşir. Lizinde monometilasyon, dimetilasyon ve trimetilasyon olmak üzere üç tip metilasyon vardır ve lizin 4'te H3'ün üç metilasyonunun tümü sırasıyla; H3K4me1, H3K4me2 ve H3K4me3 aktif bir etki gösterir. Benzer şekilde, H3K36me2 ve H3K36me3, transkripsiyonel aktivasyon genom bölgelerinde zenginleşir. Tersine, H3K9me3, H3K27me3 ve H4K20me3'ün metilasyonu gen baskısı ile ilişkilidir. Bu modifikasyonlar genellikle promotörlerde, yalıtkanlarda, güçlendiricilerde ve diğer cis düzenleyici bölgelerde meydana gelir ve son olarak anormal gen ekspresyonuna yol açar. Bu olaylar hipergliseminin etkisi altında, proinflamatuar genlerin ekspresyonunu artırarak ve sitokinlerin salınımına neden olarak DN patogenezinde yer alırlar. Proinflamatuar gen olan TXNIP , DN gelişiminde önemli bir rol oynar (38,39). Benzer şekilde, histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar(HDAC) yoluyla histonların asetilasyonu ve deasetilasyonu, DN patogenezinde katkıda bulunur. Hiperglisemi, inflammatuar genlerin promotör bölgelerinde kromatin histon asetilasyonunu destekler ve in vivo inflammatuar gen ekspresyonlarını artırır(40).

1.4 Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi(RAAS)

RAAS,diabetik nefropatinin progresyonunda önemli bir rol oynar.RAAS inhibisyonu ile proteinüri azaltılarak,renal fonksiyonlarda iyileşme sağlar ve kronik böbrek hastalığının(KBH) ilerlemesini engeller.Diyabette, RAAS'ın rolü, intraglomerüler hemodinamideki değişikliklerin yanı sıra hem glomerulus hem de tubulointerstitiumdaki yapısal değişikliklerle ilişkili olarak geniş çapta incelenmiştir. Podosit hücreleri, Ang-II reseptörleri (AIIIR), mineralokortikoidler ve prorenin dahil olmak üzere RAAS reseptörlerini eksprese eder.Ang-II böbreklerdeki lokal RAS aktivasyonu gerçekleştiren ve sistemik etkileri olan bir hormondur. Bu, Ang-II'nin klasik hemodinamik işlevinin ötesinde farklı fonksiyonlarının olduğunu gösterir. OS, inflamasyon ve fibrozis ile ilişkilidir.OS, DN'nin başlangıç kısmıdır ve böbrekteki hemen hemen tüm hücre tiplerinde (endotelial, mezangial, epitelyal, tübüler hücreler ve podositler) çeşitli patolojik yolları aktive eder. Ang-II'nin böbrek hasarında merkezi bir rolü olan "ana" bir molekül olmakla birlikte,oksidatif stresin ayrılmaz bir parçasıdır(41,42). Sistemik dolaşımdaki renin-anjiyotensine ek olarak, uterus, plasenta, kan damarları, kalp, beyin , özellikle adrenal korteks ve böbrekler gibi birçok dokuda lokal RAS bulunur.Renal hücreler , sistemik RAS'tan bağımsız olarak renin, renin reseptörleri, anjiyotensin reseptörleri ve Ang-II'yi sentezleyebilir.Böylece böbrekler yüksek intrarenal Ang-II seviyelerini koruyabilir(43,44). İnterstisyel renal Ang-II seviyeleri bile plazmadakinden 1000 kat daha yüksektir. Dolayısıyla intrarenal RAS'ın potansiyel zarar verici rolü olduğu görüşü hakimdir. Hiperglisemi mezangial hücrelerde renin ve Ang-II sentezini artırmaktadır. İnterarenal Ang-II, glomerüler kapiller basınç artışına ve proteinüriye neden olur.Renal hücrelerin proliferasyonu ve hipertrofisi yoluyla,sitokinlerin ve extra sellüler matriksin sentezlenmesini gerçekleştirebilir.Bunlara bağlı olarak diabetik nefropatinin gelişimini ve progresyonunu hızlandırır.Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Ang-II blokajının kan basıncını düşürücü etkisinin ötesinde faydaları olduğunu göstermiştir. DN'de, sistemik renin seviyeleri düşük olmasına rağmen, RAS üzerindeki blokaj etkisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır(45,46).

2.Tanı

Mevcut klavuzlara göre klasik DN tanısı 4 ana kriterden oluşur.

- 1.Renal fonksiyonlarda azalma
- 2.GFR(Glomerüler Filtrasyon Hızı)'de düşüş
- 3.Proteinüri
- 4.Diyabetik retinopati varlığı

Kalıcı veya kronik DN'de kalıcı albuminüri ile birlikte,retinopati varlığı ve nefropatiye yol açan başka bir böbrek hastalığının olmaması beklenir.Bununla

birlikte pratikte DM hastalarında 3-6 ay içinde üç muayeneden ikisinde kalıcı albuminüri,GFR’de persistan azalma ve hipertansiyon(HT) ile karakterize klinik tablo izlenir(47,48)

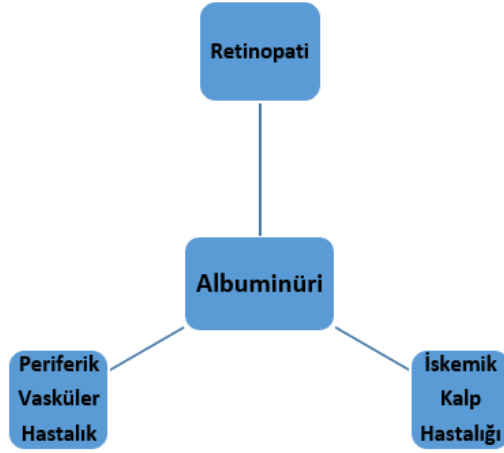
DN’nin doğal seyri Mogensene göre 5 evreden oluşur(49).Bu evreleme Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1:DN’de Mogensen evrelemesi

Evre-1	Hiperfonksiyon ve hipertrofiyle karakterizeder.Glisemik kontrolün sağlanmasıyla geri döndürülebilir.
Evre-2	Sessiz evre olarak kabul edilir.Yıllarca sürebilir.Hiperfiltrasyon gelişir.GFR artar.Biopsi örneklerinde morfolojik değişiklikler izlenir.
Evre-3	Mikroalbuminüri(30-300 mg/dl) başlar.Aşikar DN’nin öncüsüdür.GFR hala yüksek seyredir.HT eşlik etmesi halinde ve etkin kan basıncı regülasyonu sağlanmaz ise hızlı progresyon gösterir.
Evre-4	Makroalbuminüri(>300 mg/24 saatlik idrar) gelişir.Aşikar DN evresidir.GFR düşer.Üremi eşlik eder.
Evre-5	DN’ye bağlı SDBY’nin geliştiği evredir.

DN:Diabetik nefropati,HT:Hipertansiyon,GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı,SDBY:Son Dönem Böbrek Yetmezliği

ADA(American Diabetes Association) klavuzlarına göre tip 2 DM tanısı alan her hastada tanı anında ve sonrasında yıllık olarak böbrek fonksiyonu ve albüminüri ölçülerek nefropati taraması yapılması gerekir. Tip 1 DM’de 5 yıldan önce mikroalbuminüri prevalansı %18’e ulaştığından ,tanıdan sonraki 1 yıldan itibaren tarama yapılması önerilir(50).Albuminüri spot idrarda albümin/creatin veya 24 saatlik idrarda albümin miktarının ölçümüne dayanır.İdrarda albümin/cre <30 mg/dl normal, 30-300 mg/dl mikroalbuminüri,>300 mg/dl makroalbuminüri olarak kabul edilir.3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az 2’sinin artmış olması albüminüri/proteinüri tanısı koydurur(51). Mikro ve makroalbuminürisi olan hastalar özellikle retinopati ve makrovasküler hastalık gibi komorbid ilişkilerin varlığı açısından yakın değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.(Şekil-1)



Şekil-1: Mikroalbuminüri, retinopati ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir

3.Non-Proteinürik Diabetik Nefropati(NP-DN)

Proteinüri olmaksızın ,böbrek fonksiyonlarda bozulmayla karakterize diabetik böbrek hastalığıdır. En son verilerde diabetik hastalarda mikroalbuminüride belirgin düşme ve hatta normoalbuminüriye gerilemesine rağmen ,GFR de zıt bir şekilde düşüş devam etmektedir.Albuminüriden bağımsız bir şekilde renal fonksiyonlarda bozulma meydana gelmektedir.NP-DN'nin tip 2 DM'deki prevalansı %45 ile %70 arasında değişirken, en son verilere göre tip 1 DM'deki prevalansı %50 ile %60 arasındadır(51,52).

3.1. NP-DN'de patogenezi

NP-DN'nin etiyopatogenezi vasküler ve tübülointerstisyel anormalliklerden kaynaklanır.Bunlar şu şekilde sıralanabilir.

1. İnterlobar arter vaskülopatileri
2. Sık tekrarlayan akut böbrek hasarı(ABH) epizodları
3. Toll benzeri reseptör yolunun aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla vasküler elementlere zarar verebilen ve endotelial disfonksiyona neden olabilen artmış ürik asit seviyeleri
4. Artmış ürik asit seviyelerinin ,artmış kr.inflamasyon, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve RAS aktivasyonunu indüklemesi
5. TNF- α düzeylerindeki artışa bağlı olarak,renal kan damarlarında inflamasyon ve ABH gelişimine neden olması
6. İnflamasyon ve anjiyogenezi işlev gören artmış osteoprotegerin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri

Bu patolojik mekanizmalara bağı interstisyel fibrosiz sonucu ,kronik böbrek hastalığı gelişir(53-56).NP-DN'nin prognozu,proteinürik DN'ye göre daha iyi seyirlidir.Diabetik hastalarda proteinürinin varlığı ve şiddeti progresyon şiddetinin önemli bir belirleyicisi olduğu görüşü hala geçerliğini korumaktadır.Ancak bununla birlikte diabetik böbrek hastalığı olmayanlara göre NP-DN daha yüksek kardivasküler risk ve mortaliteylede ilişkilidir(57,58).

3.2 NP-DN'de Tanı

NP-DN tanısı, renal vasküler direnci ölçen Renal Resistive İndexindeki(RRI) artışa dayanır.RRI,ultrasonografik yöntemlerle tespit edilir.

4.Tedavi

Standart tedavi,kan şekeri ve kan basıncı regülasyonunun sağlanmasıdır.Albuminürinin azaltılması,progresyonu yavaşlatma ve kardivasküler riskin azaltma açısından hala önemini korumaktadır.Ancak standart tedaviler, progresyonu yavaşlatsada hastalığı durduramadığı veya tersine çeviremediği gösterilmiştir. Bu nedenle ek olarak, kilo kaybı, protein kısıtlaması, lipid düşürme ve sigarayı bırakma dahil olmak üzere diğer spesifik olmayan önlemlerde uygulanmalıdır. Obez hastalarda kilo vermek proteüniyi azaltır.NP-DN'de ise standart tedavilere ek olarak ,etiopatogenezele ilişkili altta yatan vasküler ve/veya tübüler anormallikleri tedavi etmek esas yöntemdir(59-62).

4.1 Glisemi Kontrolü

Glisemik kontrolün sağlanması DN'nin gelişmesini ve ilerlemesini önlemede temel tedavidir.Hemoglobin A1C(HbA1C) seviyeleriyle DN dahil diğer mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki bulunmaktadır.HbA1C<%6,5 gr/dl düzeyleri mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmamakla birlikte,>%6,5 gr/dl düzeylerinde artmış risk bulunmaktadır.Her %1'lik artış mikrovasküler komplikasyon riskini %40 artırmaktadır.Ancak ADA klavuzları hedef HbA1C'nin 7 gr/dl olmasını önerir.Çünkü yoğunlaştırılmış tedaviye bağlı hipoglisemi riskide göz önüne alınmalıdır.Bundan dolayı tedaviler hastaya göre bireyselleştirilmelidir(63-65).

4.2 Kan Basıncı Kontrolü

Sistolik kan basıncında 10 mmhg'lik bir düşüş diabetik hastalarda nefropati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini azaltmaktadır. KDOQI(-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) albuminürik DN 'de KB≤130/80 mmhg,NP-DN'de ise ≤140/90 mmHg olmasını önerir.Albuminürik DN de kan

basıncının sıkı regülasyonu son derece önemlidir.Tedavide Anjiotensin-2 reseptör blokörleri(ARB) ve anjiotensin converting enzim(ACE) inhibitörleri gibi RAAS inhibisyonunu sağlayan ajanlar kullanılır.Geniş çaplı randomize çalışmalarda DN'nin ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.ARB ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanımı hiperkalemi riski açısından sakıncalıdır.Bununla birlikte monoterapiye göre daha az yarar sağlamaktadır. Ayrıca dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinin(diltiazemin) DN'nin ilerleme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir (66-68).

4.3. Anti-Diabetik Tedavi

DN'de bilhassa GFR düşüklüğünün eşlik ettiği evrelerde oral anti-diabetik(OAD) ilaç kullanımı son derece dikkat edilmesi gerek bir durumdur.DN hastalarının,ek komorbiditeleri vardır.Bu nedenle ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir.Genellikle insülin kullanılması tavsiye edilir.Bununla birlikte bazı OAD'ler GFR'ye göre doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir.

4.3.1.İnsülin Salgılatıcı(Sekretegoglar) İlaçlar

Karaciğer(KC)'de metabolize edilir ve idrarda inaktif metabolitleri bulunur. Gluklazid kullanımında doz ayarlamaya gerek yoktur.Glipizid GFR<30ml/dk, glimepirid<60 ml/dk,repaglinid <30 ml/dk olana kadar güvenle kullanılabilir(69,70).

4.3.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar

Metformin,KC'de metabolize edilmez ve değişmeden idrarla atılır.Bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.GFR:30-45 ml/dk olduğu zaman doz azaltılmalı,<30 ml/dk'da ise kontraendikedir. Pioglitazon tamamen KC'de metabolize edildiği için,renal yetmezlikte doz ayarlamaya gerek yoktur. Ancak eşlik eden kalp yetmezliği varsa kullanılmamalıdır(71)

4.3.3 Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri(Akarboz)

Akarboz, bağırsak bakterileri tarafından birkaç metabolitin üretilmesiyle metabolize edilir ve ilacın sadece küçük bir miktarı emilir. Kanıtlar sınırlı olduğundan ağır renal yetmezlikte kullanımından yine kaçınılmalıdır(69).

4.3.4 Dipeptidil peptitaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

DPP-4 enzimini inhibe ederek, insülin sekresyonunu destekleyen ancak glukagon sekresyonunu inhibe eden endojen glukagon benzeri peptit- (GLP-) 1 düzeylerini artırarak kan glikoz seviyelerini düşürür.Renal yetmezlikte kontrollü

bir şekilde güvenle kullanılabilir.Kardioprotektif ve renoprotektif etkileri vardır. TGF- β inhibisyonuna yol açarak anti-fibrotik etki gösterir.Böylece anti-inflamatuvar etkinlik sağlar(72,73)

4.4.4 Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2(SGLT-2) İnhibitörleri

Renal proksimal tubulusda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır.Yapılan bazı çalışmalarda DN'nin progresyonunu ve kardiyovasküler mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir.Albuminüriyi azaltır ve GFR'deki düşüşü yavaşlatır.Renoprotektif etkinlik gösterir. Vasküler rezistansı azaltarak kan basıncı kontrolüne katkıda bulunur.İntraglomerüler basınçta azalma sağlayarak hiperfiltrasyon gelişimini önler.Proximal tübüler hasarı azaltır(74,75).

4.4 Yeni Terapotik Hedefler

4.4.1 Anti-İnflamatuvar Tedaviler(Pentoksifilin, Emapticap ve CCX140-B)

Pentoksifilin (PTF), periferik vasküler hastalıkta mikrodolaşımın düzenlenmesinde etkinliği olan metilksantin türevli bir fosfodiesteraz inhibitörüdür.Pro-inflamatuvar sitokinlerde azalmaya yol açarak DN'li hastalarda proteiünüriyi azaltır.Randomize kontrollü bir çalışmada RAS blokajı alan 50 Tip-2 DM hastasında düşük doz pentoksifilinin(400 mg/gün),albuminüriyi belirgin azalttığı gösterilmiştir. Emapticap Pegol, bir monosit kemoatraktan protein - 1/kemokin (CC motifi) ligand 2 (MCP-1/CC2) antagonistidir.12 hafta tedavi alan plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviden bitiminden 8 hafta sonra proteinüriyi azalttığı tespit edilmiştir. CCX140-B, selektif CCR2 inhibitörüdür.Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir(76-78).

4.4.2 Oksidatif Stresi Azaltmaya Yönelik Tedaviler

OS'yi azaltma anti-oksidan sistemlerin artırılmasıyla gerçekleşmektedir. Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GS-H-Px), hem oksijenaz-1 (HO-1) ve tioredoksindir. Başlıca enzimatik olmayan antioksidanlar glutatyon (GSH), vitaminler (C ve E vitaminleri) ve β -karotendir. Tedavideki amaç endojen veya eksojen anti-oksidan enzimatik aktivitenin artırılmasıdır.OS'nin temel kaynağı hiperglisemi olduğu için ,hiperglisemi kontrolü temel tedaviyi oluşturur.Bununla birlikte proteiünüriyi azalttığı gösterilen ARB'ler ayrıca SOD aktivitesini artırarak anti-oksidan etkinlik sağlar(79,80).

4.4.2.1 Resveratrol

Resveratrol, güçlü bir süperoksit, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit temizleyicisi olduğu bilinen doğal bir antioksidandır. ROS'u temizlemenin yanı sıra, Sirtuin 1'in (SIRT1) aktivasyonu yoluyla böbrek hastalığı da dahil olmak üzere yaşa bağlı bozukluklara karşı birçok koruyucu etkiye sahiptir. Böbrek hasarını önlemede yararlı bir tamamlayıcı tedavi olması beklenmektedir(81).

4.4.2.2 Nrf2 Aktivatörleri

Nrf2'nin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu bloke ederek makrofaj inflamatuvar yanıtını baskılar ve renal inflamasyonu azaltır. Nrf2, redoks homeostazının ve hücrel detoksifikasyon yanıtlarının ana düzenleyicisidir. Nrf2'nin aktivasyonu, çeşitli antioksidan enzimlerin ve sitoprotektif genlerin kombine regülasyonu ile sonuçlanır, bu da onu diyabetik komplikasyonlara karşı çekici bir terapötik hedef haline getirir. Gelecekte, Nrf2 aktivasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişmesini önlemede önemli bir terapötik hedef olması beklenmektedir(82,83).

4.4.3 Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Aldosteron, mineralokortikoid reseptör aktivasyonu yoluyla sodyum dengesini düzenleme işlevinin yanı sıra, inflamasyonu ve fibrozu artırma etkisine de sahiptir. Standart tedaviye aldosteron blokerlerinin eklenmesi, birçok klinik çalışmada ek faydalar sağlamıştır. Bu ilaç, ACE inhibitörü veya ARB tedavisine göre hafif bir renoprotektif avantaj göstermiştir. Pratikte sıklıkla spironolakton ve eplerenon kullanılır. Bununla birlikte DM ve kronik böbrek hastalarında(KBH) hiperkalemi riski açısından yakın takip edilmelidir(84,85).

4.4.4 Vitamini D Reseptör Aktivatörleri (VDRA)

Kalsitriol olarak bilinen 1,25-Dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3), vitamin D'nin aktif formudur. RAS aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca podositlere zarar veren ve DN için önemli bir risk faktörü olan fibroblast büyüme faktörü 23(FGF23)'ün seviyelerini azaltır. D vitamini reseptörlerinin aktivasyonu, anti-inflamatuvar, immünojenik ve nefroprotektif etki gösterir. 25(OH)D2 konsantrasyonlarındaki bir azalma, artan albüminüri prevalansı ile ilişkilidir. Bununla birlikte Vit-D eksikliği arttıkça DN'nin progresyonunda hızlanmaktadır. VDRA podosit apoptozunun inhibi ederek podosit hasarını önler. Aktif D vitamininin (hem parikalsitol hem de kalsitriol) KBH hastalarında, RAS'ı bloke etmenin yanı sıra proteinüride önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak DN'nin önlenmesi ve yönetimi için D vitamini takviyesi güçlü bir şekilde önerilmektedir(86-89)

5. KAYNAKLAR

1. Valencia W. M., Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *BMJ*. 2017;356, article i6505 doi: 10.1136/bmj.i6505
2. Xue R., Gui D., Zheng L., Zhai R., Wang F., Wang N. Mechanistic insight and management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:7. doi: 10.1155/2017/1839809.1839809
3. Gheith O., Farouk N., Nampoory N., Halim M. A., Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *Journal of Nephro pharmacology*. 2015;5:49–56.
4. Lim A. K. (2014). Diabetic nephropathy—complications and treatment. *Int. J. Nephrol. Renovascular Dis.* 7:361. 10.2147/ijnrd.s40172
5. Arora M. K., Singh U. K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vascular Pharmacology*. 2013;58:259–271. doi: 10.1016/j.vph.2013.01.001.
6. Kopel J., Pena-Hernandez C., Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World Journal of Diabetes*. 2019;10:269–279. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.269.
7. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol* 2004;286:f8-15.
8. Krishan P., Chakkarwar V. A. Diabetic nephropathy: aggressive involvement of oxidative stress. *Journal of Pharmaceutical Education & Research*. 2011;2:35–41
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
10. Kao M. P., Ang D. S., Pall A., Struthers A. D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(1):1–8. doi: 10.1038/jhh.2009.70.
11. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:176–184. doi: 10.1038/nrendo.2010.212
12. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG, BEAM Study Investigators. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28; 365(4):327-36.
13. Butkowski E. G., Jelinek H. F. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Report*. 2017;22:257–264. doi:

- 10.1080/13510002.2016.1215643.
14. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. Grabias BM, Konstantopoulos K *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Mar 1; 306(5):F473-85.
 15. Tang SCW, Yiu WH .Innate immunity in diabetic kidney disease..*Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr; 16(4):206-222.
 16. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Tesch GH .*Kidney Int*. 2004 Jan; 65(1):116-28.
 17. Fu J, Akat KM, Sun Z, Zhang W, Schlondorff D, Liu Z, Tuschl T, Lee K, He JC .Single-Cell RNA Profiling of Glomerular Cells Shows Dynamic Changes in Experimental Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Apr; 30(4):533-545.
 18. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Klessens CQF, Zandbergen M, Wolterbeek R, Bruijn JA, Rabelink TJ, Bajema IM, IJpelaar DHT *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1; 32(8):1322-1329.
 19. The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy. Wilson PC, Wu H, Kirita Y, Uchimura K, Ledru N, Rennke HG, Welling PA, Waikar SS, Humphreys BD *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Sep 24; 116(39):19619-19625
 20. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis. Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar; 15(3):144-158.
 21. TNF- α pathway and T-cell immunity are activated early during the development of diabetic nephropathy in Type II Diabetes Mellitus. Lampropoulou IT, Stangou M, Sarafidis P, Goulivaki A, Giamalis P, Tsouchnikas I, Didangelos T, Papagianni A *Clin Immunol*. 2020 Jun; 215():108423.
 22. Aberrant recruitment and activation of T cells in diabetic nephropathy. Moon JY, Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lim SJ, Lee SH *Am J Nephrol*. 2012; 35(2):164-74.
 23. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. Zhang C, Xiao C, Wang P, Xu W, Zhang A, Li Q, Xu X *Hum Immunol*. 2014 Apr; 75(4):289-96.
 24. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH *Diabetologia*. 2003 Oct; 46(10):1402-7.

25. New Insights into the Mechanisms of Pyroptosis and Implications for Diabetic Kidney Disease. Lin J, Cheng A, Cheng K, Deng Q, Zhang S, Lan Z, Wang W, Chen J *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 25; 21(19):.
26. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, Macía M, del Castillo N, Rivero A, Getino MA, García P, Jarque A, García J *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jan; 26(1):220-9.
27. Mikuda N., Kolesnichenko M., Beaudette P., Popp O., Uyar B., Sun W., et al. (2018). The IκB kinase complex is a regulator of mRNA stability. *EMBO J.* 37:e98658.
28. DPP4/CD32b/NF-κB Circuit: A Novel Druggable Target for Inhibiting CRP-Driven Diabetic Nephropathy. Tang PM, Zhang YY, Hung JS, Chung JY, Huang XR, To KF, Lan HY *Mol Ther.* 2021 Jan 6; 29(1):365-375.
29. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy. Xu BH, Sheng J, You YK, Huang XR, Ma RCW, Wang Q, Lan HY *Metabolism.* 2020 Feb; 103():154013.
30. The protective role of Smad7 in diabetic kidney disease: mechanism and therapeutic potential. Chen HY, Huang XR, Wang W, Li JH, Heuchel RL, Chung AC, Lan HY *Diabetes.* 2011 Feb; 60(2):590-601
31. NOD2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition of glomerular endothelial cells via MEK/ERK signaling pathway in diabetic nephropathy. Shang J, Zhang Y, Jiang Y, Li Z, Duan Y, Wang L, Xiao J, Zhao Z *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Mar 4; 484(2):435-441.
32. High glucose mediates NLRP3 inflammasome activation via upregulation of ELF3 expression. Wang J, Shen X, Liu J, Chen W, Wu F, Wu W, Meng Z, Zhu M, Miao C *Cell Death Dis.* 2020 May 21; 11(5):383.
33. Epigenomics: the science of no longer-junk DNA. Why study it in chronic kidney disease? Ko, Y. A., and Susztak, K. (2013) *Semin. Nephrol.* 33, 354–362
34. DNA methylation profile: a composer-, conductor-, and player-orchestrated Mammalian genome consisting of genes and transposable genetic elements. Yagi S, Hirosawa M, Shiota K *J Reprod Dev.* 2012; 58(3):265-73.
35. Functional methylome analysis of human diabetic kidney disease. Park J, Guan Y, Sheng X, Gluck C, Seasock MJ, Hakimi AA, Qiu C, Pullman J, Verma A, Li H, Palmer M, Susztak K *JCI Insight.* 2019 Jun 6; 4(11)
36. Epigenome and transcriptome study of moringa isothiocyanate in mouse kidney mesangial cells induced by high glucose, a potential model for di-

- abetic-induced nephropathy. Li S, Li W, Wu R, Yin R, Sargsyan D, Raskin I, Kong ANAAPS J. 2019 Dec 5; 22(1):8.
37. Hyperglycemia affects global 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine in blood genomic DNA through upregulation of SIRT6 and TETs. Yuan EF, Yang Y, Cheng L, Deng X, Chen SM, Zhou X, Liu SM Clin Epigenetics. 2019 Apr 15; 11(1):63.
 38. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. Kato M, Natarajan R Nat Rev Nephrol. 2019 Jun; 15(6):327-345.
 39. Structural and sequence motifs of protein (histone) methylation enzymes. Cheng X, Collins RE, Zhang X Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2005; 34():267-94.
 40. In vivo chromatin remodeling events leading to inflammatory gene transcription under diabetic conditions. Miao F, Gonzalo IG, Lanting L, Natarajan RJ Biol Chem. 2004 Apr 23; 279(17):18091-7.
 41. The renin-angiotensin-aldosterone system in podocytes. Wennmann DO, Hsu HH, Pavenstädt H Semin Nephrol. 2012 Jul; 32(4):377-84.
 42. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Wada J, Makino H Clin Sci (Lond). 2013 Feb; 124(3):139-52.
 43. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. Chawla T, Sharma D, Singh A World J Diabetes. 2010 Nov 15; 1(5):141-5.
 44. Lavoie J. L., Sigmund C. D. Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. Endocrinology. 2003;144:2179–2183. doi: 10.1210/en.2003-0150.
 45. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ Diabet Med. 2003 Aug; 20(8):607-21.
 46. The renin-angiotensin system in glomerular podocytes: mediator of glomerulosclerosis and link to hypertensive nephropathy. Durvasula RV, Shankland SJ Curr Hypertens Rep. 2006 May; 8(2):132-8.
 47. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ Clin Kidney J. 2017 Apr; 10(2):255-256
 48. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. Satirapoj B. J Med Assoc Thai. 2010 Nov; 93 Suppl 6():S228-41.
 49. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E Diabetes. 1983 May; 32 Suppl 2():64-78.
 50. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascu-

- lar Disease in Diabetes Study Group. Stephenson JM, Fuller JH J Diabetes Complications. 1994 Jul-Sep; 8(3):166-73.
51. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K World J Diabetes. 2019 May 15; 10(5):269-279.
 52. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, Gesualdo L, De Nicola L, Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. 2020 Feb; 33(1):9-35.
 53. Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. Zoccali C, Mallamaci F. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 May; 28(3):227-232.
 54. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, Johnson RJ, Kang DH Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Mar 1; 304(5):F471-80.
 55. Immunoregulatory role of TNF alpha in inflammatory kidney diseases. Hernandez T, Mayadas TN Kidney Int. 2009 Aug; 76(3):262-76.
 56. Comparison of osteoprotegerin and vascular endothelial growth factor in normoalbuminuric Type 1 diabetic and control subjects. Esteghamati A, Arefzadeh A, Zandieh A, Salehi Sadaghiani M, Noshad S, Nakhjavani M J Endocrinol Invest. 2013 Jul-Aug; 36(7):474-7.
 57. Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. Zoccali C, Mallamaci F Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 May; 28(3):227-232.
 58. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE Diabetes Care. 2020 Jan; 43(1):122-129.
 59. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM Circulation. 2004 Aug 24; 110(8):921-7.
 60. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G J Diabetes Res. 2015; 2015():801348.
 61. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Dec 15; 305(12):F1629-36.

62. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, Rodríguez-Rodríguez AE, Mora-Fernández C, Navarro-González JF *J Clin Med*. 2020 Feb 7; 9(2):.
63. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. *Diabetologia*. 2012 Mar; 55(3):636-43.
64. Glycemic Targets. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39 Suppl 1():S39-46.
65. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov; 60(5):850-86.
66. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, Sanders PW, Textor SC, Weir MR, Townsend RR *Am J Kidney Dis*. 2013 Aug; 62(2):201-13.
67. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. Umanath K, Lewis JB *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun; 71(6):884-895.
68. Treatment of diabetic kidney disease: current and future targets. Kim MK *Korean J Intern Med*. 2017 Jul; 32(4):622-630.
69. Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KRJ *Am Soc Nephrol*. 2017 Aug; 28(8):2263-2274.
70. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, Andersen MP, Nielsen KK, Huang WC, Strange P *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Jan; 67(1):7-15.
71. Clinical pharmacokinetics of metformin. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb; 50(2):81-98.
72. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, Gesualdo L, De Nicola L, Italian Diabetes Society and the Italian Society of

- Nephrology. *J Nephrol*. 2020 Feb; 33(1):9-35.
73. The Role of Dipeptidyl Peptidase - 4 Inhibitors in Diabetic Kidney Disease. Panchapakesan U, Pollock C *Front Immunol*. 2015; 6():443.
 74. The Role of the Kidney and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. Katz PM, Leiter LA *Can J Diabetes*. 2015 Dec; 39 Suppl 5():S167-7
 75. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. De Nicola L, Gabbaï FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R *Am J Kidney Dis*. 2014 Jul; 64(1):16-24.
 76. The effect of pentoxifylline on reduction of proteinuria among patients with type 2 diabetes under blockade of angiotensin system: a double blind and randomized clinical trial. Ghorbani A, Omidvar B, Beladi-Mousavi SS, Lak E, Vaziri S *Nefrologia*. 2012; 32(6):790-6.
 77. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C- α -deficient diabetic mice. Menne J, Park JK, Boehne M, Elger M, Lindschau C, Kirsch T, Meier M, Gueler F, Fiebeler A, Bahlmann FH, Leitges M, Haller H *Diabetes*. 2004 Aug; 53(8):2101-9.
 78. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H, Portarca A, Tesar V, Heerspink HJ, Schall TJ, CCX140-B Diabetic Nephropathy Study Group. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sep; 3(9):687-96.
 79. Oxidative stress in chronic kidney disease. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun; 34(6):975-991.
 80. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C, VIVALDI investigators. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct; 23(10):3174-83.
 81. Renal protective effects of resveratrol. Kitada M, Koya D *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013():568093.
 82. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Zheng H, Whitman SA, Wu W, Wondrak GT, Wong PK, Fang D, Zhang DD *Diabetes*. 2011 Nov; 60(11):3055-66.
 83. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: how much is too much? Tan SM, de Haan JB *Redox Rep*. 2014 May; 19(3):107-17.
 84. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies.

- Brem AS, Morris DJ, Gong R *Am J Kidney Dis.* 2011 Sep; 58(3):471-9.
85. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD *J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec; 20(12):2641-50.
 86. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May; 89-90(1-5):387-92.
 87. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB *Kidney Int.* 2003 Dec; 64(6):2272-9.
 88. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, Jafer M, Inamdar AS *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14():58.
 89. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ *J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov; 24(11):1863-71.

Bölüm 11

Hıçkırık Yakınması Olan Hastaya Yaklaşım

İhsan BOYACI¹

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dahiliye, İstanbul, iboyaci@medipol.edu.tr , <https://orcid.org/0000-0001-7369-0426>

1. TANIM

İnsan yaşamının herhangi bir döneminde, hemen herkesi etkileyen, yaygın görülen ve geçici olan bir durumdur. Sık olmamakla beraber bazen uzun sürebilir ve bir takım önemli sonuçları olabilir. Hıçkırık bireyin yaşam kalitesini ve ruhsal durumunu ciddi şekilde bozabilir. İngilizce hıçkırık anlamına gelen hiccup hıçkırık esnasında çıkarılan sestən türetilmiştir. Latince "hıçkırık" anlamına gelen "singult"dan "singultus" olarak dönüşmüştür.

Ağır bir yemekten (aşırı yeme, şişkinlik, baharatlı yiyecekler, gazlı içecekler veya aerofaji) sonra, soğuk içeceklerin hızlı bir şekilde içilmesini takiben, alkol, sigara veya ani duygusal değişiklik gibi psikolojik nedenlerin tetiklediği düşünülmektedir. Ara sıra oluşan bu hıçkırık nöbetleri nadiren sıkıntıya veya tıbbi konsültasyona neden olur (1) (2). Sıklığı ve süresi her hastada değişiklik göstermesine rağmen hıçkırıklar süreye göre sınıflandırılır:

1. 48 saat süreli **kısa** hıçkırık atakları
2. 48 saatten 1 aya kadar süren **kalıcı** hıçkırıklar
3. 1 aydan fazla süren **inatçı** hıçkırıklar

2. EPİDEMİYOLOJİ

Hıçkırık nöbetleri sık görülmekle beraber inatçı ve uzun süreli hıçkırıkların insidansı ve prevalansı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Irk, coğrafi veya sosyoekonomik farklılıklar hakkında bir çalışma yapılmamıştır. Genel bir hastaneye başvuran hastaların incelendiği retrospektif bir çalışmada, primer hıçkırık tanısı 100.000 hastada 55 olarak belirlendi. Hıçkırık gastrointestinal veya merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıklarda daha sık görülür. Parkinson hastalığı olan hastaların %20 ve reflü semptomları olan hastaların %10 kadarı tekrarlayan hıçkırıklardan şikayet etmektedir (3) (4). Bir çalışmada 220 olguda inatçı hıçkırık etyolojisi incelenmiş, hastaların % 80 kadarının yaşlı erkeklerden oluştuğu ve çoğunluğunun komorbid durumlarının olduğu bildirilmiştir. Bu komorbid durumlar arasında %20 oranında vasküler hastalıklar, %18 postoperatif durumlar, %17 santral sinir sistemi hastalıkları ve %5 duodenal ülser olarak rapor edilmiştir (5).

Hıçkırık prevalansının çocuklarda, erkeklerde ve komorbid hastalığı olanlarda daha fazla görüldüğü düşünülmektedir (2) (6). Bununla birlikte, ilerlemiş kanserli hastaların %1 ila 9'nun kalıcı veya inatçı hıçkırıklarının olduğu tespit edilmiştir (7). Özofagus kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %27'de hıçkırık saptanmış ve bunun bir özofagus kanseri semptomu olarak düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür (2) (8). Guinness Rekorlar Kitabı, 69 yıl 9 ay süre ile en uzun süreli hıçkırık dönemini belgelemiştir. Cleveland Medicine Program tarafından yapılan bir başka çalışmada, Palyatif Tıp Programı hastalarının %9'nun hıçkırıklardan şikayet ettiği görüldü (2) (9) (10) (Tablo 1).

3. FİZYOPATOLOJİ

Diyaframın ve yardımcı interkostal kasların istemsiz, ani, aralıklarla ve spazmodik kasılmasını vokal kordların aniden kapanması izler, bu da ani bir inspirasyona neden olur, bu esnada "hık,, diye tipik bir ses çıkar (10) (11). Bireyin hıçkırık hızı, genellikle her hıçkırık bölümü için dakikada 4 ila 60 hıçkırık sıklığında meydana gelir (6).

Hıçkırığın refleks arkı afferent, santral ve efferent yoldan oluşan bir kompleksten oluşur. Afferent yolu sempatik sinir zinciri (T6-12), frenik ve vagus sinirleri oluşturur. Efferent yol, diyaframı innerve eden frenik sinir (C3-5), skalen kaslara giden pleksal dallar (C5-7), glottise giden rekürren laringeal sinir ve interkostal kasları innerve eden interkostal sinirlerden (T1-11) oluşur. Santral yeri iyi tanımlanmamıştır, orta ve dorsolateral segmentte retiküler formasyonda medulla oblongatanın (C3-5) rostral omurilik segmentleri olduğuna inanılır. Medulla oblongata ve beyin sapının retiküler oluşumu, frenik sinir çekirdekleri ve hipotalamus arasındaki etkileşimi içerdiği düşünülmektedir . Gama-aminobütirik asit (GABA) ve dopamin, bu refleks için nörotransmitter görevi görür (12). Hıçkırık merkezi ve solunum merkezinin ayrı olmalarına rağmen çeşitli nöronal bağlantılar yoluyla birbirleriyle etkileşime girebileceği tahmin edilmektedir (1) (4) (13). Hıçkırık refleksi tetiklendiğinde inspiratuvar göğüs kasları ve diyafram kasının senkron kasılması olur. Bunu, 35 milisaniye içinde, tipik "hıçkırık" üreten ani bir glottis kapanması takip eder. Bu refleksin nasıl tetiklendiğine dair kesin bir bilgi yoktur (14).

Hıçkırık çoğunlukla kendi kendini sınırlar, uzayan hıçkırık kişinin yaşama kalitesini düşürür. Zihinsel konsantrasyon güçlüğü, stres, uykusuzluk, yorgunluk ve duygu durumunda bozulmalar görülebilir. Yetersiz beslenme ile beraber kilo kaybı ve dehidratasyona kadar varan önemli sonuçlar doğurabilir (2) (15).

4. ETİYOLOJİ

48 saatten kısa süreli hıçkırıklar ciddi bir hastalıktan kaynaklanmaz; aksine, 48 saatten daha uzun süren hıçkırıklar ise nadiren meydana gelir ve ciddi bir hastalıktan kaynaklanabilir.

4.1. İNATÇI HIÇKIRIKLAR

Kalıcı ve inatçı hıçkırıklar çok geniş bir etyolojiye sahiptir:

4.1.1. Merkezi sinir sistemi hastalıkları

İnatçı hıçkırıkların en yaygın nedenleri merkezi sinir sistemi, vagus, frenik sinir ve dallarını etkileyen tümörler, anevrizma ve vasküler malformasyonlar gibi yapısal bozukluklardır (16) (17). Hıçkırık, lateral medüller infarktüs ile de ilişkilendirilmiştir (18). Refleks arkının nöronal ağının travmatik lezyonları (kafa

travması) veya fonksiyonel bozukluğunu oluşturan, siringomyeli, parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda hıçkırık ortaya çıkabilir (19) (20) (21) (22) (23). Medulla veya medullaya bası yapan başka patolojik durumlar da hıçkırığı oluşturabilir (Tablo 1).

4.1.2. Gastrointestinal hastalıklar

Vagus veya frenik sinir dallarının hasarı hıçkırıkların yaygın bir tetikleyicisidir, gastroözofajiyal ve postoperatif nedenler en sık görülenleridir. Özofagus distansiyonu, reflü özofajit, peptik ülser, mide distasyonu, mide kanseri ve hiatus hernisi inatçı hıçkırıklara neden olabilir (4) (24) (25) (26). Endoskopi sonrası sedasyon kullanımı, orofaringeal entübasyon veya işlem sırasında midenin şişmesi nedeniyle hıçkırık ortaya çıkabilir (1) (2) (4) (Tablo 1).

4.1.3. Postoperatif durumlar

Postoperatif oluşan hıçkırıkların frenik sinir irritasyonu ile ilişki olduğunu düşünülmektedir. Genel anestezi sırasında entübasyona bağlı glottik stimülasyon veya intraoperatif olarak meydana gelen visceral irritasyonun rolünden sözedilmektedir. Hava yutulması, sekresyonların yutulması ve kanın aspire edilmesi, hıçkırığı tetikleyebilir (27) (28) (29) (Tablo 1.).

4.1.4. Diğer durumlar

Enfeksiyöz etiyolojiler arasında sistemik enfeksiyonlar, farenjit, özofajit, perikardit, pnömoni, ampiyem, bronşit, plörit, mediastinit, ensefalit ve covid 19 gibi inflamatuvar nedenler inatçı hıçkırıklara neden olur (29) (30). Komşu organlara bası yapan diffuz guatr, torasik lenfadenomegali, miyokard enfarktüsü, sarkoidoz ve astım gibi patolojiler de nedenler arasındadır (31) (32). Diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkili üremi ve elektrolit bozuklukları kronik hıçkırık nedenleri olarak tanımlanmıştır (10) (33) (Tablo 1.).

4.1.5. İlaçlar

Hıçkırık benzodiazepin, barbitüratlar, opioid, alfa-metil dopa, dopamin agonistleri, kemoteröpatik ajanlar ve steroid gibi ilaçların bilinen bir yan etkisidir (2). Aynı zamanda hıçkırık tedavisinde kullanılan bu ilaçların hıçkırığa yol açabilmesi ilginç bir durumdur. Bu durumun beyin sapı ve medullada oblangatada yer alan dopamin, serotonin, opioid, kalsiyum kanalları ve GABA reseptörlerinin rol almaları ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (4) (14). Dekametazon, kemoterapinin neden olduğu yan etkilerin azaltılması dahil olmak üzere çeşitli endikasyonlar için kullanılır. Kemoterapi alan hastalarda deksametazondan metilprednizolona kadar bütün steroid sınıfı ilaçlar hıçkırıkları

hafifletebilir. Ayrıca deksametozana bağılı hıçkırıklar da bildirilmiştir (34) (35). Kemoterapi ajanlarının kullanımı sonrası hıçkırık ortaya çıkmaktadır (36). Sisplatin ve deksametazon kombinasyon kemoterapisi sırasındaki hıçkırıkların, sisplatinin sinerjistik etkisi ile enterokromafin hücreleri ve vagal afferentlerden serotonin salınımına neden olması ile açıklanmaktadır (1) (37) (38) (39) (Tablo 2.).

4.1.6. Psikojenik

Hıçkırıklarla ilişkili psikojenik faktörler arasında kaygı, stres, heyecan ve temaruz yer alır. Psikojenik hıçkırık tanısı diğer nedenler dışlandıktan sonra konmalıdır. Uyku sırasında devam eden hıçkırık öncelikli olarak psikojenik nedenli değildir, başka bir neden aranması gerektiği noktasında yol gösterici olmalıdır. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda psikojenik nedenler göz ardı edilmemelidir (40) (41) (42) (Tablo 1.). Bütün bu olasılıklara rağmen birçok hastada hıçkırık için kesin bir neden tespit etmek zordur.

Tablo 1. Dirençli ve persistan hıçkırığın nedenleri*

Santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları	
1. Vasküler nedenler:	İskemik/hemorajik stroke, arteriovenöz malformasyonlar, temporal arterit, bilateral karotis arter diseksiyonu, vertebral arter diseksiyonu, torasik ve abdominal aort anevrizmaları, vasküler yetmezlik
2. Enfeksiyonlar:	Ensefalit, menenjit, beyin absesi, nörosifiliz, subfrenik abse, tüberküloz, toksoplazmoz, akut romatizmal ateş, tifo, kolera, herpes zoster, HIV, influenza, malaria, SARS-COV-2
3. Yapısal nedenler:	Kafa travması, intrakraniyal neoplazmlar, beyin sapı neoplazmları, multipl skleroz, siringomyeli, hidrosefali, parkinson hastalığı, hidrosefali, beyin apsesi, beyin sapı kompresyonu, inferior olivary kompleksinin işlev bozukluğu, epilepsi, absans nöbet, Alexander lökodiktrofi, nörosarkoidoz, CNS tümörleri, migren, nöromiyelitis optika, Chiari I malformasyonu, periferik sinir tümörleri
Gastrointestinal ve abdominal hastalıklar	
Gastrik distansiyon, gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser, mide volvulusu, yiyecek, hava ve sıvı kaynaklı mide şişkinliği, gastrik atoni, mide kanseri, gastrointestinal kanama, pankreatit, pankreatik kanser, abdominal abse, asit, splenomegali safra ve karaciğer kesesi hastalıkları: perihepatit, kolesistit, kolelitiazis, hepatomegali, hepatit, hepatom, perihepatit karaciğer metastazları, karaciğer transplantasyonu, İnflamatuvar barsak hastalığı, kolon kanseri, bağırsak obstrüksiyonu, appendisit GÖRH, aerofaji- geçirti, özofajitler, özofageal distansiyon ve obstrüksiyon, özofageal stent uygulamaları, akalazya , özofagus kanseri böbrek hastalıkları, hidronefroz, hipenefroma, böbrek transplantasyonu, prostat hastalıkları, gebelik, uterus tümörleri	
Torasik hastalıklar	
Astım, bronşit, pnömoni, plörit, plevral efüzyon, ampiyem, kistler, göğüs travması, akciğer kanseri, kalp ve akciğer transplantı kostal ekzosto, lenfadenopati, mediastinit, mediastinal tümörler, mediastinit	
Kardiyak hastalıklar	
Kor pulmonale, miyokardiyal iskemik, enfarktüs, perikardit, perikardiyal efüzyon, aberran kalp pili elektrotu, Twiddler sendromu	
Kulak-burun-boğaz hastalıkları	
Boyun kistleri, skrofula, guatr, farenjit, larenjit, bölge tümörleri, timpanik membran irritasyonu, dış kulak yolu stimülasyonu	
Diyafragma hastalıkları	
Diyafragma evantrasyon, hiatus hernisi, subfrenik abse, diyafragma tümörleri	
Toksik-metabolik	
Üremi, ateş, hiponatremi, hipokalsemi, hipokalemi, hipokapni, böbrek yetmezliği, hipoadrenalizm, Addison hastalığı, diabetes mellitus, nonketotik hiperglisinemi, Graves hastalığı, gut	
Sistemik hastalıklar	
Sistemik Lupus eritematozus, histoplazmoz, sarkoidoz	
Psikojenik hastalıklar	
Histerik nevroz, konversiyon, şizofreni, ani şok, temaruz, kişilik bozuklukları, anoreksiya nervosa, entürezis	
Hematolojik maligniteler	
Lösemi, lenfoma	
Postoperatif nedenler	
Genel anestezi, entübasyon (glottisin uyarılması), boyunun ekstansiyonu (diafragmatik sinir köklerinin zorlanması), gastrik distansiyon, organların traksiyonu	
Girişimsel nedenler	
Kranial girişimler: Beyin sapı AV malformasyon rezeksiyonu, beyin sapı tümörü cerrahisi, pallidotomi,	
Torasik girişimler: Atriyo fibriler kateter ablasyonu, atriyal pacing telleri	
Abdominal girişimler: Gastroskopi, laparoskopik kolesistektomi, gastrik varis obliterasyonu, özofagus stent laparoskopik fundoplikasyon, periton diyalizi	
Diğer girişimler: Bupivakain ile intraskalen brakial plexus blokajı, santral venöz kateter, kateter migrasyonu, uvulopalatofaringoplasti, mekanik ventilasyondan ayırma	
Ailevi	
İdyopatik	

(*)Kaynaklar; (1), (2), (4), (10) dan alıntı yapılmıştır

Tablo 2. İnatçı hıçkırıklarla ilişkili ilaçların listesi*

Antibiyotikler
β-laktam, azitromisin, trimetoprim/sülfametoksazol
Kemoterapi ajanları
Cis-karboplatin, irinotekan, etoposid, siklofosfamid, vindesine, dosetaksel, paklitaksel, vinorelbin, gempitabin, metotreksat
Kortikosteroidler
Deksametazon, betametazon, parametazon, metilprednizolon, anabolik kortikosteroidler
Analjezikler
Ropivakain, epidural enjeksiyon, levobupivakain epidural enjeksiyon, opioidler: hidrokodon, morfin, NSAİD
Hipnotikler
Propofol
Benzodiazepinler
Midazolam, diazepam, klordiazepoksit
Antikonvülzanlar
Metiloksimid
Antikolinergik
Atropin
Barbitüratlar
Metoheksiton
Antipsikotikler
Klozapin, perfenazin
Dopamin agonistleri/türevleri
Aripiprazol, α-metildopa, levodopa
Dopamin antagonistleri
Risperidon
Progesteron türevleri
Megestrol asetat
Kardiyovasküler
Digoksin, digitoksin
Antiemetikler
Aprepitant, nikotin, eroin, alkol
(*)Kaynaklar: (1), (2), (4), (10) dan alıntı yapılmıştır

5. HASTAYA YAKLAŞIM

Hıçkırıklı hastada ilk yapılması gereken hıçkırığın süresine bağlı olarak kısa, kalıcı veya inatçı olduğunu anlamaktır. Bunun yolu da detaylı bir anamnez almaktan geçer (Tablo 3.).

5.1. Anamnez

İnatçı hıçkırık nedenlerinin bir kısmı, detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile ortaya konabilir.

Hıçkırığın ne zamandan beri var olduğu, ciddiyeti, atakların süresi, hastanın dikkatini çeken herhangi bir faktörle ilişkili olup olmadığı, yemek yeme alışkanlıkları, egzersiz durumu, uyku düzeni, kilo artışı veya azalması, gece terlemesi, ateş durumu, yutma güçlüğü, midede yanma ekşime, ağıza ekşi acı su gelme gibi yakınmalar, şişkinlik, geğirme, nefes darlığı, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, el ayak uyuşması, görme ve işitme fonksiyonları gibi bir sistem dahilinde sorular sorulmalıdır. Hıçkırığı başlatan bir sebebin olup olmadığı, bunun yanında hafifleten veya şiddetlendiren faktörlerin varlığı da

aranmalıdır. Ayrıca kullandığı bitkisel ve tıbbi ilaçlar, bağımlılık yapan narkotik ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, yakın zamanda geçirmiş olduğu operasyonlar, alkol, sigara ve nargile kullanımı sorgulanmalıdır. Kalıcı hıçkırıkların malign hastalıklarla güçlü ilişkisinden dolayı ailesel, çevresel veya davranışsal faktörlere bağlı olarak kanser riskinin artmış olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hıçkırığın uykuda devam durumu sorulmalı psikojenik olup olmadığı dışlanmalıdır (Tablo 3.).

5.2. Fizik muayene

Anamnezden elde edilen bilgiler rehberliğinde detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Genel görünümünden başlayarak saç, konjktiva, sklera, yüz ve detaylı bir baş-boyun muayenesi ile gözden geçirilmelidir. Tiroid bezi muayenesi özellikle unutulmamalıdır. Servikal, supraklavikular, aksiller ve inguinal bölge lenf bezleri sırasıyla dikkatlice muayene edilmelidir. Kulak-burun ve boğaz muayenesi detaylı yapılmalıdır. Sistem muayeneleri bir bütünlük içinde yapılmalı, meme muayenesi dahil edilmeli ve nörolojik sistem muayenesi kranial sinirler kapsayacak şekilde tam anlamıyla yapılmalıdır. Rektal tuşe yapılmadan muayene sonlandırılmamalıdır (Tablo 3.).

5.3. Laboratuvar

Hemogram, glukoz, elektrolitler, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, kardiyak yakınmalarda troponin T ve abdominal semptomlar varsa amilaz ve lipaz dahil olmak üzere laboratuvar testleri anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda istenmelidir (Tablo 3.).

- Kardiyak yakınmaları değerlendirmek amaçlı EKG ve ekokardiyografi istenmeli
- Akciğer radyografisi, solunum fonksiyon testi, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve/veya bronkoskopi ile solunum yakınmalarının değerlendirilmeli
- Merkezi sinir sistemi yakınmalarının kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya lomber ponksiyon ile değerlendirilmesi
- Özafagogastroduodenoskopi ve/veya özofagus manometrisi ile üst gastrointestinal bölge semptomlarının değerlendirilmeli, batin ultrasonografisi, gerekirse batin BT veya MRG ile ileri değerlendirme yapılmalı
- Bilinen ilerlemiş malignitesi olanlarda sebebe ve aldığı tedavilere yönelik tetkikler

Tablo 3. Hıçkırıklı hastaya yaklaşım algoritması*

Anamnez			
Fizik Muayene			
Hıçkırık Süresi Tespiti			
Geçici kısa süreli ?	Kalıcı ?	İnatçı ?	
Fiziksel manevralara cevabını kontrol et			
Durum anamnezi	Hıçkırığa özgün anamnez		
Güncel hastalık, infeksiyon? Travma ?	Başlangıç noktası, başlatıcı bir olayın varlığı		
Son zamanlarda operasyon, girişim ?	Frekansı ve süresi		
Önceden var olan tıbbi durumlar	Duraklama varlığı		
İlaç ve alkol kullanımı	Arttıran ve azaltan durumlar		
	Tedavi girişimleri		
	Uykuda devam ediyor mu?		
Biokimyasal analizler, Akciğer grafisi, EKG			
Ara değerlendirme			
Anormal Akciğer grafisi	Toksik-metabolik	Nörolojik semptom ve bulgu	
Göğüs veya iç hastalıklan ¹	Elektrolit imbalansı ?	Nöroloji ¹	
Spirometre ±	İlaç,alkol, madde	Kranial BT/MRG ±	
Toraks BT ±	Bitkisel ilaç ve takviye?	EEG/EMG ±	
Bronkoscopi ±	İleri toksikolojik analiz		
Anormal EKG veya kardiyak semptom ve bulgu	KBB semptomve bulgu	Malignite	
Kardiyoloji ¹	KBB ¹	Bilinen maligniteye	
EKO , Holter ±	Baş-boyun mRG ±	Yeni malignite teşhisi	
M-SPECT ±			
Koroner anjiyografi ±			
Elektrofizyoloji ±			
Psikojenik semtom ve bulgular	İdyopatik	Ailesel	Gastrointestinal semptom ve bulgu
Dışlama tanısı			İç hastalıklı ve/veya gastroenterolji ¹
Uyku ile ilişkisi			Tüm batın USG
			Endoskopik incelemeler ±
			PH manometre incelmeleri ±
Tespit edilen etiyolojiye yönelik tedavi			
Tetikleyici faktörleri uzaklaştır			
Medikal tedavi			
Tekli ilaç tedavi		Kombinasyon tedavisi	
Takip			
Cevaba göre ilaç değişiklikleri ve yan etki izlemi			

(*)Kaynaklar; (1), (2), (4), (10) ve (56)' dan alıntı yapılmıştır,
 (±);bulgulara göre eklenebilir, (1); muayene ve değerlendirme

6. TEDAVİ

6.1. 48 saatten kısa süreli hıçkırık nöbetleri

Hıçkırığın tedavisi ile ilgili neredeyde herkesin bir tedavi fikri vardır. İnternet sitelerinde onlarca öneri bulabilirsiniz, hatta bunların işe yarayanları da vardır. Farmakolojik ajanların potansiyel yan etkileri, tedavi de kullanılan bazı ajanların hıçkırık yapması, insanların ilaç kullanımına karşı çekinceleri, farmakolojik tedaviye başlamadan önce farmakolojik olmayan fiziksel manevralar ve alternatif tıp tedavilerini gündeme getirmektedir. .

Yaygın olarak kullanılan nonfarmakolojik fiziksel manevralar (1) (2) (4);

- Solunum manevraları nefes alma ve tutma döngüsü (5-10 sn tutarak inspirasyon-ekspirasyon, Valsalva manevrası hiperkapniye neden olur)
- Nazofarenjiyal stimülasyon (su içme, dili elle çekme, burun içine sirke alınması, eter-amonyak gibi ağır kokulu maddelerin solunması)
- Vagal stimülasyon (yüze soğuk kompres, karotis masajı, çok soğuk su içmek veya gargara yapmak, limon ısırmak, dili çekmek, bir çay kaşığı kuru şeker yutmak, göz kürelerine nazıkçe bastırmak)
- Diyafram irritasyonunu önleme (öne eğilme, dizleri göğsüne çekmek)
- Frenik siniri harekete geçirerek diyaframı daraltan, önemli aspirasyon eforu gerektiren bir valfe sahip sert bir tüpten su içmek
- Akupunktur, tamamlayıcı veya alternatif tıp tedavileri
-

Hıçkırık tedavisi genellikle altta yatan nedenin yönelik olmalıdır. Şimdiye kadar tüm olgularda etkili bir yöntem bulunamamıştır ama yine de farmakolojik tedaviye nazaran zararsız görünen bu yöntemleri kullanmakta sakınca olmasa gerektir (10).

6.2. 48 saatten 1 aya kadar süren kalıcı hıçkırıklar

Kalıcı hıçkırıklara sebep olan etiyojijiyi aramak için değerlendirme yapmak gerekir. Kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene sonrası elde edilen verilerden yola çıkarak, bir sistem dahilinde laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile alttaki etiyojijiyi ulaşılmalıdır (Tablo 3.). İlerlemiş malignitesi olan hastalarda, etiyojijiler için kapsamlı testlerden ziyade farmakolojik ajanlarla semptomların hafifletilmesi tedavi hedefi olmalıdır.

Kronik hıçkırıklar için yaygın olarak kullanılan birkaç ilaç vardır. Bu ilaçların çoğu dopaminerjik veya GABA’erjik yollarla etki eder. Bunlar klorpromazin, haloperidol, benzodiazepinler, gabapentin, metoklopramid ve baklofen içerir. Bu ilaçların önemli yan etkileri vardır, örneğin klorpromazin daha önce kullanım

onayı almasına rağmen özellikle hipotansiyon, idrar retansiyonu ve deliryum gibi yan etkilerden dolayı onayı geri alınmıştır. Bunlar arasında kesin seçim yapacak yeterli randomize çalışma yoktur(2) (43) (44) (45).

Hıçkırığın tedavi edilebilir bir nedeni bulunamamışsa ampirik olarak ilaç kullanılabilir. Ampirik tedaviye bir proton pompa inhibitörleri (PPI) ile başlanır, yanıtızsızlık durumunda diğer ilaçlara geçilebilir. Baklofen, gabapentin veya metoklopramidin ikinci basamakta seçilmesi yerinde olur (Tablo 4.).

Proton pompa inhibitörleri

Gastroözafajiyal reflü hastalığı (GÖRH) veya diğer gastrointestinal nedenlere bağlı hıçkırıklarda PPI kullanılabilir. Klasik reflü semptomlarının yokluğunda bile, güvenli olduğu bilinen bu ajanlar ampirik olarak birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. PPI'lar asit salgısını azaltarak hıçkırıkları iyileştirebilir. GÖRH tanısı alan 266 hastanın içinde hıçkırığı bulunan 12 bireyde PPI tedavisinden sonra hıçkırık yakınmasının geçtiği rapor edildi (46) (47) (48). PPI'lar günlük iki kez 20- 40 mg dozlarında kullanılabilir (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Metoklopramid

Hıçkırık için kullanılan ajanlar arasında güçlü karşılaştırmalı veriler az olsa da, randomize kontrollü çalışmalarda baklofen ve metoklopramidin plaseboya kıyasla etkinliğini göstermiştir. Kalıcı hıçkırıkların periferik nedenleri için ilk tercih olarak metoklopramid önerilir. Bir dopamin antagonisti ve prokinetik ajan olan metoklopramid, gastrointestinal ve gastrointestinal olmayan kalıcı hıçkırıklar için bir tedavi seçeneğidir. Çeşitli nedenlerden dolayı inatçı hıçkırıkları olan 14 hastadan oluşan bir vaka serisi metoklopramidin hıçkırıklarda dramatik bir rahatlama gösterdiğini ileri sürmüştür ve yine 36 hastadan oluşan randomize kontrollü bir pilot çalışmada, metoklopramidin plaseboya kıyasla hıçkırıkları gidermede veya iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur (49) (50). Ayrıca migrenli hastaların hıçkırığında etkili olduğu savunulmuştur (51). İlk metoklopramid dozu, günde üç veya dört kez ağızdan 10 mg'dır. Potansiyel yan etkiler, özellikle yüksek dozlarda ve kronik kullanımda, tardif diskinezi dahil olmak üzere ekstrapiramidal yan etkileri içerir. Metoklopramid intravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) uygulama için de mevcuttur, bu nedenle oral ilaç alamayan hastalar tarafından kullanılabilir (1) (4) (10). Bunlara rağmen yan etki, tolere edilebilirlik ve etkinlik hakkındaki sonuçlar, güvenli kullanım için çekinceleri tam anlamıyla gidermeye yetmemektedir (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Baklofen

Nörolojik durumlarda iskelet kasının spastik kasılmalarını azaltmak için yaygın olarak kullanılan, motor nöronlar üzerinde presinaptik blokaj yapan bir GABA-B agonistidir. Ayrıca, alt özofagus sfinkterinin ve diyaframın geçici gevşemelerini önleyen vagal efferent sinirler üzerinde merkezi ve periferik etkileri vardır. Yemeklerden sonra reflü baskılayan özofago-gastrik bileşke üzerinde de etkileri vardır (4). Baklofen, kalıcı ve inatçı hıçkırıkların özellikle merkezi nedenli etiyojolojiye sahip olanların tedavisinde birinci basamak ajan olarak kabul edilir (1) (2) (43) (50). Randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir. İnmeli 30 hastada kalıcı hıçkırık tedavisi için plasebo ile karşılaştırılmış ve daha etkili olduğu gösterilmiştir (52). GÖRH olan ve olmayan 37 hastanın prospektif bir kohort çalışmasında, ilk tedavi olarak verilen baklofen, 18 hastada uzun süreli tam iyileşme ve 10 hastada hıçkırıklarda önemli bir azalma sağladı (53). Oral olarak, günde üç kez 5 ila 10 mg'lık dozlar halinde maksimum 45 mg'a kadar verilebilir. En sık görülen yan etkiler uyuşukluk ve baş dönmesidir, ancak çoğu bireyde yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Baklofenin yan etkileri özellikle yüksek riskli hastalarda şiddetli olabilir. Böbrekten atılımı olduğundan dolayı böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı yapılmalı ve kontrollü verilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aşımında yürüme güçlüğü, kas güçsüzlüğü, bilinç bozukluğu ve mekanik ventilasyon ihtiyacına kadar varan şiddetli solunum depresyonu meydana gelebilir (1) (6) (54) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Klorpromazin

Klorpromazin, hıçkırık için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu amaç için yaygın olarak kullanılmış olmasına rağmen, yan etki potansiyeli nedeniyle artık hıçkırık tedavisi için ilk tercih olmaktan çıkmıştır. Hıçkırık için klorpromazinin etkinliğine ilişkin kanıtlar 1950'lerdeki vaka serilerine dayanmaktadır. 50 ve 24 hastadan oluşan iki vaka serisi ve muhtemelen hipotalamusta bir dopamin blokajının aracılık ettiği hıçkırıklardaki faydasını desteklemektedir (55) (56). İnmatçı hıçkırıkların tedavisi için günde üç kez ağızdan 25 mg klorpromazin başlatılır, hıçkırık devam ederse, tolere edilirse günde üç kez oral olarak 50 mg'a yükseltilebilir. Ancak yaşlı erişkinlerde ve doza bağlı olabilecek yan etkilerin (hipotansiyon, uyuşukluk) geliştiği hastalarda günde üç kez ağızdan 10 mg kullanılabilir. İki ila üç günlük oral tedaviye rağmen devam eden refrakter hıçkırıkları olan veya oral ilaçları tolere edemeyen hastalarda, klorpromazin IM yolu ile uygulanabilir. Bir IM dozundan sonra semptomlar devam ederse, klorpromazin uygun önlemlerle tek bir IV doz olarak uygulanabilir: IV uygulanan klorpromazin, çocuklarda 0.5 mg/dakika'yı ve

yetişkinlerde 1 mg/dakika geçmeyecek bir oranda büyük miktarda salın (500 ila 1000 mL salın) içinde seyreltilmelidir. Hipotansiyonu önlemek için infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra 30 dakika boyunca hasta sırtüstü yatırılmalıdır (10). Kısa süreli kullanımda potansiyel yan etkiler arasında hipotansiyon, idrar retansiyonu, deliryum, distonik reaksiyonlar ve uyuşukluk bulunur. Uzun süreli kullanımda ise tardif diskinezi riski artar (1) (2) (4)(Tablo 4.) (Tablo 5.).

Gabapentinoidler

Epilepsi tedavisinde kullanılan bu ilaçlar merkezi nöronlar üzerindeki uyarıcı sodyum kanallarını inhibe ederek veya merkezi sinir sistemindeki (MSS) uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltarak GABA'nın santral inhibitör etkisini artırırlar. Gabapentinin merkezi tip hıçkırıklar üzerindeki etkinliği, herhangi bir randomize kontrollü çalışma tarafından güçlü bir şekilde desteklenmemektedir. Bununla birlikte, gabapentinin merkezi bir etiyolojiye sahip hıçkırık tedavisi için potansiyel bir aday olabileceğini gösteren birkaç vaka raporu ve sistematik inceleme vardır. Gabapentinin nöropatik ağrı kontrolü için palyatif ortamda yararlı olduğu göz önüne alındığında, gabapentini denemek faydalı olabilir. Ayrıca baklofen ve gabapentinin uzun süreli tedavi sırasında yan etkilere neden olma olasılığı standart nöroleptik ajanlardan daha düşüktür (2) (4). Bir başka GABA-analoğu olan pregabalinin hıçkırık tedavisindeki etkinliği bir olgu sunumunda bildirilmiştir (57). Hıçkırık için gabapentin dozu günde üç kez 100 ila 400 mg arasında değişir. Refrakter hıçkırıklar için gabapentin ayrıca bir proton pompa inhibitörü, baklofen veya metoklopramid ile kombinasyon halinde kullanılmıştır (1) (2) (4).

Sedasyon, görme bozukluğu, yorgunluk, baş dönmesi ve sakarlık rapor edilmiştir, ancak bütün çalışmalarda bunlar bildirilmemiştir. Ayrıca bunların hıçkırık tedavisinde etkinliği olan tüm ilaçlarla olabileceği ileri sürülmüştür. Gabapentin böbrek yoluyla atılır, bu da onu hepatik metabolizma içindeki olası etkileşimler açısından güvenli bir ilaç haline getirir, ancak böbrek yetmezliği olan hastalara verildiğinde dikkatli olunması gerekir (1) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Diğer ilaçlar ve ilaç kombinasyonları

Nifedipin vaka çalışmasında denendi, etkisi görüldü ama hipotansif yan etkilerinden dolayı dikkatle reçete edilmelidir. Ayrıca baş ağrısı, periferik ödem ve solunum üzerine yan etkileri olabilir. Nimodipinde bir kalsiyum kanal blokörü olarak daha iyi bir MSS penetrasyonu gösterir ve bu nedenle tercih edilebilir (58) (59).

Anti-epileptik ilaçlardan fenitoin, valproik asit ve karpamazepin kalıcı hıçkırıkların alternatif basamak tedavisinde kullanılmıştır. Kilo alımı, karaciğer yetmezliği, nörolojik ve duyu durumu bozukluğu gibi yan etkileri olmuştur.

Toksik yan etkiler ve dar bir terapötik pencere, onları daha az tercih edilen ilaçlar haline getirir, plazma seviyeleri izlenmeli ve alternatif tedavide düşünülmelidir (1) (60) (61) (62).

Hıçkırık tedavisinde etiyolojinin fazlalığı kadar ilaç kullanımının da kalabalıklığı vardır. Amitriptilin, sertralin, metilfenidat, kinidin, nefopam, esrar, amantadin, lidokain, haloperidol ve midazolam gibi ajanlar da denenmiştir. Kronik hıçkırıkların tedavisinde kullanılan ajanlar bazen semptomun nedeni olarak bulunur. Örneğin atropin, lokal anestezipler ve midazolam gibi benzodiazepinlerin "çifte rol" oynadığı rapor edilmiştir (1). Midazolam etkin bir şekilde kullanılmıştır, sedasyon oluşturmada sürekli IV infüzyon veya subkutan (SC) olarak uygulanır. Lidokainin IV infüzyonunun etkisi vardır, postoperatif hastalarda hıçkırıklara neden olabilir ve özellikle ileri hastalığı olanlarda önemli kardiyovasküler ve nörolojik toksisite riski vardır. Nebulize lidokain duyuşal sinirler üzerinde etkili olabilir ve daha iyi bir yan etki profiline sahiptir, ancak nebulizasyon sonrası aspirasyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (54) (Tablo 2.) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Birden fazla ilacın birlikte kullanımına ilişkin yayınlanmış veri çok azdır; bununla birlikte, bir vaka çalışması, olanzapinin baklofen ile kombine edilmesinin, birden fazla tek ajana dirençli inatçı hıçkırıkların tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. Olanzapinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin kısmen, omurilikte hıçkırık oluşumunda rol oynayan refleks yayları üzerindeki frenik motonöronal aktiviteyi artıran serotoninine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca olanzapinin bir dopamin D2-reseptör antagonisti olduğundan, bu etkinlikte rol oynamış olabilir (63). Kombinasyon tedavisinde sisaprid ve omeprazolün sırasıyla mide boşalmasını kolaylaştırarak ve mide asidi üretimini azaltarak, periferden varsayılan bir supraspinal hıçkırık merkezine afferent girişi azalttığı düşünülmektedir. Baklofenin uyarılabilirliği azalttığı ve refleks hıçkırık aktivitesini baskıladığı düşünülmektedir. Tedavi edilen hastaların %40'ında (15'in 6'sı) hıçkırığın tamamen kaybolmasına neden oldu. Hastaların %20'si (15 kişiden 3'ü) önemli bir rahatlama yaşadı (64). Sisaprid yan etki profilinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. İnâtçı hıçkırıkların tedavisinde kombinasyon tedavisinin kullanımına ilişkin veriler henüz yeterli değildir.

6.3. İnâtçı hıçkırık ve farmakoterapi tedavisinin süresi

Hıçkırık azalırsa, tedavi genellikle hıçkırığın kesilmesinden sonraki gün durdurulabilir. Etkili ajanı bıraktıktan sonra hıçkırıklar tekrarlıyorsa, ajanın daha uzun süreli kullanılması gerekebilir. Palyatif bakım alan bazı hastalarda, belirsiz bir farmakoterapi süresi belirtilebilir.

İlk ilaç etkisiz ise, üç ila dört haftalık kullanımdan sonra tedaviyi değiştirmek ve etkili bir tedavi bulmaya çalışarak buna devam etmek mantıklıdır. Tek ajan tedavisi yetersiz ise kombinasyon tedavisi denenebilir, ancak kullanımı hastanın diğer komorbiditelerine ve tedaviye toleransına bağlıdır. Fiziksel manevralara cevap alınmazsa farmakolojik tedaviye ilk olarak PPI ile başlanmalı, eğer reflü semptomları da belirgin ise sodyum aljinatta eklenebilir. Periferik etiyoolojiye sahip olan hıçkırıkların ister nedeni gastrik isterse de nongastrik olsun metoklopramid kullanılabilir. PPI, metoklopramid ve aljinat kombine edilebilir. 4 haftalık bir PPI tedavisinden sonra hıçkırık rahatlamıyorsa, GABA analoglarından baklofen veya gabapentininden biri ile tedaviye devam etmek uygun olabilir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda, baklofen sedasyon ve diğer nörolojik yan etkilerinden dolayı tercih edilmemelidir. Nörolojik hastalık ön planda ise gabapentin ilk planda verilmelidir. Üç ila dört haftalık baklofen veya gabapentin sonrasında hasta halen semptomatik olmaya devam ederse, başlangıçta metoklopramid tercih edilmemişse üç ila dört hafta süreyle metoklopramidle devam edilmelidir. Semptomlar devam ederse, klorpromazine geçilebilir veya diğer ilaçlar (midazolam, nimodipin, olanzapin, lidokain, metilfenidat, deksametazon, nifedipine ve haloperidol) denenebilir (1) (2) (4) (10) (54) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Hıçkırığa neden olan hastalığın tedavisi, fiziksel manevralar ve farmakoterapiye rağmen inatçı hıçkırığın tedavisinde başarılı sağlanamazsa, tamamlayıcı tıp işlemleri ve cerrahi müdahaleler düşünülmelidir.

6.4. Girişimsel ve alternatif yaklaşımlar

Akupunktur

Kalıcı ve inatçı hıçkırıklar için hipnotizma ve akupunktur gibi alternatif yaklaşımlar da kullanılmıştır. Ancak, çoğu yayın sadece az sayıda vakaya atıfta bulunduğu ve çoğunlukla bir kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmadığından, bu konudaki çalışmaların bilgilendirici değeri eleştirel olarak görülmelidir. Bugüne kadar, bir Cochrane incelemesinde değerlendirilecek kriterleri karşılayan 305 katılımcıyı içeren sadece 4 randomize kontrollü çalışma, farklı akupunktur tekniklerinin etkinliğini karşılaştırdı, ancak tüm çalışmalarda yanlılık hatası riski yüksekti ve yapısal farklılıklar nedeniyle meta-analiz imkansızdı (65). Randomize çalışmaların aksine akupunktur, 16 kanserli hastanın 13’de hıçkırığı geçirdiği ve geri kalanlarda azalttığı ileri sürülmüştür (66). Akupunktur ile ilgili kanıtlar eksiktir ama genellikle güvenli bir prosedür olarak kabul edilir (67) (68). Ayrıca hipnotizma da inatçı hıçkırık tedavisinde denenmiştir (4) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Refleks arkına yönelik girişimler

Vagus ve frenik sinirin stimülasyonu veya blokajı sonrası inatçı hıçkırıkların çözüldüğüne dair vaka raporları vardır. Kore'den bir vaka raporu, kısa süreli pozitif basınçlı ventilasyon ile inatçı hıçkırıkların geçtiğini yayınladı (69). Lokal anestezi ile frenik sinirin bloke edilmesi veya frenik sinirin ezilmesi gibi cerrahi yaklaşımlar, dirençli olgularda başarılı olabilir (70) (71).

Bir hemidiyaframı geçici veya kalıcı olarak hareketsiz hale getiren bir prosedürü gerçekleştirmeden önce her iki hemidiyaframın da çalışır durumda olduğundan emin olmak önemlidir. Servikal ve torakal epidural bloktan sonra hıçkırıklarda tam remisyon sağlandığını bildiren vakalar vardır (72) (73). Özofagusta bilinen bir skuamöz hücreli karsinom öyküsü olan 60 yaşında bir erkek spontan perfore özofagus nedeniyle kendiliğinden genişleyebilen stentler kullanılarak palyatif bakıma alınmıştır. Girişim ardından inatçı hıçkırıklar ve buna bağlı mediastinal ağrı gelişmiş. Konservatif tedavi hiçbir rahatlama sağlamayınca bupivakain ve depomedrol ile ultrason eşliğinde sol frenik sinir bloğu yapılmış. 3 gün sonra sağ frenik sinir üzerinde de aynı prosedür uygulanmış. Bu işlem hıçkırığın ve ilişkili mediastinal ağrının tamamen geçmesiyle sonuçlanmış. Sol frenik sinir bloğundan 2 ve 4 hafta sonra yapılan takipte hastanın hıçkırıklarının tamamen azaldığı görülmüş. Postoperatif inatçı hıçkırıklar da ve metastatik kolon kanseri vakasında da aynı yöntem denenmiştir (74) (75) (76) (Tablo 4.) (Tablo 5.).

Tablo 4. Kalıcı ve inatçı hıçkırık tedavi algoritması***

Başlangıç	• Davranış ve yeme alışkanlığı değişiklikleri • Fiziksel manevralar
1. basamak	• 1. Kuşak • Periferik • Gastrik; PPI 2x40 mg, Aljinat 10 ml yemek sonrası ve/veya • Gastrik; Metoklopramid¹ 3 x 10mg (II)* • Nongastrik; Metoklopramid 3 x 10mg • Merkezi • Baclofen² 5-15 mg x 3 /gün (II)* • 4 hafta sonunda cevap yok 2. basamağa geç
2. basamak	• 2. Kuşak • Merkezi veya periferik • Baclofen 5-15 mg x 3 /gün (IV)* • veya • Gabapentin³ 100–400 mg x 3 /gün (IV)* • 4 hafta sonunda cevap yok 3. basamağa geç
3. basamak	• 3. Kuşak • Metoklopramid 3 x 10mg başlangıçta denenmediyse • veya • Klorpromazin 10-50 mg x 3/gün oral veya iv • 4 hafta sonunda cevap yok alternatif tedavilere geç • Kombinasyon tedavileri dene **
Alternatif tedaviler	• periferik; • Midazolom, nimodipin, olanzapin, lidokain (IV)* • Merkezi; • Haloperidol veya nimodipine (IV)* • Akupunktur
Girişimsel tedviler	• Frenik sinir blokajı • Periferik sinir stimülasyonu

(*); kanıt seviyesi, (**); kombinasyon tedavisinde etkin yan etki takibi,

(¹); domperidon alternatif, (²); böbrek doz ayarı, (³); pregabalin alternatif,

(***)Kaynaklar; (1), (2), (4), (10) ve (56)'dan alıntı yapılmıştır

Tablo 5. Hıçkırık tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları*

İlaçlar	Dozları
Proton pompa inhibitörleri	20-40 mg günde 2 kez
Metoklopramid	10 mg günde 3 kez
Baclofen	5-15 mg günde 3 kez
Gapabentin	100-400 mg günde 3 kez
Klorpromazin	10-50 mg günde 3 kez oral/iv
Midazolam	10-60 mg/24 saat sc
Haloperidol	1-4 mg /24 saat sc, oral, im
Pregabalin	75-150 mg günde 2 kez
Domperidone	10 mg günde 3 kez

iv; intravenöz, sc; subkutan, im; intramuskular

(*)Kaynaklar; (1), (2), (4), (10) ve (56)' dan alıntı yapılmıştır

Sonuç olarak;

- 48 saati geçiren hıçkırıklar detaylı araştırma gerektirir.
- Hayat tarzı ve yeme alışkanlığı değişiklikleri ile bazı hıçkırıklar sonlanabilir.
- Araştırmanın ilk kuralı detaylı bir anamnez ve kapsamlı etkin bir fizik muayenedir.
- Hıçkırığın nedeni bulunursa, bu nedenin ortadan kaldırılması kesin çözüm şeklidir.
- Nedeni bulunmayan hıçkırıklarda ilk olarak fiziksel manevralar uygulanmalıdır.
- Başarılı olunmadığı durumlarda iç hastalıkları uzmanına başvurulmalıdır.
- Bundan sonraki tedavi ilaç tedavisidir, başarı sağlanamazsa ehil ellerde alternatif tedaviler ve cerrahi yöntemler denenmelidir.

Kaynaklar

1. Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: An Underestimated Problem. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1169–83.
2. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. Vol. 8, *BMJ Supportive and Palliative Care*. 2018.
3. Cymet TC. Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995–2000. *J Natl Med Assoc*. 2002;94(6).
4. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: The pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1037–50.
5. Souadjian J V., Cain JC. Intractable hiccup. Etiologic factors in 220 cases. *Postgrad Med*. 1968;43(2).
6. Woelk CJ. Managing hiccups. *Can Fam Physician*. 2011;57(6).
7. Alshammary S, Duraisamy B, Saleem LA, Al Fraihat L, Altamimi A, Brown S. Palliative management of intractable hiccups in a patient with an advanced brain tumour. *J Heal Spec*. 2016;4(4).
8. Khorakiwala T, Arain R, Mulsow J, Walsh TN. Hiccups: An unrecognized symptom of esophageal cancer? Vol. 103, *American Journal of Gastroenterology*. 2008.
9. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):175–9.
10. UpTo Date [Internet]. 2022.
https://www.uptodate.com/contents/hiccups?search=overview-of-hiccup&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display
11. Budrewicz S, Góral M, Podemski R. Pathophysiology and treatment of hiccup. Vol. 59, *Przegląd lekarski*. 2002.
12. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Uchihara T, Nakamura A, Haga C, Yokota O, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: A study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* [Internet]. 2009;285(1–2):241–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.014>
13. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog*. 2010;57(4):150–7.
14. Nausheen F, Mohsin H, Lakhani SE. Neurotransmitters in hiccups. *SpringerPlus*. 2016; 5:1357 DOI 10.1186/s40064-016-3034-3
15. Nishikawa T, Araki Y, Hayashi T. Intractable hiccups (singultus) abolished by risperidone, but not by haloperidol. 2015; Available from: www.biomedcentral.com/submit
16. Tariq K, Das JM, Monaghan S, Miserocchi A, Meevov A. Case Report – Open Access International Journal of Surgery Case Reports A case report of Vagus nerve stimulation for intractable hiccups. *Int J Surg Case Rep*

- [Internet]. 2021;78:219–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.12.023>
17. Kolodzik PW, Filers MA. Hiccups (Singultus): Review and approach to management. *Ann Emerg Med*. 1991 May 1;20(5):565–73.
 18. Fujimaki M, Takanashi M, Kobayashi M, Wada K ichiro, Machida Y, Kondo A, et al. Cerebrospinal fluid dissemination of anaplastic intraventricular meningioma: Report of a case presenting with progressive brainstem dysfunction and multiple cranial nerve palsies. *BMC Neurol*. 2016;16(1).
 19. Hashiguchi M, Fujita A, Ikeda M, Morikawa M, Kohmura E. Intractable Hiccups After Coil Embolization of Partially Thrombosed Posterior Inferior Cerebellar Artery Aneurysm. *World Neurosurg*. 2018;111.
 20. Funakawa I, Yasuda T, Terao A. A case of multiple sclerosis with intractable hiccups and sleep apnea syndrome. *Clin Neurol*. 1992;32(7).
 21. Payne S, Tisch S, Cole I, Brake H, Rough J, Darveniza P. The clinical spectrum of laryngeal dystonia includes dystonic cough: Observations of a large series. *Mov Disord*. 2014;29(6).
 22. Jeong JH, Im S Bin, Shin DS, Hwang SC, Kim BT. Intractable hiccups caused by syringobulbia and syringomyelia associated with intramedullary spinal hemangioblastoma. *Eur Spine J*. 2015;24.
 23. Itabashi R, Endo K, Saito T, Fukuma K, Yazawa Y. Supratentorial infarcts accompanying hiccup. *Brain Behav*. 2019;9(11).
 24. Shay SS, Myers RL, Johnson LF. Hiccups associated with reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1984;87(1).
 25. Cabane J, Bizec JL, Derenne JP. Le hoquet chronique est souvent une maladie œsophagienne. Une étude prospective de 184 cas. *Presse Med*. 2010 Jun 1;39(6):e141–6.
 26. Chongsrisawat V. Intractable Hiccups and Gastroesophageal Reflux Disease Attributable to Brain Tumor: A Case Report. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;2(2).
 27. Hansen BJ, Rosenberg J. Persistent postoperative hiccups: a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37(7).
 28. Grifoni E, Marchiani C, Fabbri A, Ciuti G, Pavellini A, Mancuso F, et al. A Case of Persistent Hiccup after Laparoscopic Cholecystectomy. *Case Rep Surg*. 2013;2013.
 29. Quiroga JB, García JU, Guedes JB. Hiccups: A common problem with some unusual causes and cures. *Br J Gen Pract*. 2016;66(652).
 30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 31. Yuan SM. Myocardial ischemia presenting with hiccups. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2019;29(5).
 32. Neumann M, Lazo KG, Stover D. Sarcoidosis presenting as hiccups.

- Respirol Case Reports. 2020;8(6).
33. Demirci H, Gülşen M. Hıçkırık (Singultus). Güncel Gastroenteroloji. 2014;18(2):277–84.
 34. Lee G-W, Oh SY, Kang MH, Kang JH, Park SH, Hwang IG, et al. Treatment of Dexamethasone-Induced Hiccup in Chemotherapy Patients by Methylprednisolone Rotation. *Oncologist*. 2013;18(11).
 35. Karampoor S, Afrashteh F, Laali A. Persistent hiccups after treatment of COVID-19 with dexamethasone: A case report. *Respir Med Case Reports*. 2021;34.
 36. Kang JH, Bruera E. Hiccups during Chemotherapy: What Should We Do? Vol. 18, *Journal of Palliative Medicine*. 2015. 18(7), p. 572. <https://doi.org/10.1089/jpm.2015.0106>
 37. Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Kagaya H. Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One*. 2017;12(2).
 38. Nakanishi K, Sugiyama K, Abe Y, Endo T, Ohsaki Y. Persistent chemotherapy-induced hiccups successfully treated with pregabalin. *Japanese J Cancer Chemother*. 2017;44(1).
 39. Hosoya R, Tanaka I, Ishii-Nozawa R, Amino T, Kamata T, Hino S, et al. Risk Factors for Cancer Chemotherapy-Induced Hiccups (CIH). *Pharmacol & Pharm*. 2018;09(08).
 40. Theohar C, McKegney FP. Hiccups of psychogenic origin: A case report and review of the literature. *Compr Psychiatry*. 1970;11(4).
 41. Sarkar S, Mehra A, Subodh B. Psychogenic hiccup in children and adolescents: A case series. *J Fam Med Prim Care*. 2014;3(2).
 42. Siddiqui J, Qureshi S, Allaihy A, Mahfouz T. Intractable hiccups (Singultus) of psychogenic origin- a case report. *J Behav Heal*. 2019;Vol 8, NO. 1, Page 20–23 10.5455/jbh.20181212031940.
 43. Ramirez FC, Graham DY. Treatment of Intractable Hiccup with Baclofen: Results of a Double-Blind Randomized, Controlled, Cross-over Study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12).
 44. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1).
 45. Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic Interventions for Intractable and Persistent Hiccups: A Systematic Review. *J Emerg Med*. 2017;53(4).
 46. Dore MP, Pedroni A, Pes GM, Maragkoudakis E, Tadeu V, Pirina P, et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2).
 47. Koçkar C, İşler M, Cüre E, Şenol A, Baştürk A. Hiccup due to gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gen Med*. 2009;6(4).
 48. Kasha A, Noorul Ameen KH, Chitradatwant Manikandan V, Aravind R. Persistent hiccups due to gastro esophageal reflux disease (GERD). *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(4).
 49. Madanagopalan N. Metoclopramide in hiccup. *Curr Med Res Opin*.

- 1975;3(6).
50. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: A multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J*. 2014;44(12).
 51. Gupta VK. Metoclopramide for migraine-associated hiccup. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5).
 52. Zhang C, Zhang R, Zhang S, Xu M, Zhang S. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2014;15(1).
 53. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP. Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Respir J*. 1995;8(2).
 54. Woelk CJ. Palliative Care Files Managing hiccups. *Can Fam Physician*. 2011;57:672–5.
 55. Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *J Am Med Assoc*. 1955;157(4).
 56. Rey CM, Cajoto IV. Hiccup. Review of 24 cases. *Rev Med Chil*. 2007;135(9).
 57. Matsuki Y, Mizogami M, Shigemi K. A case of intractable hiccups successfully treated with pregabalin. Vol. 17, *Pain Physician*. 2014.
 58. Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH, Daigh JD. Nifedipine for intractable hiccups. *Neurology*. 1990;40(3).
 59. Hernandez JL, Fernandez-Miera MF, Sampedro I, Sanroma P. Nimodipine treatment for intractable hiccups [4]. Vol. 106, *American Journal of Medicine*. 1999.
 60. Nishimura M. Intractable hiccup in two severely handicapped patients during phenytoin therapy. *No To Hattatsu*. 1996;28(5).
 61. Jacobson PL, Messenheimer JA, Farmer TW. Treatment of intractable hiccups with valproic acid. *Neurology*. 1981;31(11).
 62. McFarling DA. Letter: Carbamazepine for hiccoughs. *JAMA J Am Med Assoc*. 1974;230(7).
 63. Thompson AN, Leal JE, Brzezinski WA. Olanzapine and baclofen for the treatment of intractable hiccups. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1).
 64. Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rufer R. Idiopathic chronic hiccup: Combination therapy with cisapride, omeprazole, and baclofen. *Clin Ther*. 1997;19(5).
 65. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
 66. Ge AXY, Ryan ME, Giaccone G, Hughes MS, Pavletic SZ. Acupuncture treatment for persistent hiccups in patients with cancer. *J Altern Complement Med*. 2010;16(7).
 67. Wu X, Chung VCH, Hui EP, Ziea ETC, Ng BFL, Ho RST, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: Overview of systematic reviews. *Sci Rep*. 2015;5.
 68. Yang H, Zhang R, Zhou J, Cheng Y, Li J, Xiao Q, et al. Acupuncture

- therapy for persistent and intractable hiccups: Protocol of a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44).
69. Byun SH, Jeon YH. Treatment of idiopathic persistent hiccups with positive pressure ventilation -A case report-. *Korean J Pain*. 2012;25(2).
 70. Chang FY, Lu CL. Hiccup: Mystery, nature and treatment. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2012. Vol. 18 No. 2. <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2012.18.2.123>
 71. Maehara Y, Fukui T, Maekawa T, Fujii K, Koga C, Nakagawa I, et al. Continuous Thoracic Epidural Block for intractable hiccup. *Hiroshima J Anesth*. 1990;26(4).
 72. Sato S, Asakura N, Endo T, Naito H. Cervical epidural block can relieve postoperative intractable hiccups. *Anesthesiology*. 1993;78(6).
 73. Kim JE, Lee MK, Lee DK, Choi SS, Park JS. Continuous cervical epidural block : Treatment for intractable hiccups. *Med (United States)*. 2018;97(6).
 74. Arsanious D, Khoury S, Martinez E, Nawras A, Filatoff G, Ajabnoor H, et al. Ultrasound-guided phrenic nerve block for intractable hiccups following placement of esophageal stent for esophageal squamous cell carcinoma. *Pain Physician*. 2016;19(4).
 75. Renes SH, Van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Ultrasound-guided continuous phrenic nerve block for persistent hiccups. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(5).
 76. Pittman TD, DiStephano A, Chow R, Samet R. Ultrasound-guided Phrenic Nerve Block for Intractable Hiccups in Patients with Metastatic Colon Cancer: A Case Report. *J Palliat Care Med*. 2017;07(03).

Bölüm 12

Travmatik İntrakraniyal Kanamalar ve Tedavisi

İhsan CANBEK¹
Serhat YILDIZHAN²

1Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD
e-mail:drihsancanbek@gmail.com, ORCID:0000-0001-7740-196X

2 Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD
ORCID:0000-0001-9394-5828

Giriş

Travmatik beyin hasarı (TBH) artan motorlu taşıt kazaları ve düşmeler nedeniyle giderek artan insidansa sahip önemli bir sağlık sorunudur (1, 2). Özellikle genç nüfusta mortalite ve ciddi morbiditenin en önemli nedenidir (3). TBH'lı olgularda gerek hastane öncesi gerekse hastane içerisindeki yaklaşımlarda yapılan iyileştirmeler mortaliteyi azaltsa da morbidite üzerinde ciddi bir etki göstermemiştir (4-5). Orta şiddetli TBH'dan kurtulan hastalar için, azalmış yaşam süreleri; fiziksel, bilişsel, davranışsal ve sosyal işlevlerdeki kayıplar devam eden sorunlardır (6). TBH'nın en önemli ve tedavi edilebilir komplikasyonu intrakraniyal kanamalardır (3).

TBH'lı olguların yaklaşık %56'sında mortalite ve morbidite de artışa neden olan intrakraniyal kanama mevcuttur (7). İntrakraniyal kanamalar intraserebral, subdural, epidural kanamalar ve subaraknoid kanamalardır. İntrakraniyal kanamaların cerrahi tedavi endikasyonu seçilmiş küçük gruplardan oluşan retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle beyin ve sinir cerrahisi camiasında cerrahi müdahale endikasyonları, zamanlaması ve kapsamı konularında net bir fikir birliği mevcut değildir. İntrakraniyal kanamaların gelişimi ve patofizyolojisi konusunda bilgilerimizin artması, cerrahi teknik ve aletlerdeki yeniliklerle birlikte bu konu hakkındaki çalışmalar ve gelişmeler devam etmektedir (8).

İntraserebral Kanamalar

Tüm TBH'ların %8.2'sinde ve ciddi TBH hastalarının %13-55'inde karşılaşılan travmatik intraserebral kanamalar, travmatik beyin yaralanmasının sık görülen sekellerindendir (9). Küçük ve klinik bulgu vermeyen kanamalara cerrahi tedavi uygulanmaz. Ancak intraserebral kanamalar genellikle büyüme eğilimindedirler ve artan kanamalar kitle etkisi ile sekonder hasara, herniasyona ve ölüme neden olabilirler (Resim 1). Bu nedenle, geç nörolojik kötüleşme riski olan hastaların belirlenmesi önemli bir klinik hedeftir. Şimdiye kadar geç nörolojik kötüleşme için lezyon yeri ve hacminin, intrakraniyal hipertansiyonun, subaraknoid kanama varlığının, sisternal silinme ve ödem şiddetinin etkili olduğu tespit edilmiştir. 218 TBH'lı intraserebral kanaması olan hastanın prospektif bir incelemesinde ilk bilgisayarlı tomografi (BT) de subaraknoid kanama bulgularının varlığının, fokal lezyon hacminin 40 cm³ den büyük oluşunun, basılanmış ya da silinmiş sisternlerin varlığının geç nörolojik kötüleşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (8).

86 travmatik intraserebral kanamanın prospektif incelendiği bir başka çalışmada en güçlü prognostik faktörün yüksek intrakraniyal basınç (ICP) olduğu bulunmuştur. Cerrahi karar vermede ICP, klinik durum, özellikle temporoparyetal

yerleşimli lezyonlarda ödem şiddeti, kanama hacmi ve bazal sisternlerin durumunun birlikte değerlendirilmesi gerekliliği sonucuna ulaşılmıştır (3,9).

Mevcut tüm bu verilere rağmen cerrahi müdahalenin zamanlaması henüz netleşmemiştir.

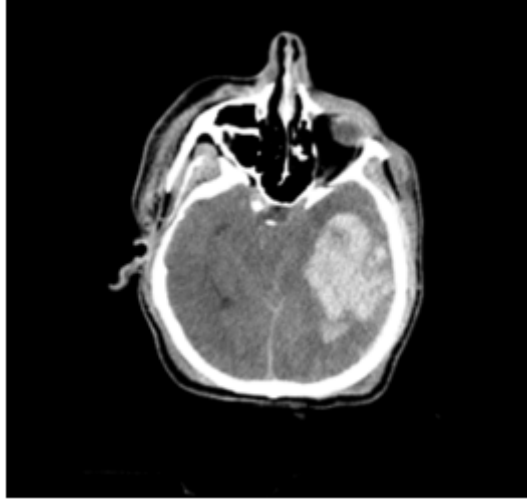
Cerrahi tedaviyi konservatif tedaviyle karşılaştıran birçok çalışma vardır. Mathiesen ve ark. çalışmalarında başvuru glaskow koma skoru (GKS) en az 6 ve lezyon hacmi en az 20 ml olan hastalarda cerrahi olan grubun olmayanlara göre nörolojik kötüleşme açısından daha iyi sonuçları olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada düşük GKS ve kanama hacminin >16 ml olduğu hastalarda kötü klinik sonucun cerrahi olan ve olmayan grup arasında sırasıyla %38 ve %56 olduğu bildirilmiştir (8,10).

Zumkeller ve ark. da çalışmalarında cerrahi tedavi uygulanan hastalarda kötü sonuç oranının cerrahi uygulanmayan gruba kıyasla sırasıyla %29 'a %59 olduğunu tespit etmiş ve cerrahi tedavi lehine bir eğilim bildirmişlerdir (11).

Bunlara karşın cerrahi uygulanan hastalarda %45, uygulanmayan hastalarda ise %42 gibi birbirine çok yakın iyi sonuçların bulunduğu araştırmalar da mevcuttur (12).

Klasik cerrahiye alternatif olarak minimal invaziv yöntemler olan stereotaktik ve endoskopik olarak kanamanın boşaltılması konusunda da cerrahinin iyi klinik sonuçlarını bildiren birçok çalışma vardır. Yine bu çalışmalarda minimal invaziv yöntemlerin klasik cerrahideki doku manipülasyonuna özgü hasarların olmayışı ve büyük bir kraniyotominin fizyolojik sekellerini sınırlama gibi avantajları gösterilmiştir (8).

Travmatik intraserebral kanamaların cerrahisi üzerinde bir fikir birliği sağlanamamış ve bu ihtiyaç üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Travmatik intraserebral kanalarda prognozun tayini ve tedavinin standardizasyonu için çok sayıda çalışma olmasına rağmen henüz kesin kriterler belirlenememiştir (3).



Resim 1: Kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) tetkikinde sol paryatotemporal travmatik intraserebral kanama.

Subdural Kanama

Akut

Akut subdural kanamalar (ASDK), şiddetli TBH hastalarında %12-29 ve hafif, orta ve şiddetli kafa travmalı hastaları içeren çalışmalarda ise %11 insidansa sahiptir. Cerrahi tedavi gerektiren ASDK'ların sadece %30-40'ı izole yaralanmalardır, hastaların %47-57'sinde beraberinde intrakraniyal ve ektrakraniyal lezyonlar görülür. Bu oranlar GKS 10 un altında olan hastalarda %65-82'ye yükselir (13).

Bu ilişkiler göz önüne alındığında parankimal ve ektrakraniyal yaralanma için, ASDK'ların cerrahi yönetiminin sıklıkla eşzamanlı patolojilerden etkilendiğini bilmek gerekir. Kitle etkisi ve nörolojik durum ASDK'ların cerrahi ya da konservatif tedavi kararı açısından ana belirleyicilerdir. Hasta GKS' undan bağımsız şekilde kitle etkisi cerrahi endikasyon için belirleyici bir faktördür (Resim:2)

31 ASDK hastasından oluşan bir seride 5 mm den fazla orta hat shifti olan hastaların konservatif tedavisinin başarısız olduğu bulunmuştur (14). Yapılan çalışmalar doğrultusunda kanama kalınlığı < 10 mm, orta hat shifti <5 mm olan ve minimal veya hiç nörolojik defisiti olmayan hastalara konservatif izlem önerilmiştir (15). Konservatif izlenen grupta sık aralıklarla BT görüntüleme ve yakın klinik takip gereklidir. Takip sırasında nörolojik gerileme olması durumunda ise cerrahi uygulanır(14).

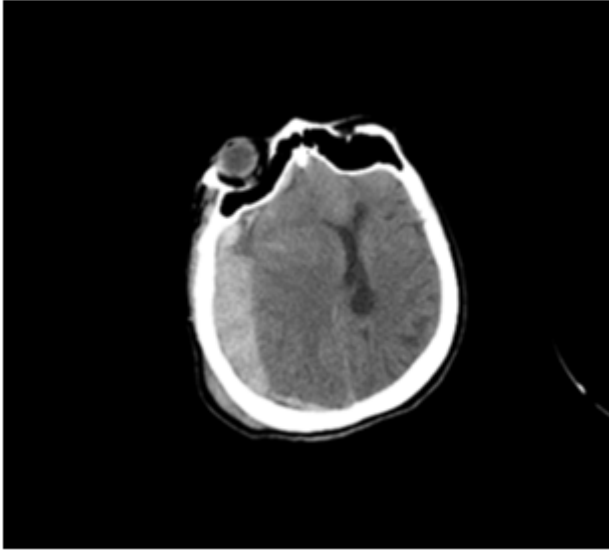
Cerrahi tedavide kanama boşaltılması ve dekompresyon, kraniyotomi veya kraniyektomi ile sağlanır. Burr hole drenajı minimal invaziv bir alternatiftir fakat

ASDK'larda etkisiz ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Farklı bazı çalışmalarda da minimal invaziv cerrahiler sonrası iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir. Hatta genel durumu düşük hastalarda lokal anestezi altında bile yapılabilmesi premorbid komplikasyonlarda azalmaya neden olabilir (16,17).

Genellikle, ASDK'da dekompresif kraniyektomi seçilir bu sayede ödem ve kafa içi basıncının kontrolü sağlanabilir. Bu avantajlarına rağmen cerrahinin komplikasyonları haricinde sonraki dönemde görülen kraniyoplasti, cerrahi alan enfeksiyonları ve kemik flebin rezorbsiyonu da iyi bilinen problemlerdir.

Anlaşılabileceği üzere cerrahi tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda gruplar arası standardizasyon sağlanamamış olup sonuçlara şüpheli yaklaşmakta fayda vardır.

10 mm den kalın hematoma olan, 5 mm den daha fazla orta hat şifti olan hastalara GKS dan bağımsız cerrahi önerilir. Cerrahi uygulanacak hastalarda da en kısa sürede yapılmalıdır. Cerrahide kraniyotomi ve duraplasti yapılması önerilirken kemik flebin yerleştirilmesi konusunda ısrarcı olunmamalıdır (3).



Resim 2: Kontrastsız BBT tetkikinde akut subdural kanama görüntüsü

Kronik

Kronik subdural kanamalar (KSDH'lar) prezentasyon ve patofizyolojik yönlerden akut subdural kanamalardan farklıdırlar. Asemptomatik KSDK'lar sıklıkla konservatif olarak yönetilir, geri kalanı cerrahi olarak drene edilirler. Rekürrensler sık olarak görülür (18). KSDK'lar travma sonrası ortalama 4 ile 7 haftada

semptomatik hale gelirler. Genel olarak, KSDK'ların tedavisinde ilk tercih olarak burr hole ile drenaj uygulanır. Tekli ve çoklu burr hole karşılaştırmasının yapıldığı çalışmada sırasıyla %29,4 ve %4,8 nöks oranları bildirilmiştir. KSDK'ların genellikle ileri yaş ve sistemik hastalıkları olan popülasyonda sık görüldüğü düşünüldüğünde öncelikle en pratik ve morbiditesi düşük olan 2 adet burr hole ile drenajın ilk tercih olması mantıklı bir seçimdir. Burr hole ile tedaviye yanıt alınmaması durumunda kraniyotomi zaruridir (3,8).

Burr hole drenajı sonrası irrigasyon şeffaf bir irrigasyon sıvısı elde edilene kadar gerçekleştirilir. Loküle sıvı koleksiyonlarında irrigasyon, yalnızca pasif drenaj ile görülen nöks oranlarını iyileştirir. Ameliyat sonrası devam eden drenajın nöks oranlarını düşürdüğü de gözlemlenmiştir (19). Bununla birlikte, drenajın süresi ve drenaj sırasındaki konumlandırma temel belirleyicilerdir. Drenin 3 günden önce ve sonrasında çıkarılması arasında sırasıyla %16,3 ve %1,3 nöks oranları izlenmiştir. Bir başka çalışmada yatağın düz olmasına karşı 30-40° yatak başının yükseltilmesi nöks oranını %19 dan %2,3 e geriletmiştir (20).

Nöks KSDK'lara standart bir cerrahi yaklaşım yoktur. Tekrar burr hole ile drenaj, membranektomili kraniyotomi, Ommaya rezervuar yerleşimi ve subduroperitoneal şant uygulamaları yapılmaktadır (21). Son zamanlarda tekrarlayan KSDK'lar için orta meningeal arter (OMA) embolizasyonu alternatif bir tedavi olarak tanımlanmış ve cerrahiye oranla belirgin düşük nöks oranları bildirilmiştir. Fakat OMA embolizasyonunun endikasyonları henüz net olarak tanımlanmamıştır; ayrıca OMA embolizasyonu sonrası nöks vakası da bildirilmiştir (8).

Tekrarlayan KSDK'larda hematoma drenajlı kraniyotomi ve membranektomi tercih edilir ancak dış ve iç membran rezeksiyonları tartışmalı konulardır. Yine de, organize KSDK'lara odaklanan yazarlar, klinik etkinliğin arttığını rapor etmekte ve kısmi rezeksiyon ile genişletilmiş membranektomi önermektedirler (22). Endoskopik cerrahi de KSDH 'lerde minimal invaziv bir tercihtir.

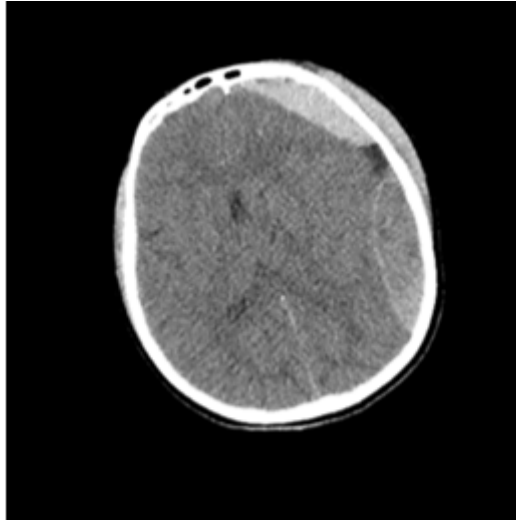
Epidural Kanamalar

Epidural kanamaların (EDK) tahmini insidansı TBH hastaları arasında %2.7-4.1 iken özellikle, bu oran komadaki travma hastalarında %9-15'e kadar yükselebilir (Resim 3). EDK'lar; orta meningeal arter, orta meningeal ven, diploik damarlar ve/veya venöz sinüslerin travmatik hasarı sonrası ortaya çıkabilirler. EDK'ların ana kaynağı orta meningeal arter hasarı olarak düşünülmüş olsa da EDK'ların yetişkin hastaların %36'sında ve pediatrik hastaların %18 inde venöz kaynaklı kanama olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Yaklaşık % 70 oranında pterion merkezli olarak konveksitede daha az sıklıkla frontal, oksipital bölgede ve posterior fossa da görülür (23).

Yoğun kanama içerisinde daha lusen odak bulunmasına ‘‘Girdap işareti’’ denmektedir. Bunlar hiperakut kanamalar olarakta adlandırılmaktadır. Bu işaret erken cerrahi drenaj için bir uyarıcı olmalıdır (24).

EDK’ların kliniğinde klasik olarak kısa süreli bir bilinç kaybını takiben saatler süren normal bir dönemi hızlı bir bilinçte gerileme, kontralateral hemiparazi, ipsilateral pupil dilatasyonu izler. Bu durum ‘lucid interval ‘ olarak adlandırılır.

Tedavisinde cerrahi kararı verilirken hastanın GKS, pupil muayenesi, BT bulguları, hastanın yaşı ve komorbid hastalıklarını göz önünde bulundurmak gerekir. Nörolojik muayenede ilerleyici kötüleşmelerde cerrahi endikasyonu için önemli bir etkidir. Asemptomatik EDK hastalarının yoğun bakım ünitelerinde takibi rutin bir uygulamadır. Vital bulgular veya nörolojik durumdaki değişiklikler için yakın takip edilirler. Seri BT görüntülemeler yapılır. Bu süreç hasta stabil olana kadar devam eder. Seri BT görüntülemeler 6-8 saat aralıklı olarak yapılır (23). Genel olarak GKS’u 8 ve altı olan, kanama hacmi 30 cm³’den fazla olan hastalarda cerrahi önerilmektedir. İlk aşamada cerrahi uygulanmayan hastalarda da nörolojik kötüleşme olması durumunda cerrahi uygulanmaktadır. Cerrahisinde hızlı bir dekompresyonun ardından kanama boşaltılıp hemostaz sağlanmalıdır. Küçük bir insizyonla subdural mesafe kontrol edilmeli sonrasında da muhakkak dura askı sütürleri kullanılarak kemiğe asılmalıdır (3).



Resim 3: Kontrastsız BBT tetkikinde epidural kanama görüntüsü

Travmatik Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni travmatik beyin hasarıdır (Resim 4). Travmatik subaraknoid kanama (TSAK) insidansı farklı serilerde %2,9 ile %61

arasında değişmektedir (25). TSAK'ın daha kötü prognoz ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gözlenmektedir (26).

Bu durumun yaygın aksonal yaralanma, hipotalamohipofizer aks disfonksiyonu ve eş zamanlı elektrolit bozuklukları, vazospazm ve hidrosefaliye sekonder geliştiği düşünülmektedir (27). TSAK'nın tedavisinde cerrahi ilk seçenek değilse de TSAK'ya sekonder gelişen durumlar için cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.



Resim 4: Kontrastsız BBT tetkinde travmatik subaraknoid kanama görüntüsü

Kaynakça

1. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(4):231–6.
2. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):728–41.
3. Korfalı E, Zileli M. Temel Nöroşirürji. *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*, Ankara, 2010;625-32.
4. Lu J, Marmarou A, Choi S, et al. Mortality from traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:281–5.
5. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*. 2012;380(9847):1088–98.
6. Spitz G, Downing MG, McKenzie D, Ponsford JL. Mortality following traumatic brain injury inpatient rehabilitation. *J Neurotrauma*. 2015;32(16):1272–80.
7. Collaborators MCT, Perel P, Arango M, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425–9.
8. Kvint S, Gutierrez A, Blue R, Petrov D. Surgical Management of Trauma-Related Intracranial Hemorrhage—a Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2020) 20: 63
9. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl): S25–46 discussion Si-iv.
10. Choksey M, Crockard HA, Sandilands M. Acute traumatic intracerebral haematomas: determinants of outcome in a retrospective series of 202 cases. *Br J Neurosurg*. 1993;7(6):611–22.
11. Zumkeller M, Hollerhage HG, Proschl M, Dietz H. The results of surgery for intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev*. 1992;15(1): 33–6.
12. Servedai F, Murray GD, Penny K et al. The value of the ‘worst’ computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. *European Brain Injury Consortium. Neurosurgery* 2000; 46:70-75.
13. Seelig JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC. Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med*. 1981;304(25):1511–8.
14. Wong CW. Criteria for conservative treatment of supratentorial acute subdural haematomas. *Acta Neurochir*. 1995;135(1–2):38–43
15. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl): S16–24 discussion Si-iv.
16. Kawasaki T, Kurosaki Y, Fukuda H, Kinoshita M, Ishibashi R, Handa A, et

- al. Flexible endoscopically assisted evacuation of acute and subacute subdural hematoma through a small craniotomy: preliminary results. *Acta Neurochir.* 2018;160(2):241–8.
17. Phan K, Moore JM, Griessenauer C, et al. Craniotomy versus decompressive craniectomy for acute subdural hematoma: systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2017;101: 677–685.e672.
18. Matsumoto H, Hanayama H, Okada T, Sakurai Y, Minami H, Masuda A, et al. Clinical investigation of refractory chronic subdural hematoma: a comparison of clinical factors between single and repeated recurrences. *World Neurosurg.* 2017;107:706–15.
19. Kutty SA, Johny M. Chronic subdural hematoma: a comparison of recurrence rates following burr-hole craniostomy with and without drains. *Turk Neurosurg.* 2014;24(4):494–7.
20. Abouzari M, Rashidi A, Rezaii J, Esfandiari K, Asadollahi M, Aleali H, et al. The role of postoperative patient posture in the recurrence of traumatic chronic subdural hematoma after burrhole surgery. *Neurosurgery.* 2007;61(4):794–7 discussion 797
21. Sato M, Iwatsuki K, Akiyama C, Kumura E, Yoshimine T. Implantation of a reservoir for refractory chronic subdural hematoma. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1297–301.
22. Isobe N, Sato H, Murakami T, Kurokawa Y, Seyama G, Oki S. Six cases of organized chronic subdural hematoma. *No Shinkei Geka.* 2008;36(12):1115–20.
23. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery.* 2006;58(3 Suppl):S7– S15 discussion Si-iv.
24. Gupta VK, Seth A. “Swirl sign” in extradural hematoma. *World Neurosurg.* 2019;121:95–6.
25. Modi NJ, Agrawal M, Sinha VD. Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurol India.* 2016;64(Suppl):S8–S13.
26. Hanlon RE, Demery JA, Kuczen C, Kelly JP. Effect of traumatic subarachnoid haemorrhage on neuropsychological profiles and vocational outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2005;19(4):257–62.
27. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(12):1429–38.

Bölüm 13

Sporda Doping ve Son Yıllarda Doping Amacıyla Suistimal Edilen İlaç Bileşikleri

İnci Selin DOĞAN¹
Muhammed KARAL²
Vahit Avni Can AKYILDIZ³

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Merkez-Trabzon.
isdogan@ktu.edu.tr

2 Trabzon Üniversitesi, Spor Yönetim Bilimleri Anabilim Dalı, Merkez-Trabzon

3 Trabzon Üniversitesi, Spor Yönetim Bilimleri Anabilim Dalı, Merkez-Trabzon

Spor, günümüzde bireylerin hayat kalitelerini arttırmak amacıyla yaptıkları bir uğraş olmakla birlikte, bazı insanlar sporu meslek haline getirmiş ve bundan maddi kazanç elde etmektedir. Sporun çok geniş bir kitleye hitap etmesiyle, sporcular için başarılı olmak gerekli hale gelmiştir. Bu nedenle gelişmiş toplumların bir parçası olan sporda; rekorların artık kıramayacak düzeylere gelmesi, rekorların kırılması için saliselerin, milimlerin, gramların önem kazanması, sporcular arasında, spor ahlakına uygun olmayan madde ve yöntemlerin kullanılmaya başlanmasına önayak olmaktadır (Akyıldız, 2021; Gençtürk vd., 2009; Eröz, 2007).

İnsanlığın varoluşundan bu yana rekabet, rakibe üstün gelmek ve kazanma psikolojisi sık rastlanılan bir davranış şekli olmuştur. Eski çağ topluluklarında üstün gelmek ve bunun vasıtasıyla kendini bulunduğu ortama kabul ettirme güdüsü, günümüz topluluklarında da yerini korurken, aynı şekilde ekonomik ve sosyal statü kazanımlarını da sağlamaktadır. Müsabakalardaki bu tip kazanımlar ve kazanma psikolojisi insanların daha sık, daha yoğun ve daha uzun süreli antrenman yapmasına neden olmaktadır. Sporcuların bazıları, antrenmanlara ilave olarak, fiziksel ve zihinsel performansı yükseltmek amacıyla bir takım madde ve yöntemler kullanmaya başlamaktadır (Ünal vd., 2003).

Bir sporcu, rekortmen veya şampiyon olabilmek için gerekli olan genetik potansiyele sahip olabilir; ancak düzensiz bir yaşam tarzı veya bilinçsiz antrenman ile bu rekorları egale edemeyecek veya altın madalyayı alamayacaktır. Bunun gibi, üst düzey bir genetik potansiyele sahip olmayan bir sporcu düzenli bir yaşam tarzı ve doğru antrenman ile ilgilendiği spor branşında başarılı olabilecektir (Ashcroft vd., 2007; Egesoy vd., 2013).

Doping maddelerinin kullanımıyla yapay bir şekilde elde edilen sportif performans sporcuyla başarıya ulaştırırken, spor ahlakından ve kültüründen uzaklaştırmaktadır. Sporcuların zirvede kalmak için dopinge başvurmak yerine; spor eğitimine sahip, sportif yeteneklere dayalı, idman yoluyla, performansını geliştirerek, sporcularda olması gereken sportif ahlak ile hareket etmesi gerekmektedir (Yazıcı, 2014).

Fiziksel veya zihinsel performansı doğal olmayan yollarla ve kural dışı bir şekilde yükseltilmesi amacıyla kullanıcıya yabancı bir madde veya yöntemin müsabaka içi veya müsabaka esnasında uygulanması **doping** olarak kabul edilir (Şapıcı, 2010).

Günümüzde, sporların amatörlükten profesyonelliğe geçilmesiyle ve sporun çok ciddi maddi kazançları beraberinde getirmesiyle, doping konusu gittikçe büyüyen bir sorun halini almaktadır. Doping, spor ve fiziksel rekabet kadar eskiye dayanan, spor ahlakını ve insan sağlığını riske atan bir olgu olmuştur (Yesalis vd., 2002).

Dopingle mücadele çalışmaları 1920’li yıllarda başlamıştır fakat gözle görülür gelişmeler 80’li yılların sonuna doğru elde edilmiştir (Öztürk vd., 2012). **Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA)**, 1999 yılında, spor hareketi ve dünya hükümetleri tarafından eşit şekilde oluşturulan ve finanse edilen uluslararası bağımsız bir ajans olarak kurulmuştur.

Sporcuların performans ve başarılarını artırmak için kullandıkları doping amaçlı yasaklı maddeler yapılan branşa göre çeşitlilik göstermektedir. Bu farklılığın altında yatan temel etken spor branşlarının ihtiyaç duyduğu performansların çeşitli olmasıdır. Bazı branşlarda dayanıklılık, güç, hıza ihtiyaç duyulurken; bazı branşlarda ise müsabaka esnasında gerekli olan konsantrasyon, agresiflik sporculara gerekli olmaktadır (Akgün, 1993).

Sporcuların günümüzde doping olarak kullanımını suistimal ettikleri maddeler şunlardır; anabolik maddeler, eritropoietinler, büyüme hormonları, β -2 agonistler, estrogen antagonisti maddeler, uyarıcılar, narkotikler, kannabinoidler, glukortikoidler, β -blokörlerdir. Başlıca yasaklı yöntemler ise kan dopingi ve gen dopingi yöntemleridir (Url-1, 2021).

Bu çalışma kapsamında kullanıcıların dopinge başvurma nedenleri, doping kontrolündeki güncel yaklaşımlar, doping olarak kullanımı en çok suistimal edilen ilaçlar ve yöntemler incelenmiştir. Klinikte en çok kullanılan ilaçlardan “**psödoefedrin, stanozolol, metoprolol, salbutamol, tamoksifen**” ilaç bileşiklerinin yapıları, sentezleri, farmakolojik özellikleri incelenmiştir.

1. Spor Nedir?

Spor, kişileri mental ve fiziksel olarak geliştiren, sosyallik kazanmalarını sağlayan bir olgudur. Spora yönelimin altında yatan önemli sebeplerden biri iyi bir görünüş kazanmanın getirdiği özgüven ve mutluluktur. Ayrıca spor insanların stresten kurtulmalarını sağlayarak psikolojik yönden hayata adapte olmasını sağlayan en etkili faaliyetlerdendir (Yalçın, 2009).

Başka bir bakış açısıyla spor, kişinin belli düzenlemeler içinde fiziksel aktivite kapasitesini ve motor becerilerini arttıran; kişiye mental ve sosyal olarak olumlu etkiler sağlayıp geliştiren ve bu özelliklerini belirli kurallar içinde rekabete teşvik eden biyolojik ve sosyal bir uğraştır (Ünal, 2005).

2. Doping Nedir?

Fiziksel veya mental performansı yahut her ikisini birlikte artırmak hedefiyle **Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC)** tarafından belirlenen yasaklı kimyasal maddelerin ya da yöntemlerin bilerek veya bilmeyerek kullanılmasına doping denir (Ünal vd., 2003).

Bir çalışmada doping, sporcuya yarışma sırasında performansı kural dışı veya yapay olarak organizmaya yabancı bir maddenin uygulanması veya herhangi bir yoldan alınması şeklinde belirtilmiştir (Günay vd., 2001). İngilizce kökenli olan “dope” ve Flamanca kökenli olan “dop” sözcüğünden gelen “**doping**” kelimesinin öyküsü, bir Zulu kabilesine dayanmaktadır (Demircan, 2012).

Spor çerçevesinde ise; doping kavramı resmi olarak ilk kez 1963 yılında “sporcu yahut oyuncuların yarışma sırasında veya ona hazırlanırken spor ahlakına yakışmayacak şekilde performanslarını yapay olarak arttıracak ve sporcunun psikolojik ve fiziksel sağlığına zarar verecek, madde veya başka olası yöntemleri kullanması” şeklinde literatüre girmiştir. 1963 yılında *Avrupa Konseyi Doping Komitesinin* yaptığı doping tanımına göre; “Doping, bireyin bir yarışmaya katılım nedeniyle haksız ve yapay şekilde performansını artırma amacıyla, organizmaya yabancı fizyolojik maddelerin, herhangi bir yöntemle yüksek dozda ve normal olmayan yollardan, sağlıklı bir bireye uygulaması ya da kendisi tarafından kullanılmasıdır.” şeklinde söz edilmiştir (Url-2, 2021)

Dopinge ilişkin en aktüel tanım ***Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA)*** tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre doping bir sporcunun vücuduna ait örnekte; sportif performansı artırma potansiyeli bulunan ya da sağlığı gereksiz olarak risk oluşturan veya müsabaka ruhuna aykırı olan madde ya da yöntemin bulunması şeklindedir (Atasü vd., 2004).

Sporda Doping Kullanımının Etik Yönü

Spor, sporcuların fiziksel ve mental performanslarını ahlaki ölçüler dahilinde doğal antrenman metotlarıyla geliştirme çalışmalarıdır. Yasaklı madde ve yöntemlerinin kullanılması müsabaka sporcuları arasındaki eşit yarışma koşullarını bütünüyle ortadan kaldırdığı için etik bulunmamaktadır (Ünal vd. 2003).

Sporda Doping Kullanımının Tıbbi Yönü

Spor hayatına sağlıklı bir şekilde başlayıp performanslarını olumlu yönde etkilemek için dopinge tanışan sporcular birçok yan etkiyle karşılaşmaktadır. Bu şekilde bilinçli ve uzman kontrolünde kullanılmış olsa dahi doping kısa sürede olmasa bile zaman içerisinde sporcu sağlığını olumsuz etkilemektedir (Ünal vd. 2003).

Sporda Doping Kullanımına Zemin Hazırlayan Nedenler

İnsanoğlu yıllardır fiziksel (güç, hız, dayanıklılık vb.) ve zihinsel (odaklanma, dikkat, cesaret ve özellikle dövüş sporlarında ihtiyaç duyulan agresiflik vb.) performansını artırmayı kendine ihtiyaç olarak görmüştür. Performans artırma

arzusu özellikle müsabık sporcularda kuvvetli bir hal almaktadır. Sporcularda bu arzunun kuvvetlenmesinin sebebi galibiyetin getirdiği maddi ve manevi kazanımlardır. Profesyonel olarak bir spor dalı ile ilgilenen bir sporcunun geleceği ve geçim kaynağı spordur. Bu koşullara eklenen rekor kırma isteği, muvaffak olma ve seyircinin sevgisini kazanma arzusu sporcuları mevcut doping maddeleri ve yöntemlerini kullanmaya itmektedir (Url-3, 2021).

Sporcular için galibiyetin hedeflendiği müsabakalarda, galibiyet ve mağlubiyet arasındaki farkı, saliseler, gram ve milimetreler gibi küçük birimler belirlemektedir. Bu sebepten ötürü antrenmanların doğal yollarla sporcunun performansına olan olumlu etkisi yeterli olmamakta; sporcular farklı yasaklı madde ve yöntemlere başvurmaktadır (Koca, 2004).

Galibiyet ve şampiyonluk gibi olguların getirdiği kazanımlar altın madalyanın ötesindedir. Şampiyon veya rekortmen bir sporcu olmak popülerliği, izleyicilerin genç sporcuların gözünde idol olmayı ve bunların getirdiği maddi refah seviyesini getirmektedir. Bunun etik ve doğal yolu antrenman yapmaktan geçmektedir. Bazen sporcular bu tip kazanımları daha kolay ve hızlı kazanmak istediklerinde, doppinge başvururlar ve sporcular hem kariyerlerini hem de sağlıklarını riske atarlar (Şapçı, 2010).

Sporcuyu doping kullanmaya yönlendirecek etkenlerden bazıları şöyledir:

- Günümüz spor ekonomisinin gelişmesiyle spor anlayışının ticari ve siyasi rekabet hâline gelmesi,
- Sporcuların kısa süreli, hileli başarılar olsa dahi başarılı olmayı cazip görmesi,
- Kazanılan milli ve şahsi gurur,
- Spor bilincinin ve ahlakının öğrenilememesi,
- Yönetici, antrenör ve sporcuların doping hakkında yeterli eğitime, ciddiyete sahip olmayıp kişisel egolarını tatmin edebilmek için sporcu sağlığı ve kariyerini hiçe sayan geçici başarıların peşine koşmaları ve doping kullanımına teşviki, yönlendirmesi
- İlaç ekonomisinin gelişmesiyle performans artırıcı ürün ve yöntemlerin çoğalması,
- Sporcuların kariyerlerinden sonraki yaşantılarını düşünmemesi,
- Sporun temel ahlakından uzaklaşılması ve spor ahlakının ortadan kalkması (Sevim, 2007; Kargılı, 2002).

Dopingin Tarihsel Gelişimi

M.Ö. 3.y.y.da gerçekleştirilen spor faaliyetlerinde, atletizm sporcuları süratlerini artırmak için mantar kullanmıştır (Akgün, 1993), Güney Amerika'da yerle-

şik halkın koka yapraklarını çiğneyerek enerjilerini arttırdıkları tarihi belgelerde bulunmaktadır (Günay vd., 2001).

Uluslararası Olimpiyat Komitesinin (IOC), doping ile ilgili tarihi kaynaklarında Afrika'nın Güney'indeki yerlilerin "dop" olarak isimlendirdikleri bir içkiyi uyarıcı olarak kullandıkları belirtilmiştir. Bu sözcük Bayerler tarafından İngiltere'de kullanılmaya başlanıp ve İngiliz diline 1989 yılında "doping" olarak aktarılmıştır (Akgün, 1993). İngilizcede "dope" kelimesi narkotik, kimyasal ilaç uygulaması olarak tanımlanır (Atasü vd., 2004).

Doping, at ve köpek yarışlarında kullanılmaya başlandıktan sonra güncel bir konu halini almıştır. Bu problemin yaygınlaşması, uluslararası spor faaliyetlerinin yıllar içerisinde gelişmesine paralel olarak sportif müsabakaların çoğalması, yarışmalar sonucunda maddi ve manevi anlamda artan kazançlar, milli ve kişisel saygınlık dopingin sporcular tarafından performansı yükseltmek amacıyla kullanılmaya başlamasında önemli rol oynamıştır (Ertaş vd., 2005).

Müsabakalarda sporcuların yasaklı madde kullanmalarına ilişkin ilk vaka, 1865 yılında gerçekleşen kanal yüzme yarışmasındaki sporcuların uyarıcı madde kullandıkları hakkında yapılan suçlamayla ortaya çıkmıştır. Bu sıralarda müsabık bisiklet sporcuları arasında da uyarıcı madde kullanımının olduğu bilinmektedir. Antrenörlerin Bisiklet sporcularına piyasada "speedball" ismiyle bilinen eroin ve kokain içerikli karışımı verdikleri bilinmektedir (Ertaş vd., 2005).

Sporda ilaç kullanım oranı, on dokuzuncu yüzyılın sonları ve yirminci yüzyılın başlarında artmaya başlamıştır. Belçikalıların eterle muamele edilmiş şeker, Fransızların kafein içerikli tabletler ve İngilizlerin oksijen soludukları ve kokain, heroin, strikinin ve likör kullandıkları ve bu yollarla yarışma gücünü yükseltmeye çalıştıkları açıklanmıştır (Baysaling, 2000). Örnek olarak; 1904 yılında gerçekleştirilen Sen Luis Olimpiyatlarında maraton şampiyonu olan Thomas Hicks performansını artırmak için strikinin enjeksiyonları, alkol ve kokain kullanımına başvurmuştur. 1930'ların başlarında piyasaya sürülen amfetamin ilk olarak 1936 Berlin Olimpiyatlarında doping olarak kullanılmaya başlanmıştır. Amfetaminin kullanımı, ikinci dünya savaşının başlaması ile popüler hale gelmiştir. Savaş sonrası 1950'li yıllarda amfetaminin satışının sınırlandırılmaması ve sporcuların ilaç kullanımını denetleyen bir tüzük olmaması nedeniyle, kullanılması daha da popüler hale gelmiştir (Atasü vd., 2004).

Tarihteki ilk doping kontrolü 1910 yılında, Rus kimyageri Bukowski'nin atların salyasını tahlil ederek doping varlığını ortaya koyan bir metot geliştirmesi ile yapılmıştır. Doping kontrolüne ihtiyaç duyulmasının sebebi, Avusturya'daki at yarışlarında sürekli sürpriz sonuçların gelişmesidir (Kargılı, 2002).

Atletizm federasyonu, 1928 yılında yasaklı madde kullanımına karşı çeşitli

önlemlere ihtiyaç duymuştur. 34 Mayıs 1962 tarihli IOC bildirisinde, “doping kullanımı nadiren olmaktan çıkmış, çeşitli spor faaliyetlerinde kronik hale geldiği” ifadesi bulunmaktadır (Akgün, 1993). Doping kullanımına karşı tedbir almak için, Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) 1962 yılında faaliyetlere başlamıştır. Ülkemizde de ilk doping komisyonu 1962 yılında Kültür Bakanlığı tarafından kurulmuştur (Kargılı, 2002).

Fransa’da doping kullanımıyla savaşmak için kurulan ‘*Centre de Decetion du Doping*’ merkezinin temelleri, İtalya’da 1963 yılında dopinge mücadele için yapılan toplantıda atılmıştır. Doping ile alakalı benzer bir toplantı, aynı yılın Eylül ayında, Barselona’da “Groupement Latin de Medecine Sportife” tarafından düzenlenmiştir. Yapılan bu toplantılardan sonra “Avrupa Konseyi, Uluslararası Spor ve Beden Eğitimi Konseyi” gibi kuruluşlar konuyla alakalı çeşitli sempozyumlar ve kongreler düzenlemiştir (Akgün, 1993).

İlaçların doping olarak suistimal edilmesi ilk defa, 1964 Tokyo Olimpiyatlarında kayıt altına alınmıştır. Sporcuların ilaç kullanımının kısıtlanmasına dair ilk yasal oluşumlar 1963 yılında Fransa hükümeti tarafından yapılmıştır ve devam eden süreçte 1967 yılında Uluslararası Olimpiyat Komitesi Tıbbi komisyonu kurulmuştur. Sporcuların doping kullanımına ilişkin ilk incelemeler 1968 Meksika Olimpiyatlarında uygulanmaya başlamıştır (Barutçu, 1996). Ciddi anlamda doping kullanımını denetlemeleri ilk kez 1972 Münih Olimpiyatları’nda yapılmıştır (Şirin, 2001).

1976 Montreal Olimpiyatları’nda dopinge karşı başlatılan mücadele ile sporcu performansını etkileyen ilaçlar yasaklılar listesine dahil edilmiştir. 1980 Moskova Olimpiyatları’nda ise geniş çaplı bir düzenlemeye gidilmiş, denetlenecek olan spor dalları, doping içermeyen ve sınırlı olarak kullanılacak ilaç listesi ile analiz yöntemleri detaylı olarak incelenmiştir (Şirin, 2001).

İstanbul’da yapılan Uluslararası Olimpiyat Komitesi 92.oturumunun alınan en önemli kararlarında birisi “Gayri ahlaki ve suni yollarla yarışmanın kutsallığına çok küçük bir azınlığın tecavüzünün çok şiddetle önlenmesi için her türlü tedbir alınmalıdır” ibaresidir (Şahin, 1988).

1988 tarihinde Ottawa’da 28 ülkenin katılımı ile düzenlenen “*Perfanent World Conference on Anti-Doping in Sport*” adlı konferans Avrupa Konseyinin kararları doğrultusunda “International Anti-Doping” Anlaşmasını 1988 Seul Olimpiyatları sırasında Uluslararası Olimpiyat Komitesi onaylamıştır (Akgün, 1993).

3. Sporda Kullanılan Doping Maddeleri

Sporcuların performans ve başarılarını artırmak için kullandıkları doping maksatlı yasaklı maddeler yapılan branşa göre çeşitlilik göstermektedir. Bu farklılığın altında yatan temel etken spor branşlarının ihtiyaç duyduğu performansla-

rın çeşitliliğidir. Bazı branşlarda dayanıklılık, güç, hıza ihtiyaç duyulurken bazı branşlarda ise müsabaka esnasında gerekli olan konsantrasyon, agresiflik veya hazırlanma süresinde her sporcunun ihtiyacı olan antrenman toleransını artırmak gereklidir (Akgün, 1993).

a. Kullanımı Her Zaman Yasaklı Maddeler

a.1. Anabolik Steroidler

Anabolik steroidler kimyasal olarak bir testosteron türevi olarak karşımıza çıkan bileşiklerdir. Anabolik steroidler böbreküstü bezlerinin salgı kapasitesini artırması sebebiyle doping kullanımında sporcuların en çok başvurdukları doping türüdür. Ayrıca kas kütlesini artırması sebebi ile güç sporlarıyla (power lifting, strongman vb.) ilgilenen kişiler tarafından rağbet görmektedir (Dah vd., 2002).

Anabolik steroidlerin kullanımının, kullanıcılar üzerinde pozitif etkileri olduğu gibi olumsuz etkileri de bulunmaktadır (Ikara, 1991). Steroidlerin ergenlik çağında kullanılması, cinsiyet fark etmeksizin sporcuların fiziksel ve hormonal gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir (Bahrke ve Yesalis, 1984).

Anabolik maddeler; karaciğer, kardiyovasküler sistem, üreme organları ve mental sağlık üzerinde çok ciddi istenmeyen etkilere sebep olabilmektedirler. Bu yan etkiler nedeni ile spor karşılaşmalarından önce, performansı artırmak amacıyla kullanılmaları sakıncalı ve yasaktır (Şapçı, 2010).

Anabolik steroidlerden doping olarak en çok kullanılanlar: Metenolon, Metandriol, Miboleron, Stenbolon, Stanazolol'dür.

a.2. Peptit Hormonlar ve Analoglar

Peptit hormonlar vücudumuz tarafından salgılanan hormonlardır. Büyüme hormonu ve insülin gibi hormonların vücuda salınmasını denetlemekle görevlidirler.

Sporcular tarafından, kas kütlesini artırmak, vücut dokularını onarmak ve vücudun aerobik kapasitesini arttırmak için peptit hormonları ve analogları kullanılmaktadırlar (Öztürk vd., 2012)

a.2.1. Eritropoietin (EPO)

EPO, doğal olarak oluşan, böbrek tarafından üretilen, düşük dolaşımdaki oksijen seviyelerine yanıt olarak kemik iliğinde kırmızı kan hücresi üretimini uyaran bir hormondur. Eritropoietinin doping olarak kullanım amacı kandaki kırmızı kan hücresi sayısını artırarak çalışan kaslara daha fazla oksijenin taşınmasını sağlamaktır. Özellikle dayanıklılık gerektiren branşlarda, performans artırıcı etkisiyle tercih edilmektedir (Ünal vd., 2003).

Genetiği değiştirilmiş EPO formu, doğal olarak oluşan EPOdan ayırt edilemez. Bu da bir sporcunun doping yapıp yapmadığını belirlemek için rutin kan testini işe yaramaz hale getirmektedir. Sydney'deki 2000 Olimpiyat Oyunları'nda, Avustralya WADA sertifikalı bir laboratuvarı, ilk olarak hem idrar hem de kan örneği gerektiren EPO için gelişmiş bir doping testi başlatmıştır. Olimpiyat tarihinde ilk kez EPO için 300'den fazla test yapılmış ve hiçbir pozitif sonuç rapor edilmemiştir. Yapılan testlerde pozitif örneklerle rastlanmaması hakkında test teknolojisinin yeni olması ve testle ilgili sorunların olabileceği düşünülmektedir (Baron vd., 2007).

a.2.2. İnsan büyüme hormonu (hGH ve rhGH)

İnsan büyüme hormonu, anterior hipofiz bezi tarafından üretilen, büyüme ve gelişmeyi etkileyen ana hormonlardan biridir. 1912'de Harvey Cushing bu hormonu keşfetmiş, 1956'da insan ve maymun kadavra beyinlerinden izole etmeyi başararak, iki yıl sonra çocuklarda cüceliği enjeksiyonla tedavi etmek için kullanılmasını sağlamıştır. Kadavra büyüme hormonu ile tedavi edilen erkeklerde dejeneratif bir beyin bozukluğu olan Creutzfeldt-Jakob hastalığının ortaya çıkmasıyla, bu türevler yasaklanmıştır. 1985'te Genentech, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar için protropin pazarlamak için ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay almıştır. Geçmişte kullanılan kadavra ekstraktlarından daha güvenli olan büyüme hormonunun (rhGH) ilk rekombinant DNA formunu oluşturmuştur. Rekombinant DNA teknolojisi, farmasötik sınıf büyüme hormonu üretimini daha kolay ve daha ucuz hale getirmiştir (Baron vd., 2007).

İnsan büyüme hormonu vücutta protein sentezini uyarır ve yağ yıkımına yardımcı olur. Büyüme hormonu sporcular tarafından kas gücünü ve kas kütlesini arttırmak amacıyla kullanılır. Steroid kullanımını bırakan sporcular, sonrası kas kaybını önlemek için genellikle hGH'yi steroid yerine kullanmaktadır. Performansını artırmak için hGH kullanan sporcuların terapötik dozun 10 katını aldığını bilinmektedir. hGH'nin bildirilen bazı yan etkileri anormal kemik büyümesi (alt çene kemiği), dil büyümesi, iç organ büyümesi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kardiyomiyopati, glikoz intoleransı, kolon polipleri, azalmış yaşam süresi ve kanserdir (Ghaphery,1995; Ünal vd., 2003).

a.2.3. β 2-Agonistler

β 2-Agonistler, astım hastalarında bronkodilatör etkileriyle nöbetleri önleyici ve tedavi edici olarak kullanılır. Diğer etkileri, bronkodilatasyon, vazodilatasyon ve uterus kası gevşemesi şeklinde meydana gelmektedir (Dökmeci, 2000).

Yüksek dozlarda kullanılan bazı β 2-agonistlerin kaslar üzerinde anabolik et-

kiye ve vücuttaki yağ oranında azalmaya sebep oldukları gözlenmiştir. β 2-agonistlerin doping amacıyla yüksek dozda uzun süreli kullanımında titreme, yorgunluk, huzursuzluk, sinirlilik, kan basıncında artış, kalp ritim bozuklukları ve kas krampları gibi yan etkileri saptanmıştır (Norris, 1987).

a.2.4. Estrojen Antagonisti Maddeler

Klomifen ve siklofenilin esas kullanım amacı kadınlarda kısırlık tedavisidir. Sporcular tarafından testosteron üretimini arttırmak için kullanılır. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde sıklıkla başvurulanan bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Sadece erkek sporcuların kullanımına kısıtlama getirilmiştir (Ertaş vd., 2005).

a.2.5. Diüretikler ve Maskeleyici Maddeler

Diüretikler, direk böbrek tübüllerine olan etkisiyle, vücuttan suyun itirahını kolaylaştırıp, artırılan maddelerdir (Ünal vd., 2003).

Diüretikleri, sporcular doping testlerinden önce, kullanılan doping maddelerinin vücuttan uzaklaştırılmasına kolaylık sağlaması nedeniyle tercih etmektedir. Doping kullanımının tespitini zorlaştırarak, doping testinin doğruluğunu etkileyen bu maddeler yasaklılar listesinde yer almaktadır (Kashkin ve Kleber, 1989).

Diüretiklerin sporcular tarafından kullanımına başvurulmasının bir diğer sebebi ise; ağırlık kategorilerini kapsayan sporlarda vücuttaki suyu atarak, kısa sürede kilo kaybına neden olmasıdır (Eröz, 2007). Yan etkileri olarak, elektrolit denge bozuklukları, sıvı kaybı, böbrek bozuklukları, kan basıncında azalma, kalp ritim bozuklukları, ürik asit miktarında artış, aşırı kilo kaybı, kas krampları, kan şekerinde düşme ve geçici sağırılık gibi durumlar kayıtlıdır (Karakoç, 2007).

Maskeleyici ajanlar diğer adıyla siliciler yasaklı maddeler listesinde yer almaktadır. Bunun nedeni, kullanılan doping maddelerinin vücuttan atılımını kolaylaştırması ve bu maddelerin testlerdeki tespitini zorlaştırmasıdır. Bu gruba örnek olarak diüretikler, probenesid, epitesteron ve plazma genişleticileri (örneğin; hidroksi etil nişasta) verilebilir (Sargın, 2007). Bu maddelerin fazla kullanımları sonucu kullanıcılarda baş dönmesi, böbrek fonksiyon bozuklukları, baş ağrısı ve bağırsak problemleri gözlenebilir (Dallı vd., 2014).

b. Müsabaka İçinde Kullanımı Yasaklı Maddeler

b.1. Stimülanlar (Uyarıcı Maddeler)

Uyarıcılar, merkezi sinir sistemi üzerine direk etki ederek stimülan etki yapan maddelerdir. Beyin, omurilik, kalp ve metabolizma hızına uyarıcı etkileri olup bronş ve bağırsaktaki düz kaslarda gevşemeye, tükürük salgısında azalmaya ve

gözbebeğinde büyümeye neden olmaktadır (Işık, 2015).

Uyarıcı maddeler, kullanıcılar üzerinde yorgunluk hissini geciktirme, kalp atış hızını arttırma, reflekslerde artış, uyanık kalma ve konsantrasyonu arttırma gibi etkiler bırakmaktadır. Sporcular bahsedilen bu sebeplerden ötürü uyarıcı maddeleri performans arttırmak amacıyla kullanımını suistimal etmektedirler. Efedrin, psödoefedrin ve fenilpropanolamin gibi uyarıcı doping maddeleri sınıfından bazı etken maddeler gribal enfeksiyonlarda tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Bu etken maddeler farkında olmadan kullanılıp sporcuların cezalı konuma düşmelerine neden olabilirler (Karakoç, 2007; Ersoy, 1991).

Uyarıcıların yan etkileri, doz, kullanım süresi ve sıklığı gibi etkenlere bağlı olarak gelişebilir. Uyarıcı sınıfında incelenen maddeler uzun süreli kullanımlarda kullanıcılar üzerinde maddelere karşı tolerans geliştirebilir. Bu nedenle uzun süre kullanımlarda kullanıcılar aynı etkiyi elde edebilmek için dozu yükselterek kullanmaya ihtiyaç duyarlar. Öfori, huzursuzluk, sinirlilik, uykusuzluk, halüsinasyon görme, deliryum, ellerde titreme, yüksek ateş, ağız kuruluğu, iştah eksikliği, koordinasyon kaybı, ritim bozuklukları ve kan basıncında artış gibi yan etkileri bulunmaktadır (Ünal vd., 2003).

b.2. Narkotik Analjezikler

Narkotik analjezikler, merkezi sinir sistemine direkt etkiyle ağrı cevabını bastırarak çok şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılır. Boks, karate, güreş gibi dövüş sporlarında ağrı giderici etkisine ek olarak, bu tip branşlarda ihtiyaç duyulan özgüveni ve agresifliği artırdığı için performansı arttırmaya yönelik kullanılmaktadır (Ünal vd., 2003).

Bu tip analjeziklerin kullanımı ile bu ilaca tolerans gelişir. Sporcular gelişen toleransla ve bağımlılıkla beraber kullanım dozunu arttırmaya ihtiyaç duyarlar. Ayrıca narkotik analjezik kullanımının sporculara sağladığı özgüven ve ağrı duyumsamasının azalmış olması ciddi yaralanmalara ortam yaratmaktadır. Baş dönmesi, öfori, yoksunluk, depresyon, uykusuzluk, dalgınlık, denge ve koordinasyon bozukluğu, konsantrasyon eksikliği, kalp atım hızının ve basıncının azalması, mide bulantısı, kusma, kabızlık, kas spazmı, eklem ağrısı, üşüme ve ürperme ve işeme güçlüğü gibi yan etkileri bulunmaktadır. Solunum merkezi baskılanması ve hatta ölümle sonuçlanması mümkün ciddi yan etkisidir (Ünal vd., 2003).

b.3. Kannabinoidler

Marihuana, haşhaş (esrar) ve benzeri maddeler karşılaşma öncesi stresi azaltmasından yararlanmak için tercih edilirler. Etkin madde tetrahidrokannabinoldür (THC). THC kısa süreli kullanımlarda, hatırlamayı ve öğrenmeyi kolaylaştırır-

ken, kullanıcıda rahatlama, gevşemeye neden olma gibi etkileri bulunmaktadır (Ünal vd., 2003). Uzun süre kullanıldığında kalp, akciğer ve merkezi sinir sistemi üzerindeki negatif etkileri nedeniyle, sportif performansta düşüş gözlenir. Sporcular tarafından suistimal edildiği saptandığında, hem spor branşı ile ilgili hem de Türk Ceza Kanunu 404. maddesi uyarınca cezai yaptırımlar uygulanır (Ergen vd., 2002).

b.4. Glukokortikoidler

Kortikosteroidler, sporcularda ağrıyı azalttığı ve acı eşliğini düşürdüğü için kullanılır. Uzun süreli kontrolsüz kullanımı; uykusuzluk, yaraların iyileşmesinin zaman alması, midede yanma hissi, mide ülseri, diyabet ve osteoporoza neden olur. Tedavi amaçlı kullanılması zorunlu ise, karşılaşmadan önce sporcunun hastalığı, tedavinin gerekçesi, dozu, uygulanma yeri ve şekli, en son uygulandığı zaman hakkındaki veriler ilgili kuruma verilmelidir (Ünal vd., 2003).

c. Bazı Özel Sporlarda Kullanımı Yasaklı Maddeler

c.1. β Bloke Ediciler

Beta blokörler; katekolaminlerin etkilerini bloke ederek, kalp atım hızını ve el titremesini azaltmak amacıyla yüksek konsantrasyon gerektiren sporlarda kullanılırlar. Müsabakadan kaynaklı heyecanın neden olabileceği kalp çarpıntısı ve ellerde oluşturduğu titremeleri hafifletirler. Sporcuların konsantrasyonunu arttıran ve endişelerini azaltan etkileri vardır. Bu özelliklerinden dolayı atıcılıkta, okçulukta, otomobil yarışlarında, kayak, bowling, dart, golf gibi konsantrasyon gerektiren sporlarda kullanımı suistimal edilir. Dayanıklılık gerektiren spor branşlarında β blokörler, kalp volümünü düşürdükleri için performansı olumsuz etkilerler. Uykusuzluk, yorgunluk, kalbin atım hızında ve kan basıncında düşme, astım, bulantı, kusma, gibi yan etkileri mevcuttur (Ünal vd., 2003).

d. Kullanımı Her Zaman Yasaklı Yöntemler

d.1. Kan Dopingi

Sporcuya kendi veya başka bir sporcuya ait olan kanın; performansına yönelik olumlu etkiler elde etmek için müsabaka öncesinde sporcuya verilmesi “kan doping yöntemi” olarak nitelendirilir (Günay vd., 2001). Kan dopingi adlı yasaklı yöntem tarihte ilk olarak 1947 yılında karşımıza çıkmaktadır. Kan dopinginin egzersiz kapasitesinin üzerine yaptığı olumlu etki, 1966 yılında araştırılmaya başlanmıştır. Olimpiyat tarihinde ilk olarak, 1976 Olimpiyat Oyunları’nda sporcular tarafından ergojenik amaçlı kullanılmasıyla duyulmuştur (Kurdak, 1996). Dünyada kan dopingi yapıldığı tespit edilen ilk kişi Vuelta yarışı esnasında Phonak

takımı kaptanı olan Hamilton olmuştur (Sargın, 2007)

Bu yöntemin asıl kullanımı kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu, ani kan kaybı ve ileri anemilerin tedavisi gibi tıbbi müdahalelerdir (Ertaş vd., 2005). Kan dopingi büyük kütleli adale gruplarının uzun süreli dayanıklılık göstermesi gerektiği spor branşlarında performansı arttırmaya yönelik kullanılır (Ünal vd., 2003). Performansa yönelik olumlu etkisinin nedeni kandaki hemoglobin konsantrasyonunu artırarak sporcunun maksimum oksijen tüketim kapasitesini artırmasıdır (Dinçer, 2010).

Sporcunun kendi kanı kullanılacak ise antrenman yaptığı dönem esnasında 800 cc-1200 cc kadar kan alınarak muhafazaya uygun koşullarda saklanır. Kan alınan bireylerde yeni kırmızı kan hücrelerinin oluşumu 5-6 hafta kadar sürmektedir. Bu sürenin beklenildikten sonra müsabaka öncesinde aynı şahsa kendi kanı verilir (Ünal, 2003). Bu sayede alınan kanla eksilen hemoglobin konsantrasyonu geçen süre içerisinde kendini tamamlar tekrar aktarımı yapılan kan ile hemoglobin konsantrasyonu normalin üzerine taşınmaktadır (Güner, 2004).

Kan dopingi yönteminin kullanımında sınırlayıcı unsur kasın antrenman ile gelişmesi gereken kapasitesidir. Eğer sporcu antrenmanlar vasıtasıyla kaslarının metabolik kapasitesini gerekli seviyeye getirmediyse kandaki hemoglobin konsantrasyonunun artmasını amaçlayan kan dopingi olarak adlandırılan yöntem işlevsiz kalacaktır (Güner, 2004).

Bu yöntemin en sık rastlanılan istenmeyen etkisi enjekte edilen kanın kullanıcıda damar içinde pıhtılaşmasıdır. Yöntemin uygulanmasından sonra oluşan alerjik reaksiyonlar, kan dolaşımının bozulması, pıhtılaşma bozuklukları, gibi yan etkiler gözlemlenebilir. Eğer başka sporcunun kanı kullanılıp numune test edilmeden kullanılırsa kan yoluyla bulaş oluşturabilecek hastalıkların kullanıcıyı enfekte etmesi kaçınılmazdır (Ertaş vd., 2005; Güner, 2004).

d.2. Yapay olarak oksijen alımı ve taşınımının artırılması

Kana benzeyen ve kanda oksijen alımına, taşınmasına veya iletimine yardımcı olan maddelerdir. Modifiye edilmiş hemoglobin ürünleri, inhalasyon yoluyla destekleyici oksijen hariç perflorokimyasallar, mikrokapsüllenmiş hemoglobin ürünleri ve efaproksiral (RSR-13) gibi maddeler bu grupta incelenmektedir. 1999 yılında yasaklılar listesine alınmıştır (Ünal vd. 2003).

d.3. Kimyasal ve Fiziksel Müdahale

Doping kontrollerinde kullanılacak örneklerin doğruluk ve geçerliliğini değiştiren veya değiştirmeyi hedef edinen yöntem ve maddeler, yasaklılar listesinde kimyasal ve fiziksel müdahale olarak adlandırılır. Diüretik kullanımı, maskele-

yicilerden probenesidin kullanılarak doping maddesinin böbrekten atılımını önleyip alınan örnekte miktarının az çıkmasını sağlamak, bromantan ve epitesteron ile testosteron kullanımının saptanmasını engellemek bu grubun kapsamına giren müdahalelere örnek verilebilir (Ünal vd. 2003; Url-1, 2021).

d.4. Gen Dopingi

Esas olarak hastalıkların tedavisinde başvurulmuş gen terapisinin; sporcuların performansına olumlu katkı sağlamak amacıyla kullanılması 2003 yılında gen dopingi yönteminin yasaklı yöntemler listesinde kendine yer edinmesini sağlamıştır (Orhan vd., 2006).

Gen dopingi herhangi bir metotla genom dizilimini değiştirmek amacıyla nükleik asitlerin ya da nükleik asit analog polimerlerinin kullanılarak gen düzenleme, gen susturma ve gen aktarımı gibi gen terapisi yöntemlerinin sportif performansın artırılması ve sporcuya avantaj sağlanmasıdır. Gen dopingi kullanıcıya yapay genin verilmesiyle olur. Kullanıcıya uygulanan yapay gen; hücre içerisinde kendine uygun RNA'yı oluşturarak uygun proteinin sentezlenmesini sağlamaktadır. Eritropoetin (EPO), IGF-1, Myostatin, VEGF ve Leptin geni gen dopingi örnekleri içerisinde olup; kas içine DNA'nın direkt enjeksiyonu, genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerin verilmesi ve virüslerle verilmesi şeklinde uygulanabilirler (Ünal vd., 2003; Url-1, 2021).

Enjeksiyon gibi kolay yollarla uygulanan kullanıcılarda kas gücünü 3 kata kadar güçlendirebilen gen dopingi yöntemi kan veya idrar gibi testlerle anlaşılmamaktadır. Bilim insanlarına göre gen dopingi kullanan bir sporcunun tespiti için biyopsi yapılmalıdır (Dallı vd., 2014).

4. Doping Mücadele

Doping kullanımı insan sağlığını ve spor ahlakını tehdit eden bir olgu olmuştur. Günümüzde spor ekonomisinin büyümesi, yarışma organizasyonlarının artışı ve maddi kazancın her geçen gün artışı ile doping büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Doping mücadelesi çalışmaları 1920'li yıllarda başlasa da, asıl gelişmeler 80'li yılların sonuna doğru elde edilmiştir (Öztürk vd., 2012).

Türkiye Doping Mücadele Komisyonu (TDMK)

Türkiye Doping Mücadele Komisyonu, Türkiye'de doping mücadeleyi kurumsallaştırmak üzere gerçekleştirilecek işbirliğinin ana ilkelerini belirlemek ve doping mücadeleyi yürütmek amacıyla 24 Mayıs 2011 tarihinde ***Spor Genel Müdürlüğü (SGM)*** ile imzalanan protokolle 2011 yılının Haziran ayında Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi bünyesinde kurulmuştur. 29 Haziran 2011 tarihli ilk

toplantısını yapan komisyon, ‘*Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı*’nı hazırlamıştır.

Temel faaliyetleri arasında bilimsel araştırma, eğitim, anti-doping kapasitelerinin geliştirilmesi ve tüm sporlarda ve tüm ülkelerde anti-doping politikalarını uyumlu hale getiren Dünya Anti-Doping Kodunun izlenmesi yer almaktadır. WADA’nın temel görevi doping içermeyen spor için dünya çapında işbirliğine dayalı bir harekete liderlik etmektir (Url-3, 2021). Türkiye Dopingle Mücadele Komisyonu, Türkiye’de dopingle mücadeleyi kurumsallaştırmak üzere gerçekleştirilecek işbirliğinin ana ilkelerini belirlemek ve dopingle mücadeleyi yürütmek amacıyla 24 Mayıs 2011 tarihinde Spor Genel Müdürlüğü (SGM) ile imzalanan protokolle 2011 yılının Haziran ayında Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi bünyesinde kurulmuştur (Url-4, 2021).

Dünya Dopingle Mücadele Ajansı’nın (WADA) tüm ülkeler ve uluslararası federasyonlarca kabul edilmiş olan *Dünya Dopingle Mücadele Kuralları* (CODE) çerçevesinde hazırlanan “*Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı*” İngilizceye çevrilerek 12 Eylül 2011 tarihinde WADA’ya gönderilmiştir. WADA tarafından onaylanan talimat 23 Eylül 2011 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Konuyla ilgili bilgiler ve Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı tüm spor federasyonlarına gönderilmiştir.

Federasyonlar ‘Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı’na uyacaklarına ve mevzuatlarında bu talimatı uygulayacaklarına dair beyanlarını bildirmişlerdir. Bu beyanlar uyarınca dopingle mücadele faaliyetleri 14 Ekim 2011 tarihi itibarıyla başlamıştır.

Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı’nın ülkemizde uygulamasına ilişkin bilgilendirme ve görüş alma toplantısı federasyonların katılımı ile 20 Ekim 2011 tarihinde Olimpiyatevi’nde yapılmıştır. TDMK Dopingle Mücadele Komisyonu’nun hazırlayıp yürürlüğe koyduğu Türkiye Dopingle Mücadele Talimatı, Dopingle Mücadele Programı ve tüm faaliyetleri inceleyen WADA’nın gönderdiği 18 Kasım 2011 tarihli yazıda, bu faaliyetlerin çok olumlu gelişmeler olduğu ve yapılan çalışmalar nedeniyle komisyonu kutladıkları belirtilmiştir. WADA Yönetim Kurulunun 20 Kasım 2011 günü Montreal’de yaptığı toplantıda Türkiye, ‘Dünya Dopingle Mücadele Kuralları’yla uyumlu ülkeler listesine alınmıştır (Url-4, 2021).

TDMK’nın hedefi bütünüyle dopingi reddederek ve etik değerlere bağlı bir spor camiasının oluşmasına yardımcı olmak ve Türk sporunu her seviyede dopingden temizlemektir. Görevleri ise; doping hakkında etkili eğitim, önleme ve doping kontrolü faaliyetleri aracılığıyla eşit ve adil şartlarda spor yapabilmeleri için tüm sporcuların haklarını savunmak, sağlıklarının korunmasına yardımcı ol-

mak ve temiz spora yönlendirmektir (Url-5, 2021).

Dünya Anti Doping Ajansı (WADA)

Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA), 1999 yılında, spor hareketi ve dünya hükümetleri tarafından eşit şekilde oluşturulan ve finanse edilen uluslararası bağımsız bir ajans olarak kurulmuştur. Temel faaliyetleri arasında bilimsel araştırma, eğitim, anti-doping kapasitelerinin geliştirilmesi ve tüm sporlarda ve tüm ülkelerde anti-doping politikalarını uyumlu hale getiren Dünya Anti-Doping Kodunun (Kod) izlenmesi yer almaktadır. WADA'nın temel görevi doping içermeyen spor için dünya çapında işbirliğine dayalı bir harekete liderlik etmektir (Url-5, 2021).

Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC), 1998 yazında bisiklet dünyasını sarsan olayların ardından, dopinge mücadelede dahil olan tüm tarafları bir araya getiren bir Dünya Doping Konferansı düzenlemeye karar vermiştir (Url-5, 2021).

1999 yılında İsviçre'nin Lozan kentinde düzenlenen sporda doping konulu Birinci Dünya Konferansı, sporda doping üzerine Lozan Deklarasyonu'nu yayınlamıştır. Bu belge, 2000 Sidney Olimpiyat Oyunları için faaliyet gösterecek bağımsız bir uluslararası anti-doping ajansının kurulmasına ortam hazırlamıştır (Url-5, 2021).

Lozan Bildirgesi hükümlerine uygun olarak, uluslararası sporda dopinge mücadeleyi teşvik etmek ve koordine etmek amacıyla 10 Kasım 1999'da Lozan'da Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) kurulmuştur. WADA, hükümetler arası kuruluşlar, hükümetler, kamu otoriteleri ve sporda dopinge mücadele eden diğer kamu ve özel kuruluşların desteği ve katılımıyla Uluslararası Olimpiyat Komitesi öncülüğünde bir vakıf olarak kurulmuştur (Url-5, 2021).

Logo arka planının kare şekli, sporu tanımlayan gelenekleri ve kuralları temsil eder. Siyah renk tarafsızlığı çağırıştırır ve hakemliğin geleneksel rengidir. “Eşittir işareti” eşitliği ve adaleti ifade eder. İşaret, her sporcunun bireyselliğini yansıtan bir insan dokunuşuyla tasvir edilmiştir. Yeşil renk ise sağlığı, doğayı ve oyun alanını çağırıştırır. “Doğru oyna” sloganı olarak kullanılıp, WADA'nın temel değerlerini içerir ve yarışmanın her seviyesindeki tüm sporcular için yol gösterici bir ilke olarak tasarlanmıştır (Url-5, 2021).

Dünya Doping Mücadele Kodu

Dünya Doping Mücadele Kodu, spor organizasyonları ve dünya genelindeki otoriteler arasında dopinge mücadele politikalarını, kurallarını ve düzenlemelerini uyumlu hale getiren asıl belgedir. Çeşitli alanlarda anti-doping kuruluşları arasında tutarlılığı sağlamayı amaçlayan sekiz uluslararası standart ile birlikte çalışır (Url-6, 2021).

Bu Standartlar şunlardır:

- Uluslararası Test ve Araştırma Standardı (ISTI)
- Uluslararası Laboratuvarlar Standardı (ISL)
- Uluslararası Tedavi Amaçlı Kullanım İstisnaları Standardı (ISTUE)
- Yasaklılar Listesi için Uluslararası Standart (Liste)
- Gizlilik ve Kişisel Bilgilerin Korunmasına İlişkin Uluslararası Standart (ISPPPI)
- İmzacıların Kod Uyumluluğu İçin Uluslararası Standart (ISCCS)
- Uluslararası Eğitim Standardı (ISE)
- Uluslararası Sonuç Yönetimi Standardı (ISRM)

Yasaklılar Listesi

2004 yılından bu yana WADA tarafından yasaklı maddeler ve yöntemler listesi yayınlamaktadır. Yasaklılar Listesi, güncel tıbbi ve bilimsel kanıtları ve doping uygulamalarını yansıttığından emin olmak için bilimsel, tıbbi ve anti-doping uzmanları ile toplanılarak edilerek yıllık olarak gözden geçirilir.

Yasaklılar listesi, her yıl 1 Ocak'ta yürürlüğe girer ve WADA tarafından yürürlüğe girmeden üç ay önce yayınlanır; ancak istisnai durumlarda yasaklılar listesine herhangi bir zamanda bir madde veya yöntem eklenebilir. Altı Uluslararası Standarttan birini oluşturan listedeki maddeler ve yöntemler farklı kategorilere göre; steroidler, uyarıcılar, gen dopingi, müsabaka içi ve müsabaka dışı gibi sınıflandırılır (Url-7, 2021; Url-8, 2021; Url-9, 2021).

WADA'nın her yıl düzenli olarak yayınladığı yasaklılar listesinde bulunan maddeler ve yöntemler aşağıdaki üç özellikten en az ikisini taşımaktadır:

- 1) Spor performansını geliştirme veya geliştirme potansiyeline sahiptir;
- 2) Sporcu için gerçek veya potansiyel bir sağlık riskini temsil eder;
- 3) Spor ruhuna aykırıdır (Url-9, 2021)

Listedeki çoğu kategori yalnızca bazı genel örnekler içerdiği ve kapsamlı olmadığı için bir maddenin yasaklılar listesinde olmaması, kesinlikle yasak olmadığı anlamına gelmez. Listedeki S0 (Onaylanmamış maddeler) bölümü, yasaklılar listesinin diğer bölümlerinde yer almayan ve herhangi bir devlet sağlık otoritesi tarafından insan terapötik kullanımı için onaylanmamış olan, doping için kullanılan maddeleri içerir. Buna klinik öncesi veya klinik geliştirme aşamasındaki ilaçlar, kesilen ilaçlar, tasarım ilaçları veya veterinerlik ilaçları dahildir.

Tasarım ürünü bir ilaç, yasal olarak kısıtlanmış veya yasaklanmış bir ilacın uyuşturucu yasalarını aşmak için tasarlanmış sentetik bir analogu olarak tanımlanır. Yasaklı maddelerin çoğu, S1'den S9'a kadar olan kategorilerden birine gi-

rer. Bu nedenle, yalnızca nadir durumlarda, vaka bazında bir değerlendirmeden sonra bir madde S0'a dahil edilmektedir (Url-9, 2021).

1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere ve dikkatli bir değerlendirme ve kapsamlı konsültasyondan sonra, alkol yasaklılar listesinden çıkarılmıştır. Bu değişikliğin amacı, alkol kullanımının önemli olduğu herhangi bir sporun bütünlüğünü veya güvenliğini tehlikeye atmak değil, bu sporlarda alkol kullanımını yasaklamanın farklı bir yolunu onaylamaktır (Url-9, 2021).

Diyaliz böbrek yetmezliği olan hastalar için tıbbi bir tedavi metodudur. Hastanın dolaşım sistemine yeniden verilmeden önce hastadan kan alınıp süzüldüğü için diyaliz WADA uyarınca yasaklanmış bir yöntemdir. Diyaliz tedavisine ihtiyaç duyan bir sporcu, Tedavi Amaçlı Kullanım İstisnası gerektirir (Url-9, 2021).

Tedavi Amaçlı Kullanım İstisnası (TAKİ)

Tüm insanlar gibi sporcular da belirli ilaçları almalarını veya prosedürlerden geçmelerini gerektiren hastalıklara veya rahatsızlıklara sahip olabilir. Sporcunun bir hastalığı veya durumu tedavi etmek için ihtiyaç duyduğu ilaç veya yöntem yasaklılar listesinin kapsamına girmesi olası bir durumdur. Böyle ekstrem durumlarda **Tedavi Amaçlı Kullanım İstisnası** (TAKİ) devreye girerek, o sporcuya gerekli ilacı veya yöntemi alma yetkisi verebilir.

TAKİ' ler koşulları, paydaş sorumluluklarını ve TAKİ sürecini özetleyen bir belge, "Uluslararası TAKİ Standartları"na göre, Uluslararası Federasyonlar ve Uluslararası Doping Mücadele Kuruluşları tarafından verilir (Url-10, 2021).

TAKİ' nin verilebilmesi için aşağıdaki dört kriterin de karşılanması gerekir:

- 1) Sporcu yasaklanmış madde veya yöntemi almadan önemli sağlık sorunları yaşayabilir;
- 2) Maddenin terapötik kullanımı, performansta önemli bir artış sağlamaz;
- 3) Aksi takdirde yasaklanmış madde veya yöntemin kullanımına makul bir terapötik alternatif yoktur;
- 4) Bu madde veya yöntemi kullanma gerekliliği, madde veya yöntemin, kullanım sırasında yasaklanmış olan bir TAKİ olmadan önceki kullanımından kaynaklanmamaktadır (Url-10, 2021).

TAKİ olan sporcunun doping kontrolü sonucunda yasaklı madde tespiti olursa; doping kontrol otoritesi laboratuvarından raporu aldığı anda, TAKİ'nin hala yürürlükte olduğunu ve analiz sonuçlarının verilen TAKİ ile tutarlı olduğunu doğrulamak için (maddenin niteliği, uygulama yolu, doz, yönetimin zaman çerçevesi, vb.) bir ilk değerlendirme yapar. İnceleme tatmin ediciyse, sporcunun test sonucu

negatif olarak kaydedilir (Url-10, 2021).

Dopingle Mücadele Kural İhlali (ADRV)

Bir sporcu veya sporcu destek görevlisi bir doping suçu işlediğinde, bu bir dopingle mücadele kural ihlali (ADRV) olarak bilinir. Bu kural ihlali gerçekleştiren sporcu veya sporcu destekleyici kişi için belirli sonuçlar veya yaptırımlar geçerlidir. Dünya Dopingle Mücadele Kodunun 2. Maddesinde farklı ADRV türleri tanımlanmıştır.

- Madde 2.1 – Bir sporcunun doping kontrol numunesinde yasaklanmış bir maddenin metabolitlerinin veya belirteçlerinin saptanması
- Madde 2.2 - Bir sporcunun yasaklı madde veya yöntemi kullanması veya kullanmaya teşebbüs etmesi
- Madde 2.3– Örnek vermemek yahut örnek vermeyi reddetmek
- Madde 2.4– Doping kontrolünde bulunabilirlik kusurları
- Madde 2.5 - Doping kontrolünün bozmak ve hile karıştırmak veya bunlara teşebbüs etmek
- Madde 2.6 - Yasaklı bir madde veya yöntemi bulundurmak, sahip olmak
- Madde 2.7 – Yasaklı madde veya yöntemin ticaretini, tedarikini sağlama veya bunlara teşebbüs
- Madde 2.8– Yasaklı madde veya yöntemi müsabaka içinde ya da dışında herhangi bir sporcuya tatbik etmek, buna teşebbüs etmek
- Madde 2.9– Doping Kullanımına yardım etmek, teşvik etmek, desteklemek gibi suçları örtbas etmek veya bilinçli olarak suç ortaklığı yapmak
- Madde 2.10 - Yasaklanmış İşbirliği (Url-11, 2021)

İlaç ve Biyoteknoloji Endüstrilerinin Dopingle Mücadeledeki Etkisi

WADA stratejisinin önemli bir parçası, çözüm bulmaya yardımcı olacak uzmanlığa sahip kuruluşlarla ortaklıklar geliştirmenin yanı sıra, maddelerin kötüye kullanımını durdurma konusunda menfaat sahibi olmaktır. İlaç ve biyoteknoloji endüstrileri, halk sağlığı sorunlarının giderilmesine, ürünlerinin kötüye kullanımının azaltılmasına ve sporda dopingle etkin bir şekilde mücadele edilmesine yardımcı olma konusundaki ilgilerini ve artan taahhütlerini kabul etmişlerdir (Url-12, 2021).

Dopingle Mücadelede Eczacılığın Rolü

Eczacıların ve Eczacılık mesleğinin; sporcuları, antrenörleri, atletik eğitmenleri, spor hekimlerini, takım doktorlarını ve genel olarak halkı eğitmek ve yar-

dımcı olmak için kullanılmasında rol oynadığı açıktır. Uluslararası İlaç Federasyonu, “Eczacının Dünyadaki Rolü” konulu bir profesyonel standartlar beyanını 2005 yılında kamuoyuna sunmuştur. İlaç derneklerini anti-doping ajanslarına katılmaya ve eczacılara doping ve sağlık sonuçları hakkında temel ve sürekli eğitim vermeye teşvik etmiştir. Federasyon, eczacıların Dünya Anti-Doping Ajansı’nın koduna aşına olmalarını, sporculara ve diğer insanlara yardımcı olacak bilgi vermelerini önermiştir (Url-13, 2021).

Doping kontrolünün genel hedefleri, adil rekabeti sağlamak ve tüm sporcuların sağlığını ve güvenliğini korumaktır. Eczacıların rolleri bu hedefe paralel olmalı ilaçlar ve takviyeler hakkında eğitmeyi, tavsiye etmeyi, dağıtmayı, izlemeyi ve çalışmayı içermelidir. Ayrıca eczacılar sporcuların yanlışlıkla yasaklanmış bir madde kullanmasını önlemeye yardımcı olmalıdırlar (Ambrose vd., 2011).

Meşru ilaç ihtiyaçları olan sporculara tavsiyelerde bulunmak için, eczacılar çeşitli spor ve spor organizasyonları için yasaklanmış madde listelerini yakından takip etmelidir. Antrenörler, spor antrenörleri ve doktorlar da yasaklanmış madde listelerini anlamada yardıma ihtiyaç duyarlar. Özellikle listelenen bileşenlerin bitkisel ve botanik isimlerini kullanarak yasaklanmış maddeleri gizleyebileceği diyet takviyeleri için geçerlidir. Bununla birlikte, eczacı bir uzman olmasa bile, eczacı sporculara spor yönetim organizasyonuna başvurmalarını ve belirli bir ilacın yasaklı durumu hakkında bilgi almalarını tavsiye etmelidir. Eczacılar özellikle ilaç isimleri ve diğer bileşenler hakkında yardımcı olabilirler (Ambrose vd., 2010).

Eczacılar, sporcuları ve halkı dopingin tehlikeleri ve bu maddelerin neden olabileceği sonuçlar hakkında eğitmelidirler. Eczacılar ayrıca doping kontrol görevlileri olarak görev yapabilir ve çeşitli spor yönetim kurumlarıyla çalışabilmektedirler (Ambrose vd., 2011).

5. Doping Kontrolü

Doping Kontrolleri WADA’ nın koyduğu kurallar çerçevesinde Ulusal ve Uluslararası Doping Mücadele Kuruluşları tarafından organize edilmekte ve yönetilmektedir. Bağımsız Doping Kontrol görevlileri WADA’ nın doping kontrolü ile alakalı belirlediği standartları bilmeli ve bu standartla göre işlemleri uygulamalıdır. Aksi takdirde yapılan doping kontrolü işlemine sporcu veya ona eşlik eden görevliler itiraz hakkına sahiptir (Url-14, 2021).

Doping Kontrolünün Aşamaları

1) Doping Kontrolü: Doping kontrolü için sporcudan her zaman, her yerde idrar ve/veya kan örneği alınma hakkı mevcuttur.

2) Sporcu Seçimi: Doping Kontrol Görevlisi veya Eşlikçi vasıtasıyla doping kontrolüne sokulacağınıza dair bildirim yapılır. Hak ve sorumluluklarınızı bildiğinize dair, bildirim formunu imzalamanız gerekir.

3) İstasyona İntikal: Doping kontrolü için en kısa sürede doping kontrol istasyonuna gitmeniz gerekmektedir.

4) Kap Seçimi: Sporcu verilen idrar toplama kapları arasından herhangi bir idrar kabını seçme ve kabı kontrol etme hakkına sahip olup numune alım süresince güvenliğinden sporcu sorumludur.

5/6) Örnek Verme: En az 90 ml idrar numunesi vermeniz gerekmektedir. İdrar çıkışının açıkça gözlenebilmesi için ellerden dirseklere, dizlerden göbek deliğine kadar soyunmanız gerekmektedir. Aynı cinsiyetten bir bağımsız doping kontrol görevlisinin idrar çıkışını doğrudan gözlemlemesi gerekmektedir.

7) Örneği Bölme: Sporcunun verdiği idrar numunesini belirtilmiş olan minimum limitlerden az olmamak koşuluyla “A” ve “B” şişelerine bölüştürmesi gerekmektedir. Bunun amacı olası itiraz durumların B numunesini yedek olarak kullanmaktır.

8) Örneği Kilitleme: Bu aşamada A ve B numuneleri sıkıca kapatıp kilitlenmektedir. Sporcu veya görevli kabı ters çevirerek herhangi bir sızıntı olup olmadığını kontrol etme hakkına sahiptir.

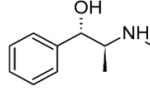
9) Özgül Ağırlığın Kontrolü: Görevli, analiz için idrarın laboratuvar şartlarına uygun olup olmadığını denetler. Eğer idrarın derişimi ve özgül ağırlığı belirlenen şartlarda değilse görevli tekrar örnek vermenizi istemektedir.

10) Formu İmzalama: Doping Kontrol formunda; kişisel bilgileriniz, son bir hafta içinde kullandığınız maddeler, reçeteli veya reçetesiz ilaçlar ile besin destek ürünleri, doping kontrol işlemi ile ilgili varsa söylemek isteyebileceğiniz herhangi bir şey veya endişe ettiğiniz konular yer almaktadır. Düzenlenen formun bir kopyasını kontrol ederek sporcu alma hakkına sahiptir.

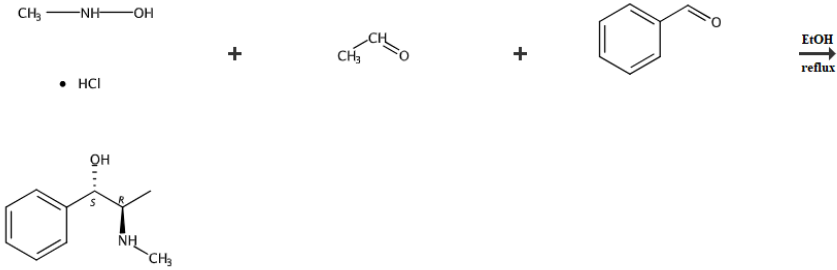
11) Örnek Analizi: Numuneler WADA’nın akredite etmiş olduğu bir laboratuvara gönderilmektedir. Sporcunun kişisel bilgileri kesinlikle gizli tutulmakta ve güvenliğin sağlanması için takip altına alınmaktadır. A numunesi analiz edilir ve B numunesi, gerektiğinde analiz edilmek üzere güvenli bir ortamda saklanılmaktadır. Laboratuvar test sonuçlarını, ilgili Doping Mücadele Kuruluşuna ve WADA’ya göndermekle mükelleftir. (Url-14, 2021; Url-15, 2021)

6. Klinikte En Çok Kullanılan ve Doping Amacıyla Suistimal Edilen İlaçlar:

a. Psödoefedrin: (1*S*,2*S*)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol



Sentez: Bileşiğin sentezi, N-hidroksimetanamin hidroklorür, asetaldehit ve benzaldehitin etanol içinde refluxu ile gerçekleştirilir (şekil 1) (Ye vd., 2018).



Şekil 1. Psödoefedrinin sentezi

Endikasyonları

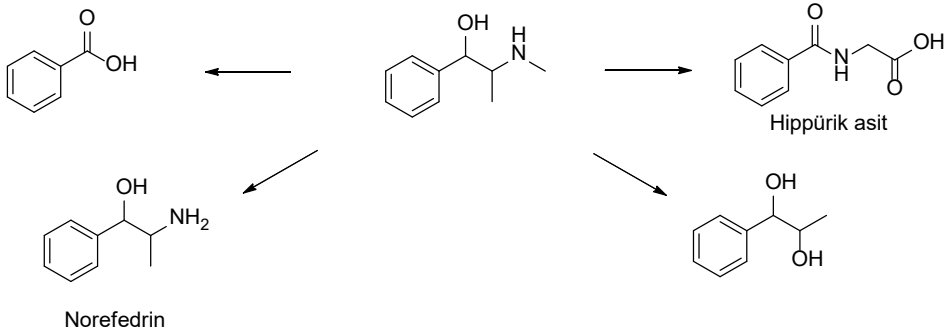
Psödoefedrin, fenetilamin yapısında, semptomimetik özelliğe sahip efedrin diastereomeridir. Efedrin, Ephedra bitkisinden elde edilen bir alkaloittir. Efedrin içeren Ma Huang isimli ilaç, Çin’de M.Ö. 2000 den itibaren bilinmesine rağmen, etken madde olan efedrin, ancak 1885 yılında izole edilmiştir. Bileşik, karma etki mekanizmasına sahip semptomimetiklerdendir. Yapısında iki tane asimetrik karbon atomu bulunduğu için dört tane enansiyomeri vardır. Eritro rasemat efedrin, treo rasemat ise psödoefedrin olarak tanımlanır.

2005 yılında Amerika’ da yasadışı metamfetamin üretimi için kullanılan psödoefedrinin satışı “Metamfetamin Salgınıyla Mücadele Yasası” kapsamında kontrol altına alınıp sınırlandırılmıştır (Url-16, 2021).

Psödoefedrin, hem direkt (α -adrenerjik reseptörlerinde norepinerfin üzerine etki; β -adrenerjik reseptörlerde zayıf doğrudan agonist etki), hem indirekt semptomimetik aktiviteye sahiptir. Reseptör uyarımı vazokonstriksiyona neden olur ve burun ve sinüs tıkanıklığını azaltmaktadır (Url-16, 2021). Alerjik rinit, vazomotor rinit, soğuk algınlığı ve grip gibi hastalıkların semptomatik tedavisinde endikedir (Thompson, 2007).

Metabolizması

Psödoefedrin çok az metabolize olup, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılmaktadır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olup, N-demetilasyon ile nor-psödoefedrine dönüşmektedir (şekil 2) (Url-16, 2021; Rx Media Pharma, 2021).



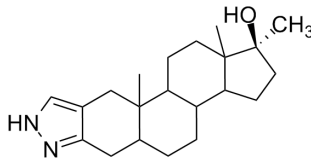
Şekil 2. Psödoeferinin metabolizma yolağı

Doping Olarak Kullanım Nedeni

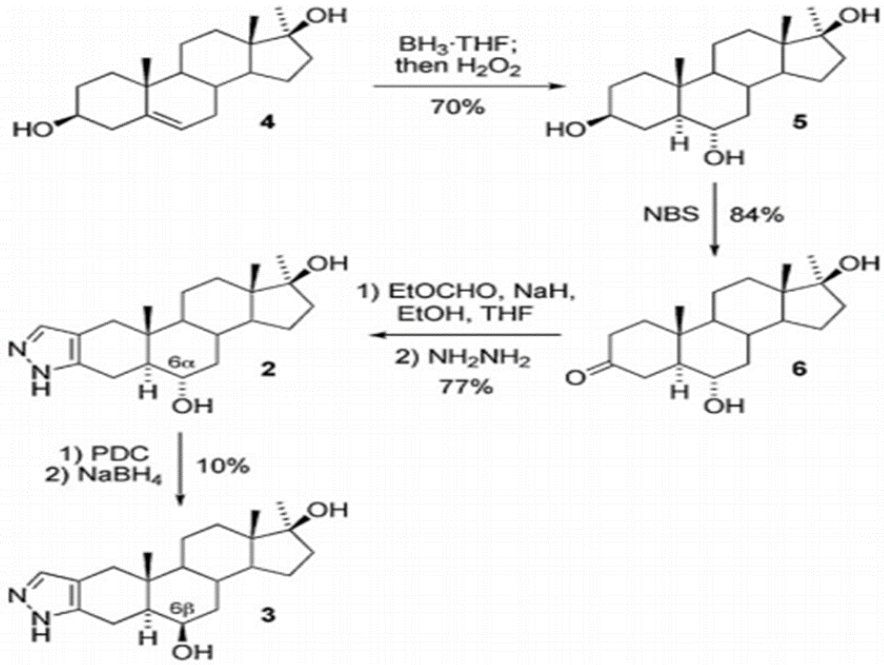
Psödoefedrin yasaklılar listesinde uyarıcılar sınıfında incelenmektedir. Kullanıcılar yorgunluk hissini geciktirmesi, refleks ve konsantrasyonu artırması gibi etkileri sebebiyle doping olarak kullanımı tercih edilmektedir (Karakoç, 2007; Ersoy, 1991).

Psödoefedrinin idrardaki konsantrasyonun 150 µg/ml den fazla olması durumu yasaklanmıştır (Rx Media Pharma, 2021).

b. Stanozolol: 17-Metil-2'H-5α-androst-2-eno(3,2-c)pirazol-17β-ol



Sentez: 17-Metil-5-androstan-3,6,17-triol bileşiği (5), bileşik 4'ün H₂O₂ ile oksidasyonu ile elde edilir. Bileşik 5'in N-bromosüksinimit ile reaksiyonuyla elde edilen bileşik 6'nın hidrazinle halka kapanma reaksiyonu ile 6α-hidroksis-tanozolol bileşiği (2) sentezlenir. Piridinyum dikromat ile 6β-hidroksistanozolol bileşik 3 elde edilmektedir (şekil 3) (Stewart vd., 2009).



Şekil 3. Stanozololün sentezi

Endikasyonları

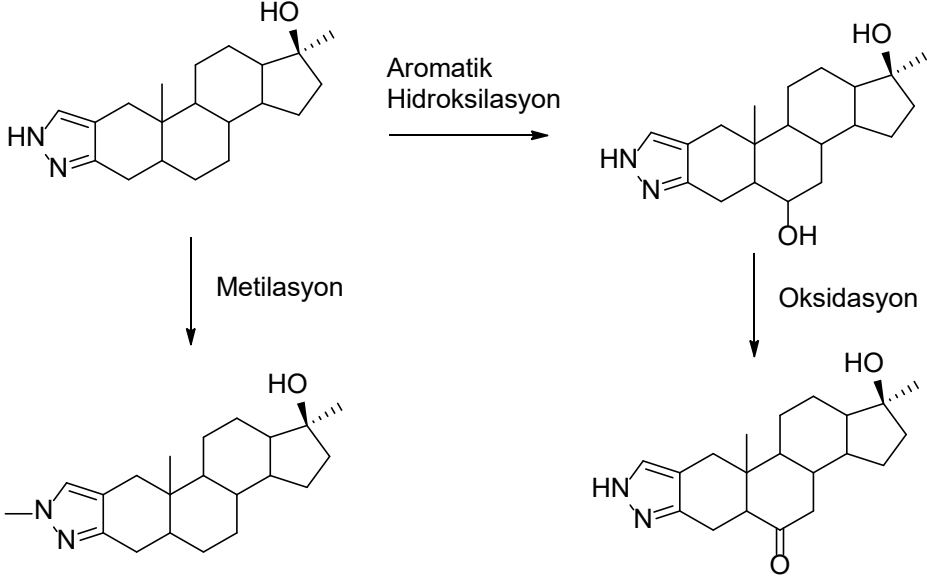
Stanozolol, oral olarak aktif bir dihidrotestosteron türevi sentetik anabolik steroiddir. Stanozolol, androjen reseptörünü bağlamak için düşük afiniteye sahip olmasına rağmen, hem protein sentezini hem de eritropoietin üretimini uyaran androjen reseptörü aracılı sinyalleme güçlü bir şekilde aktive eder. Hem anabolik hem de androjenik özelliklere sahiptir ve kalıtsal anjiyoödem ve çeşitli vasküler bozuklukları tedavi etmek için kullanılmıştır.

Anabolik steroidler çocuklarda hipofiz büyüme hormonu (GH) eksikliğinin (hipofiz cücelik) neden olduğu büyüme yetersizliğinin tedavisinde veya insan büyüme hormonu uygulamasına yanıtın yetersiz olması durumunda yardımcı olarak kullanılmıştır (Thompson, 2005). Anabolik steroid olarak kullanımında uygun kalori ve protein alımı varsa, protein anabolizmasını teşvik ederek ve iştahı uyarak katabolik süreçleri ve negatif nitrojen dengesini tersine çevirir (Url-17, 2021).

Metabolizması

Oral uygulamadan sonra stanozololün, üriner metabolitleri (17 α -metil-17 β -hidroksi-5 α -androst-2-eno(3,2-c)-pirazol) izole edilmiştir. Stanozolol konjugat olarak atılır, ancak büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Tanımlanan tüm meta-

bolitler, pirazol halkasının C-3'ünde ve steroidin C-4 β , C-16 α ve C-16 β sında hidroksile edilir. Metabolitlerin %5'inden azı konjuge olmayan idrar fraksiyonunda bulunur (şekil 4) (Schanzer vd., 1990; Ferchaud vd., 1997).

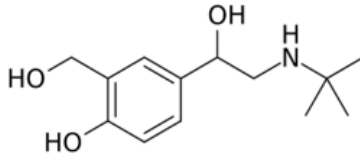


Şekil 4. Stanozololün metabolizma yolağı

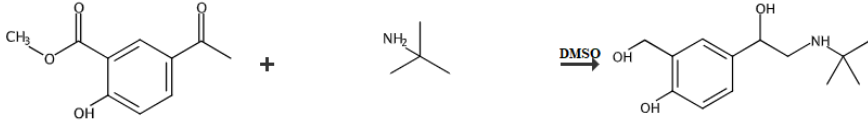
Doping Olarak Kullanım Nedeni

Stanozolol yasaklılar listesinin anabolik ajanlar kısmında incelenir. Kas gücü ve kütlesinde artış meydana getirmesi gibi etkileri sebebiyle doping olarak kullanımı tercih edilmektedir (Ünal vd., 2003).

c. Salbutamol: 4-[2-(ter-butilamino)-1-hidroksietil]-2-(hidroksimetil)fenol



Sentez: 5-asetil-2-hidroksibenzoik asit metil esteri ve 2-propanamin bileşiğinin, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün hidrolizi ve paladyum katalizli redüksiyonu sonucunda elde edilmektedir (şekil 5) (Vanoost vd., 2020).



Şekil 5. Salbutamolün sentezi

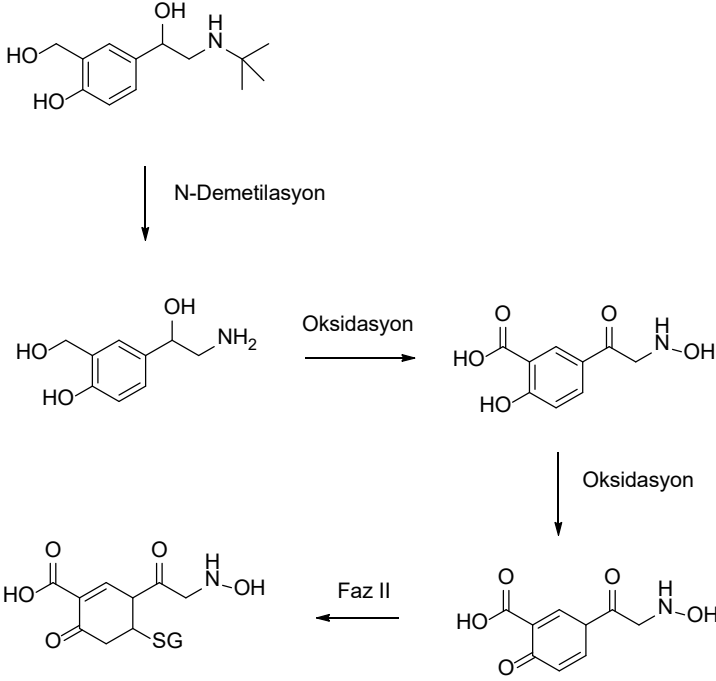
Endikasyonları

Salbutamol, astım ve KOAH tedavisinde kullanılan kısa etkili, seçici bir β_2 -adrenerjik reseptör (özellikle pulmoner sistem) agonistidir. Salbutamol, R ve S izomerlerinin rasemik bir karışımı olarak formüle edilmiştir. R-izomeri, β_2 reseptörüne daha seçicidir ve levalbuterol geliştirilmiştir, S-izomeri toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Salbutamol genellikle bronşiyal astım, kronik bronşit ve kronik obstrüktif pulmoner bozukluk gibi diğer kronik bronkopulmoner bozuklukların neden olduğu akut bronkospazm atakları için kullanılır. Ayrıca egzersize bağlı astım için profilaktik olarak kullanılır (Url-18, 2021).

Metabolizması

Salbutamol akciğerde metabolize edilmez, fakat karaciğerde ihmal edilebilir farmakolojik aktiviteye sahip olan 4'-O-sülfat esterine dönüşür. Ayrıca oksidatif deaminasyon ve/veya glukuronidasyon ile metabolize olmaktadır. Salbutamol sonunda idrarla serbest ilaç ve metabolit olarak atılır. Sülfat konjugasyonu, inaktif 4'-O-sülfat esterine fenol süfotransferaz ile metabolize edilir (şekil 6) (Url-18, 2021; Thompson, 2004).



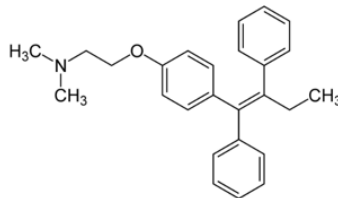
Şekil 6. Salbutamolün metabolizma yolu

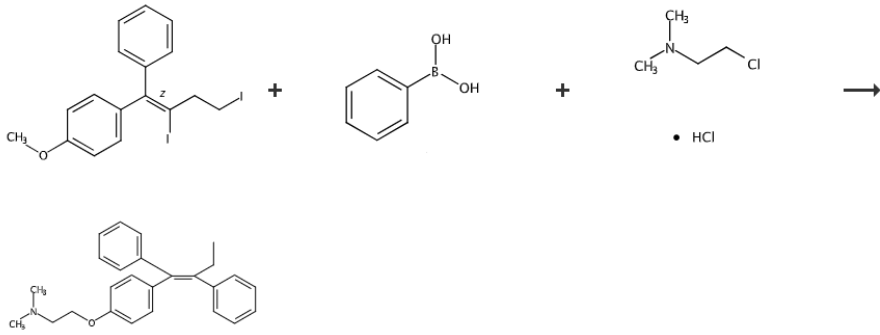
Doping Olarak Kullanım Nedeni

Salbutamol yasaklılar listesinde β -2 agonistler kısmında incelenmektedir. Müsabaka içi ve müsabaka dışı kullanımları istisnai durumlar haricinde yasaklanmıştır. Solunum yoluyla kullanıldığında son 24 saat içinde en fazla 1600 μg , son 12 saat içerisinde ise en fazla 800 μg dozu aşılmadan kullanılması TAKİ'ye uygundur. İdrarda 1000 ng/ml düzeyinin üzerinde salbutamol bulunması ilacın kullanımının doping olarak suistimaline kanıt olmaktadır.

Yüksek dozlarda kullanılan salbutamolün kaslar üzerinde anabolik etkiye ve vücuttaki yağ oranında azalma gibi etkileri sebebiyle doping olarak kullanımı tercih edilmektedir (Rx Media Pharma, 2021; Dökmeci G., 2000).

d. Tamoksifen: 2-[4-[(Z)-1,2-difenilbut-1-enil]fenoksi]-N,N-dimetiletanamin





Şekil 7. Tamoksifenin sentezi

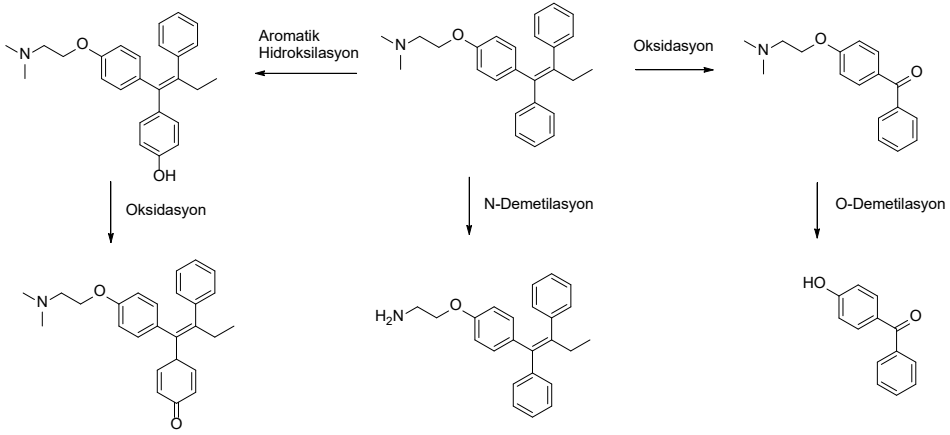
Sentez: 1-[(1Z)-2,4-diiodo-1-fenil-1-büten-1-il]-4-metoksi benzen ve fenil-boronik asit bileşiğinden suzuki kenetleme reaksiyonu sonucu elde edilen, ara ürünün 2-kloro-*N,N*-dimetiletilamin hidroklorür ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (şekil 7) (Shao vd., 2005).

Endikasyonları

Tamoksifen, meme kanserinin tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılan, steroid olmayan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Aktif metaboliti *N*-desmetiltamoksifen yaklaşık 2 haftalık bir yarı ömre sahip olduğundan uzun bir etki süresine sahiptir. Daha yüksek dozlar solunum güçlüğüne veya konvülsiyonlara yol açabilen dar bir terapötik indekse sahiptir (Url-19, 2021).

Metabolizması

Enterohepatik dolaşıma giren tamoksifenin, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 5 ila 7 gün iken, dolaşımdaki birincil metabolit olan *N*-desmetiltamoksifenin yarı ömrü yaklaşık 14 gündür (McEvoy, 2006). Tamoksifen, sitokrom P450 CYP3A, CYP2C9 ve CYP2D6'nın bir substratı ve bir P-glikoprotein inhibitörüdür (şekil 8) (Thompson, 2006).

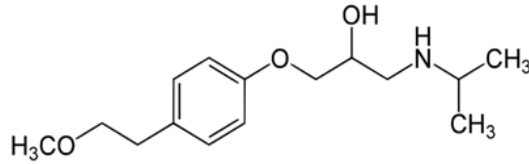


Şekil 8. Tamoksifenin metabolizma yolağı

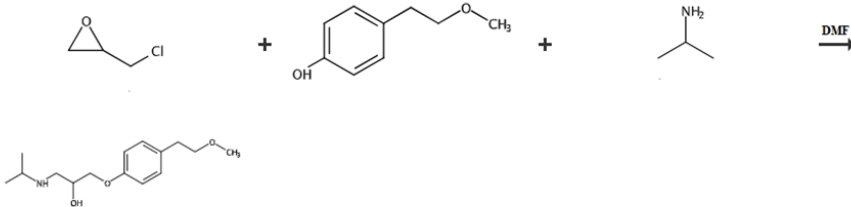
Doping Olarak Kullanım Nedeni

Tamoksifen yasaklılar listesinde estrogen antagonisti maddeler grubunda incelenir. Sadece erkek sporcuların kullanımı müsabaka içi ve müsabaka dışında yasaklanmıştır. Kullanıcılara testosteron seviyesinde artış gibi etkileri sebebiyle doping olarak kullanımı tercih edilmektedir (Ertaş vd., 2005; Rx Pharma Media, 2021).

e. Metoprolol: 1-[4-(2-methoksietil)fenoksi]-3-(propan-2-ilamino)propan-2-ol



Sentez: 2-klorometil oksiran, 4-metoksietil-fenol ve 2-propanaminin reaksiyonu ile elde edilmektedir (Şekil 9) (Lizza vd., 2017).



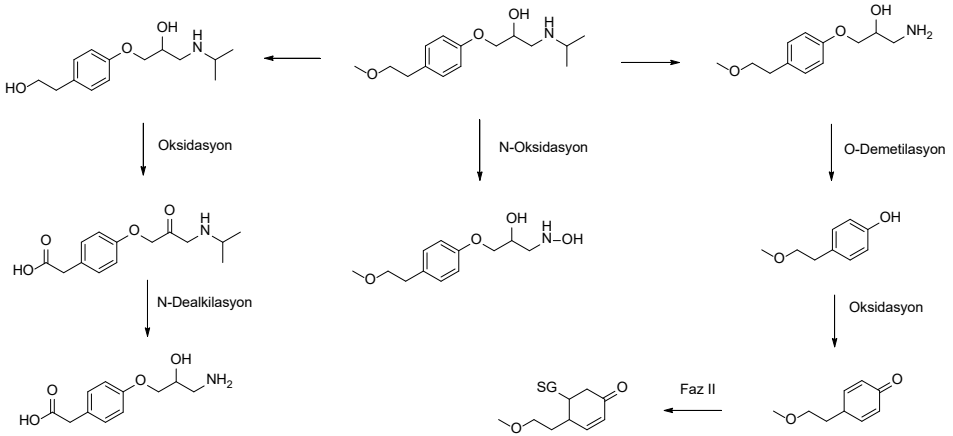
Şekil 9. Metoprololün sentezi

Endikasyonları

Metoprolol, antihipertansif özelliklere sahip semptomimetik aktiviteye sahip olmayan, kardiyoselektif β -1 adrenerjik reseptör antagonistidir. Metoprolol, hipertansiyon ve anjina pectoris tedavisinde kullanımı yaygın olan kardiyoselektif bir β -blokördür. Metoprolol, anjin, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve hipertansiyon tedavisinde endikedir (Url-20, 2021).

Metabolizması

Metoprolol R- ve S-enansiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır, uygulanan dozun yaklaşık % 50'si karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Metoprololün metabolizması esas olarak hidroksilasyon ve O-demetilasyon reaksiyonlarıyla gerçekleşmektedir (şekil 10) (Url-20, 2021; McEvoy, 2003).



Şekil 10. Metoprololün metabolizma yolu

Doping Olarak Kullanım Nedeni

Metoprolol yasaklılar listesinde β -blokörler kısmında incelenmektedir. Daha çok atıcılık, okçuluk, otomobil yarışları, kayak, bowling, dart, golf gibi yüksek konsantrasyon gerektiren sporlarda kullanımıyla suistimal edilir.

Kullanıcılar üzerinde kalp atım hızını, el titremesini, endişe hissini azaltmak ve konsantrasyonu arttırmak gibi etkileri sebebiyle doping olarak kullanımı tercih edilmektedir (Ünal vd. 2003; Rx Media Pharma, 2021).

SONUÇ olarak,

Günümüz spor ve medya camiasının; şöhret, servet ve kazananın yanında olma tutumunun yanlış yönlendirmesi doping maddeleri için büyüyen bir pazar yaratmıştır.

Bu ilaçlar, medya tarafından teşvik edilen ve iyi bir görünüm elde etmek isteyen kozmetik kaygıları olan erkek ve kadın ergenler tarafından da kötüye kullanılmaktadır. Doping günümüzde sadece müsabık elit sporcuların sorunu olmaktan çıkıp; müsabık olmayan amatör sporcularında bilinçli veya bilinçsiz bir şekilde ulaşıp kullanabildiği gün geçtikçe büyüyen bir yara haline gelmektedir (Baron vd., 2007).

Günümüz spor ekonomisinin liderleri, federasyon başkanları maliyet ve sonuçlardan bağımsız olarak sporda doping karşıtı programların tutarlı liderliğini ve savunuculuğunu sağlamalıdır. Risk altındaki popülasyonlarda doping kullanımı hakkında eğitim vermek ve tedavi programları geliştirmek sporda doping kullanımının hızla devam eden yayılmasını önlemenin tek yoludur.

Referanslar

1. Akgün, N., 1993. Egzersiz Fizyolojisi. II. Cilt. No:115. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
2. Akyıldız, V.A.C. “Sporda Doping ve Son Örnekleri”, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Projesi Tezi (danışman: Doç.Dr.İnci Selin DOĞAN), Mayıs 2021, Trabzon.
3. Ambrose P.J., Tsourounis C., Olander R., Uryasz F., 2010. Sports Health: A Multidisciplinary Approach, 2, 1218-1226.
4. Ashcroft RE, Dawson A, Draper H, Mcmillan JR (Eds.). Ethics of performance enhancement in sport: drugs and gene doping. 2nd ed. New York: John Wiley&Sons Ltd.; 2007: 511 -519.
5. Atasü T., Yüceşir, İ., 2004. Doping suçu: Doping, madde ve yöntemleri. Doping ve futbolda performans artırma yöntemleri, TFF Yayınları, İstanbul.
6. Bahrke, M.S., Yesalis, C.E., 1984. Position Stand on The Use of Anabolic/Androgenic Steroids in Sports, American College of Sports Medicine, 25-35.
7. Baron D.A., Martin D.M, Magd S.A., 2007. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review World Psychiatry 6:118-123.
8. Barutçu, S., 1996. Doping Amacı İle Kullanılan Bazı Konjuge Anabolik Steroidlerin Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) ile Biyolojik Materyalden Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
9. Baysaling, Ö., 2000. Spor’da Her Yönüyle Doping Zararları, Doping ve Kürler, Dopingile Mücadele. İlpress Basım ve Yayın San., İstanbul.
10. Dah, C., Bogui, P., Yavo, J.C., Gourouza, I., Ouattara, S.and Keita, M., 2002. Doping practices and behaviours among Ivorian soccer players. Sante 12, 297- 300.
11. Dallı M, Işıkdemir E, Bingöl E., 2014. Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Öğrencilerinin Doping Bilgi Düzeylerinin Saptanması. International Journal of Science Culture and Sport, Special,11 - 20.
12. Demircan, K., 2012. Olimpiyat arenasında genetiği değiştirilmiş atletler (GDA) ve gen dopingi. Bilim ve Teknik Dergisi, 45(536), 18-25.
13. Dinçer N., 2010. Elit sporcuların doping hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi, Selçuk üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi,138, Konya.

14. Dökmeci G., 2000. Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.
15. Egesoy H, Gümüşdağ H, Kartal A., 2013. Gen dopingi ve sportif performans. Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi,6,71-85.
16. Ergen, E., Demirel, H., Güner, R., Turnagöl, H., Basoglu, S., Zengeroglu A. M.ve Ülkar, B., 2002. Egzersiz Fizyolojisi, Nobel Yayınları, Ankara.
17. Eröz F., 2007. Milli Düzeyde, Atletizm, Güreş, Judo ve Halter Yapan Sporcuların Doping ve Ergojenik Yardım Hakkındaki Görüşlerinin ve Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Kütahya.
18. Ersoy, H., 1991. Sporcu Performansını Artırmaya Yönelik Beslenme Uygulamaları. Spor Hekimliği Dergisi, 26,70-78.
19. Ertaş, Ş., Petek, H., 2005. Spor Hukuku, Yetkin Yayınları, Ankara.
20. Ferchaud-Roucher, V., Le Bizec, B., Montrade, M.-P., Maume, D., Monteau, F., André, F., 1997. Gas chromatographic-mass spectrometric identification of main metabolites of stanazolol cattle after oral and subcutan administration, J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 695(2), 269-77.
21. Gençtürk, G., Çolakoğlu, T., Demirel, M., 2009. Elit sporcularda doping bilgi düzeyinin ölçülmesine yönelik bir araştırma (güreş örneği). Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi,3,213-221.
22. Ghaphery, N.A., 1995. Performance-enhancing drugs. Orthop Clin North Am, 26, 433-42.
23. Günay, M., Cicioğlu, İ., 2001. Spor Fizyolojisi, Gazi Kitabevi, Ankara.
24. Güner, R., 2004. Doping Madde ve yöntemlerinin Etki ve Yan Etkileri. Doping ve Futbolda Performans Arttırma Yöntemleri. Atasü, T. (Ed)., TFF Yayınları, İstanbul.
25. Ikara, S., 1991. Doping Amacıyla Kullanılan İlaçlar ve Etkileri, Anti Doping Eğitimi, Editor: Hıncal, A, Dalkara, S., Hacettepe Üniv., 49-55, Ankara.
26. Işık S., 2015. Gelişim çağındaki basketbolcularda doping kullanımı eğilimi ve bilgi düzeyinin incelenmesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Çanakkale.
27. Karakoç E., 2007. Cumhuriyet Üniversitesi beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencilerinin doping içerikli ilaç kullanma sıklığının araştırılması, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Sivas.
28. Kargılı H., 2002. Spor ahlakı ve sporcu açısından doping kullanımının etkileri ve dopingle mücadele çalışmaları, Dumlupınar Üniversitesi, Sosyal

Bilimler Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Kütahya.

29. Kashkin, K.B., Kleber, H.D., 1989. Hooked on hormones an anabolic steroid adiction hypothesis, *Journal of the American Medical Association*, 88-96.
30. Kurdak, S.Ş., 1996. Sporda Dopıng ve İlaç Kullanımı, Sporsal Kurum Dizisi- 7, Ankara.
31. Lizza, J.R., Moura-Letts, G., 2017. Solvent-directed epoxide opening with primary amines for the synthesis of β -amino alcohols, *Synthesis*, 49(6), 1231-1242.
32. McEvoy, G.K. (ed.), 2006. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 1192.
33. McEvoy, G.K. (ed.), 2003. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 1354.
34. Norris, J.A., 1987. FDA Warns: Steroids May Be Hazardous to Your Health, *Schools Without Drugs: The Challenge*, U.S. Department of Education.
35. Orhan, Ö., Hazar, M., 2006. Sportif Performansın Sonu mu Yoksa Mucize mi; Gen Dopıngı. 9. Uluslar Arası Spor Bilimleri Kongresi, Muğla.
36. Öztürk, E.G., Suveren, S., Çolakoğlu, T., 2012. Türkiye’de Dopıng, sporcuların dopıng bilgi düzeylerinin ölçülmesi (Hentbol Örneği). *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 9, 249-260.
37. Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2021.
38. Sargın, C., 2007. Beden eğitimi ve spor öğretmenliği bölümü öğrencilerinin dopıng bilgi düzeyleri (Marmara, Ege ve İç Anadolu örneği), Sakarya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Sakarya.
39. Schanzer, W., Geyer, H., Donike, M., 1991. Metabolism of metandienone in man: identification and synthesis of conjugated excreted urinary metabolites, determination of excretion rates and gas chromatographic-mass spectrometric identification of bishydroxylated metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 38, 441-64.
40. Sevim, Y., 2007. Antrenman Bilgisi, 6th Ed. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
41. Shao, L.-X., Shi, M., 2005. Facile synthesis of multi substituted buta-1,3-dienes via Suzuki-Miyaura and Kumada cross-coupling strategy of 2,4-diiodo-buta-1-enes with aryl boronic acids and Grignard reagents, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(10), 1828-1831.

42. Stewart R.T., McKinney A.R., Kerwick C.M., Young E.B., Vadasz A., Cade I.A., Willis A.C., McLeod, M.D., 2009. Metabolism of stanozolol: Chemical synthesis and identification of a major canine urinary metabolite by liquid chromatography electrospray ionisation ion trap mass spectrometry. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 117, 152–158.
43. Şahin, M., 1988. Spor Ahlakı ve Sorunları. Doğa Basın Yayın, İstanbul.
44. Şapçı, H.A., 2010. Üniversiteler arası spor müsabakalarına katılan öğrencilerin doping kullanımına yönelik tutumlarının incelenmesi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Ankara.
45. Şirin, E.F., 2001. Bireysel ve Takım Sporlarında Yer Alan Sporcuların Doping Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması, Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Konya.
46. Thompson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2006., p. 2758.
47. Thompson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2007., p. 2452.
48. Thompson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Volume 1. Plus Updates. Content Reviewed by the United States Pharmacopeial Convention, Inc. Greenwood Village, CO. 2004., p. 618.
49. Thompson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. 25th ed. Volume 1. Plus Updates. Content Reviewed by the United States Pharmacopeial Convention, Inc. Greenwood Village, CO. 2005., p. 140.
50. Url-1, 2021: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021list_en.pdf
51. Url-10, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/therapeutic-use-exemption-tue>
52. Url-11, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/2015-ad-rvs-report>
53. Url-12, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/pharmaceutical-industry>
54. Url-13, 2021: https://www.portalfarma.com/Profesionales/farmaciaisinternacional/fip/Documents/00_Dopping.pdf
55. Url-14, 2021: https://www.judo.gov.tr/upload/files/doping_1.pdf
56. Url-15, 2021: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_doping-control_tr.pdf
57. Url-16, 2021: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7028>
58. Url-17, 2021: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25249>

59. Url-18, 2021: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2083>
60. Url-19, 2021: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2733526>
61. Url-2,2021: <http://www.sporhukuku.org.tr/dopingile-mucadelede-turkiyenin-pozisyonu/>
62. Url-20, 2021: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4171>
63. Url-3, 2021: Aytekin Temizer, Doping - Sporda İlaç Suistimali, https://www.judo.gov.tr/upload/files/doping_6.pdf
64. Url-4, 2021: <http://www.tdmk.org.tr/tarihce/>
65. Url-5, 2021:<https://www.wada-ama.org/en/who-we-are>
66. Url-6, 2021:<https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/the-code>
67. Url-7, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/the-prohibited-list>
68. Url-8, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/international-standards>
69. Url-9, 2021: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/prohibited-list-qa>
70. Ünal M, Ünal D., 2003. Sporda doping kullanımı. İstanbul Tıp Mecmuası, 66,189-198.
71. Ünal, M., 2005. Sporcularda Kreatin Desteği ve Egzersiz Performansı Üzerine Etkileri, Genel Tıp Dergisi, Konya-Karaman Tabip Odası Yayınları, 15(1), Konya.
72. Vanoost, A., Petit, L., 2020. A chromatography-free synthesis of racemic salbutamol hemisulfate, Tetrahedron Letters, 61(28).
73. Yalçın, Y., 2009. Spor tatmininin sporcuların stres ve saldırganlık düzeyleri üzerindeki etkisi: antrenör cinsiyetinin rolünü belirlemeye yönelik Antalya ilinde bir uygulama, Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.
74. Yazıcı, A.G., 2014. Toplumsal dinamizm ve spor. Uluslararası Türkçe Edebiyat Kültür Eğitim Dergisi,3,394-405.
75. Ye C.-X., Melcamu Y.Y., Li H.-H., Cheng J.-T., Zhang T.-T., Ruan Y.-P., Zheng X., Lu X., Huang P.-Q., 2018. Dual catalysis for enantioselective convergent synthesis of enantio pure vicinal amino alcohols, Nature Communications, 9(1), 1-9.
76. Yesalis, C.E., Bahrke, M.S., 2002. History of Doping in Sport. International Sports Studies, 24,42-76.

Bölüm 14

Covid-19 Ve Periodontal Hastalık Önleme/ Tedavisinde Renin-Anjiotensin Sistemi Ortak Hedef Olabilir mi?

İrem TOSUN BALCI¹

1 Arş. Gör. Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

1. Covid-19 Pandemisi

2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve tüm dünyayı etkisi altına almış olan akut solunum yolu enfeksiyonu salgınına yeni bir koronavirüs (SARS-CoV-2) neden olmaktadır. (1) 2002'de akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve 2012'de Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) dahil olmak üzere oldukça patojenik koronavirüsler geçmişteki salgınlara neden olmuştur. Mevcut salgın, koronavirüs hastalığı COVID-19 olarak adlandırılmıştır. 24 Mart 2021 tarihinden günümüze kadar toplam vaka sayısı tüm dünyada 430 milyon, Türkiye'de ise 13,8 milyona ulaşmıştır. COVID-19 çoğunlukla yakınlığa (<6 fit mesafe) ve temas süresine (>15 dakika) bağlı olarak doğrudan etkileşim veya solunum aerosolü yoluyla bulaşır (2). COVID-19 semptomlarından sıklıkla görülenler ateş, yorgunluk, kuru öksürük ve nefes alma güçlüğü iken, ciddi semptomlar sistemik enfeksiyon ve pnömoni varlığıdır. Solunum yolları ve akciğerler virüsün birincil hedefidir (3). Hastalık karaciğer, kalp, böbrek, bağırsak, gibi diğer organların yanı sıra bağışıklık ve dolaşım sistemlerinde de hasara sebep olur.

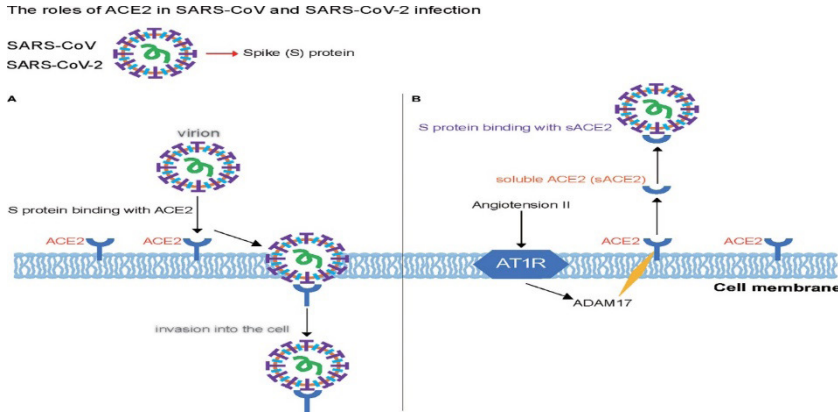
1.1 COVID-19 Patogenezinde Renin Angiotensin Sistemi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2), sadece bir enzim değil, SARS-CoV gibi SARS-CoV-2'nin konağa girmek için kullandığı hücre yüzeyinde bulunan bir fonksiyonel reseptördür (4) (5). Virüs ile enfekte olan bir hücrede, renin angiotensin sistemi (RAS)'ndeki Angiotensin I (Ang I) / Angiotensin II (Ang II) ve Ang-(1-7) / Ang-(1-9) arasındaki denge, COVID-19 virüsü spike glikoproteinini ve ACE-2 kompleksi ile bozulur (6). Böylece hücre zarı geçirgenliği değişir, hücrelerde ACE-2 ekspresyonu azalır, plazma ve doku düzeyinde ACE-2 seviyeleri düşer (7). Özellikle SARS-CoV-2, ACE-2 yoluyla tip II alveolar epitel hücrelerini enfekte ederek akciğer hasarını indükler (8). Virüs ve ACE-2 kompleksi dolaşıma katılıp karaciğer, böbrek, kalp ve bağırsak gibi diğer organlara ulaşır. Ardından çok sayıda inflamatuvar sitokin ve T-helper-1 (Th1) ve T-helper-2 (Th2) hücrelerinde bir dengesizlik yaratan aşırı bir immün yanıtı tetikler, böylece bir sitokin fırtınası meydana gelir ve nihayetinde çoklu organ disfonksiyonuna yol açar (9).

Klinik araştırmalar, COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu çoklu organ hasarlarının geliştiği hastalarda doku ACE2'sinin down regüle olması ile RAS dengesizliği arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (10).

ACE-2, kuş gribi (H5N1) ve kuş gripinin bir alt serotipi olan H7N9 virüs enfeksiyonlarında ve ayrıca SARS-CoV enfeksiyonlarında da çok önemli bir rol oynar (Şekil 1) (11). Sözün geçen bu enfeksiyonların varlığında da serum Ang II se-

viyeleri artmış, akciğer ve kalpteki ACE-2 ekspresyonları baskılanmıştır. H7N9 virüsünün neden olduğu akciğer hasarı AT1R'nin bloke edilmesiyle hafifletilebilirken; ACE-2 eksikliği, hasarın şiddetini artırır, bu da artan Ang II/ATR1 sinyalinin kuş gribi virüsü ile enfeksiyon sırasında akciğer hasarının ana nedeni olduğunu düşündürür. Özellikle, hem SARS-CoV hem de H7N9 virüs enfeksiyonundan kısa bir süre sonra ACE-2 reseptörünün akciğerlerdeki ekspresyonu down regüle olur; bununla birlikte, ACE'nin ekspresyonu etkilenmeden kalır. Bu nedenle H5N1 ve H7N9 enfeksiyonu olan hastalarda serum Ang II düzeylerinin artması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, insan rekombinant ACE-2 proteininin uygulanması, kuş gribi H5N1 virüsünün neden olduğu akciğer hasarını azaltır (12) (13).



Şekil 1: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) rolleri.

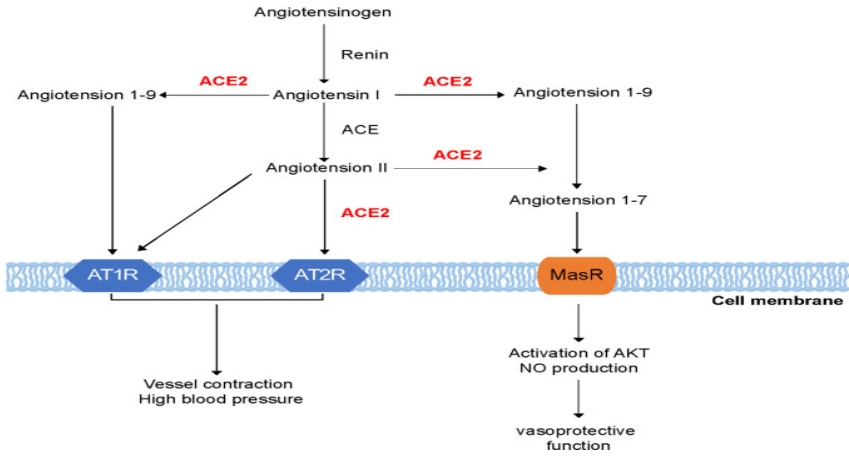
2. Renin Angiotensin Sistemi

RAS, sıvı homeostazının ve kan basıncı temel düzenleyicisidir. (Şekil 2) (11). Kallikrein-kinin sistemi ile etkileşime girerek kardiyovasküler sistemde önemli bir rol üslenirler (14). Renin, Ang I oluşturmak üzere anjiyotensinojeni parçalar ve daha sonra ACE tarafından Ang II'yi oluşturmak üzere parçalanır. Ang II, Ang II tip 1 ve 2 reseptörlerine (AT1/2R) bağlanabilir ve vasokonstriksiyonu indükleyebilir, kan basıncını yükseltebilir, böylece RAS'ın bir efektörü olarak hareket edebilir (15) (16). ACE'nin bir homologu olan ACE2, 2000'li yılların başında keşfedilmiştir (17). ACE-2, ACE'nin enzim aktivite bölgesine homolog olan ve amino asit düzeyinde ACE ile %42 benzerlik paylaşan bir HEXXH çinko bağlama alanı içeren, 805 amino asitli tek bir transmembran proteindir (18).

Bir dipeptidaz olan ACE, AngI'i anjiyotensin II (AngII)'ye dönüştürürken, bir karboksipeptidaz olan ACE-2, AngI'i anjiyotensin (1-9) Ang(1-9)'a, AngII'yi

ise angiotensin (1-7) Ang(1-7)'ye dönüştürmektedir (19). Sonuç olarak ACE'nin ürettiği AngII, ACE-2 tarafından katalize edilerek angiotensin metabolizması düzenlenmektedir. Ayrıca, Ang-(1-7), yedi transmembran G-protein-bağılı bir reseptör olan Mas reseptörü (MasR) için bir ligand olarak tanımlanmıştır. Ligand bağlanması üzerine, Mas reseptörü, protein kinaz B'nin aktivasyonu ve nitrik oksit üretiminin indüklenmesi dahil olmak üzere hücre içi sinyalleşme kaskadlarını indükler, Ang II-AT1R/AT2R ekseninin hipertansif ve proliferatif fonksiyonlarının aksine vazoprotektif fonksiyonları bulunmaktadır (20). Ancak kaptopril gibi klasik ACE inhibitörleri (ACE-I'ler) ACE-2'ye karşı etkisizdir ve ACE'nin etkilerine tamamen zıt bir rol oynar (21).

The RAS system



Şekil 2: Renin angiotensin sistemi

3. ACE-2 Enzim Ekspresyonunu Düzenlenmesinde Kullanılan Yöntemler

İnsan rekombinant çözünür ACE-2 (hrs ACE-2), corona virüsünün hücreye girmek için kullandığı hücre zarında bulunan transmembran proteini olan ACE-2'nin genetik olarak değiştirilmiş bir varyantıdır. Önceki laboratuvar çalışmalarında, corona virüs ACE-2'nin enzim kopyası hrsACE-2' bağlanarak viral yükün azaltıldığı gösterilmiştir. HrsACE-2, Ang II'nin Ang-(1-7)'ye dönüşümünü sağladığı ve bu sayede Ang II seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Böylece Ang II'nin neden olduğu yüksek kan basıncı normal seviyelere dönebilmektedir (22). Böylece, hrsACE-2 yeni bir terapötik hedef sağlayabilir ve potansiyel bir kardiyoprotektif ilaç olarak kullanılabilir.

ACE-2 ekspresyonunun Ang II/AT1R tarafından düzenlenmesine aracılık eden bir transkripsiyon faktörü (TF) henüz tanımlanmamış olsa da Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), bir düzenleyici alt birimini (HIF-1a) ve bir ku-

rucu β -alt birimini (HIF-1 β) içeren bir heterodimerik TF'dir (23). Özellikle, HIF-1 α , ACE tarafından katalize edilen Ang II birikimi için ACE2 ekspresyonunun down regülasyonu yoluyla ACE2'yi dolaylı olarak düzenler. ACE2 mRNA'nın ekspresyon seviyeleri, hipoksinin erken evrelerinde artar ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde HIF-1 α birikiminden sonraki evrelerde taban çizgisine yakın seviyelere düşer. Bu nedenle, hipoksi sırasında ACE'nin doğrudan düzenlenmesi ve ACE2'nin HIF-1 α tarafından iki yönlü düzenlenmesi, hipoksik pulmoner hipertansiyon gelişimi sırasında koruyucu bir rol oynayabilir (24).

Bir başka ACE-2 ekspresyonuna yönelik yapılan müdahale çeşidi ise hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACEI ve ARB'lerdir. Hayvan deneyleri, bu ilaçların sağlıklı sıçanlarda sistolik basıncı azalttığını ve ACE-2 seviyelerini yükselttiğini ortaya koymuştur (25). Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite, diyabet gibi komorbidite durumlarında bireylerin COVID-19'a yakalanma olasılığı veya enfeksiyonun morbiditesi artmaktadır. Araştırmacılar ise bu ilaç grubunun COVID-19'a yakalanmaya bir etkisi olup olmadığı yönünde çelişkili sonuçlara varmışlardır. Son araştırmalar, bu ilaçları COVID-19 enfeksiyonundan önce zaten kullanmakta olan hastalar için ARB'ler veya ACE-I'ler gibi ilaçların sürekli kullanımını desteklemektedir (26). Çünkü bu ilaçların ACE-2 üzerinde etkilerinin çözülmüş formda yani plazma düzeyindeki ACE-2 üzerinde etkili olup hücre zarında bulunan ACE-2'ye etkileri konusunda net bilginin olmadığına kanaat getirmişlerdir. Bu yaklaşıma göre plazma ACE-2'nin bilinen pek çok koruyucu ve dengeleyici rolünden feragat etmemek daha doğru gibi görünmektedir.

Önceki yıllarda yaşanmış olan bu viral enfeksiyonlarda olduğu gibi günümüz COVID-19 enfeksiyonunda da benzer tedavi stratejileri denenmektedir.

4. Periodontal cepler SARS-CoV-2 için rezervuar bir alan mıdır?

Periodontal hastalıklar oldukça sık görülen (27), organizmanın mikrobiyal dental plağa karşı verdiği yanıtla başlatılan ve diş çevresi sert ve yumuşak dokuların yıkımına (28) ve dolayısıyla sağlıklı bir dişeti sulkusundan periodontal ceplerin (PP) oluşumuna geçişe yol açan inflamatuvar kronik hastalıklardır. PP, ülsere sulcus epiteli ve bozulmuş sement yüzeyi arasında kalan, karmaşık mikrobiyal kolonilerin gelişmesine ortam sağlayan mekanik temizliğe engel teşkil eden bir oluşumdur (29).

4.1 Periodontal ceplerden izole edilen virüsler

Periodontal ceplerde çeşitli virüslerin izole edildiği pek çok çalışma bulunmaktadır (30) (31) (32) (33). Literatüre bakıldığında mikrobiyal dental plakta bakterilerin dışında en sık izole edilen virüsler, Epstein-Barr virüsü (EBV), Her-

pes simplex virüsü (HSV), Sitomegalovirüsüdür (HCMV) (34). Farklı periodontitis formlarının PP'sindeki medyan prevalans rakamları sırasıyla EBV, HSV ve HCMV için %46-58, %26-78 ve %42-58'dir (35).

Periodontal inflamasyona katılan viral enfeksiyonunun olası kaynakları aşağıdaki gibi olabilir: ağız boşluğuna maruz kalan dişeti epitel hücrelerinin doğrudan enfeksiyonu, periodontal inflamatuvar infiltrattaki enfekte immün hücreler, kan akımı yoluyla virüs göçü (36). Yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuç, PP'nin virüs sağ kalımı ve enfeksiyona sebep olabilmesi için uygun ortamlar olduğudur. Ayrıca, periodontal hastalıkla ilişkili kronik inflamatuvar yanıtla, virüslerle potansiyel olarak enfekte olan immün hücreler, PP bağ dokusuna ulaşabilir ve subgingival alana göç edebilir.

Başta Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) olmak üzere konvansiyonel yöntemlerle saptanan viral mevcudiyet, birçok alanda bulunmuştur: gingival dokular (33), subgingival plak (37) ve dişeti oluşu sıvısında (DOS) (38). DOS, periodontal dokularda üretilen, serum kaynaklı ve subgingival boşluğu yıkamakla görevli inflamatuvar bir eksudadır. Ayrıca, immün ve inflamatuvar hücreler, mikrobiyal metabolitler, biyobelirteçler ve antikorlar açısından zengindir. DOS'da SARS-CoV-2'nin varlığı, hücrelere ilk kolonizasyonu ile beraber meydana gelen viremiyle senkronizasyon gösterecektir.

4.2. SARS-Cov-2'nin Oral Dokulardaki Mevcudiyeti

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, oral ortamdan izole edilen hücrelerin, pulmoner hücrelerle kıyaslanabilir bir biçimde ACE-2'yi yüksek düzeyde eksprese ettiğini bulmuşlardır. SARS-CoV-2'nin Spike proteinlerinin alt ünitlerini (S1 ve S2) birbirinden ayırmakla görevli olan Furin, viral genomun konak hücreye penetrasyonunu sağlayarak viral enfeksiyonda rol oynar (39). ACE-2'nin yanı sıra Furin de oral dokularda eksprese edilebilmektedir (40). Santos ve ark. rat ve insan dokularında yaptığı çalışmanın sonuçları ACE-2'nin akciğer hücreleri, nazofaringeal hücreler, tükürük bezi hücrelerine ilaveten periodontal dokularda da eksprese edildiğini hatta bulunduğu dokunun inflamatuvar sürecine yön verecek fonksiyonellikte olduğuna dikkat çekmişleridir (41).

Yakın tarihli çalışmalarda, ileri araştırmalarla desteklenmesi gereken ön veriler SARS-CoV-2 tarafından yeni bir konak hücre giriş yolu önerdi. SARS-CoV-2 ACE-2'ye gerek olmaksızın, yine spike proteinleri aracılığıyla hücre zarındaki Cluster of Differentiation 147'ye (CD 147) (42) bağlanarak hücreleri enfekte edebilir. CD 147'yi eksprese eden hücreler de SARS-CoV-2 tarafından yüksek enfeksiyon riski altında kabul edilebilir mi sorusuna cevap arayan daha ileri çalışmalar ile bu konu açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Bilindiği gibi CD 147

ekstracelüler matrix metalloproteinaz indükleyicisidir ve oral epitel hücrelerinin CD 147 (43) eksprese ettiği gösterilmiştir. Feldman ve ark. P. Gingivalis lipopolisakkaritlerine maruz bırakılan deneysel periodontitisli sıçanlarda yapılan bir çalışma CD 147 ekspresyonuyla dişeti fibroblastları tarafından IL-6 ve MMP-3'ün salgılanmasının indüklendiğini bildirmişleridir. Ayrıca, periodontitisli bireylerden izole edilen hücrelerde CD 147'nin diş eti epitelinde ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (44).

Periodontal hastalık, uzun yıllardır, immün aracı patogenezin kanıta dayalı iddialarıyla kompleks, multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip sessiz bir pandemi olarak görülmektedir. Periodontal sağlıklı kontrollere göre hem gingivitis hem de periodontitisi olan hastaların gingival dokularında IL-17 üreten immün hücrelerin sayıca arttığı gösterilmiştir, Ayrıca, periodontitisi olan hastaların tükürük ve DOS numunelerine paralel serum örneklerinde de yüksek IL-17 seviyeleri tespit edilmiştir (45). Bu, periodontal dokularla lokalize bir inflamatuvar olayın sebep olduğu yüksek sitokin düzeylerinin, sistemik dolaşımdaki sitokin düzeylerini yansıttığı gerçeğiyle desteklenmektedir (46). Literatürde periodontitisi olan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin, hem DOS (lokal) hem de serumunda (sistemik) IL-17 seviyelerinde düşüş sağladığına dair kanıtlar mevcuttur (46). Bu ilişkinin aydınlatılması, periodontal sağlığın idamesiyle birlikte periodontal hastalığın önlenmesinin önemini ve COVID-19 pandemi sürecinde titiz oral bakım sağlamanın kıymetini vurgulamaktadır. Ayrıca, periodontitis varlığında COVID-19 enfeksiyonun bireyin genel sağlığı üzerine olumsuz sonuçlara yatkınlığı arttıracığı anlamına da gelmektedir.

DOS eksüdatif bir yapıda olduğu için hastaların oral bakımı zayıf kalırsa, bireyin daha fazla miktarda inflamatuvar eksüdaya ürettiğini bilinen bir gerçektir. Bu, SARS-CoV-2'nin hastaların dişeti oluşu sıvısından izole edilebildiği gerçeği ışığında, kötü oral bakımın DOS'taki viral yükü artırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle oral bakımın sağlanması ve idamesi COVID-19 enfeksiyonunu önleme konusunda ihtiyatlı bir öneri gibi görünmektedir.

Hastalar solunum yolu viral enfeksiyonlarıyla bakteriyel süperenfeksiyonlara daha yatkın hale gelmektedir. Böylece var olan patolojinin şiddeti ve mortalitesinin artmasına yol açmaktadır; misalen, 1918'deki grip salgınında veya 2009 H1N1 influenza pandemisinde primer mortalite nedeninin viral enfeksiyonun kendisinin değil, üzerine eklenen bakteriyel süperenfeksiyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir (47).

Zheng ve ark. (48), COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının hafif düzeyde seyrettiği hastalardaki granülosit düzeylerini ciddi semptomlardan muzdarip hastalarla karşılaştırdı. COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının şiddetli seyrettiği

hastalarda, hafif semptom gösteren hastalara kıyasla önemli ölçüde daha fazla nötrofil sayısı ve dikkate değer derecede daha az lenfosit sayısı bulmuşlardır. Viral enfeksiyonlarda yüksek nötrofil sayısı anormaldir, fakat bakteri kaynaklı enfeksiyonlar için çok normaldir, bu nedenle *Zheng* ve ark ciddi COVID-19 vakalarında bakteriyel süperenfeksiyonun yaygınlığını araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları: Vücudun ana savunma hattı olarak kabul edilen lenfositlerin viral enfeksiyonlardaki anormal seviyelere düşüşü, enfeksiyonun ciddi seyrettiği hastalarda seconder bir bakteriyel enfeksiyonun orijinal viral enfeksiyonun yerini aldığını göstermektedir (48). *Zhou* ve ark (5). Şiddetli COVID-19'lu hastaların %50'sinin ölüm nedenlerinin seconder bir bakteriyel enfeksiyon sebebiyle olduğunu kaydetti. Bu konuyu ele alan bir diğer araştırmacı grubu *Liu ve ark.* (49), nötrofil-lenfosit oranının hastanın COVID-19'a yanıtının ciddiyetini öngördüğü sonucuna varmışlardır. Fransa'da yapılan bu çalışmanın verileri; hidroksiklorokin (antiviral) kullanımına ilave azitromisin (antibiyotik) kombinasyonunun, sadece hidroksiklorokin alan ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan kontrol grubuna göre, 6 gün sonra viral yük olarak hastaların neredeyse %100'ünün iyileştirdiğini göstermiştir (49).

5. Periodontitise Bağlı Kemik Kaybının Önlenmesinde RAS Elemanlarının Etkisi

Periodontal inflamasyonun tedavisinde mekanik anti-enfektif tedaviyle birlikte cerrahi müdahaleler gibi farmakolojik yaklaşımları içerir (50). Yapılan tedavilerin esas hedefi ana etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plaktır. İnflamasyonun seyrinin temel belirleyicisi de konak yanıtıdır. Oral disbiyoz durumunda konak aşırı immün yanıtla dokularda istenmeyen yıkımlara yol açabilir (51). Diğer bir terapötik yaklaşım ise periodontal hastalığın yönetiminde konağın inflamatuvar ve immün yanıtının kontrolü yoluna dayanan konak modülasyon tedavisidir (HMT) (52). Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), matris metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin inhibisyonu, anti sitokin ve biyolojik terapiler periodontal hastalıklar için belirlenmiş konak modülasyon terapötiklerinden bazılarıdır (53). Ayrıca beslenme alışkanlıkları ve diyet, konak modülasyonunda önemli bir faktördür (54).

Renin molekülünün ilk tanımını yapan Tigerstedt ve Bergmann'dan yaklaşık bir asır sonra renin anjiyotensin sistemi (RAS) ve lokal reninanjiotensin sistemi (tRAS) kavramı bilim dünyasına katıldı (55). tRAS'ın en önemli efektör molekülü olan anjiyotensin II (Ang II), mitokondriyal ve çekirdek sinyalleşme dahil olmak üzere bir çok hücre içi yolda bulunur (56). Ayrıca, anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1R), mitokondri, çekirdek ve lizozomlar gibi çoklu hücre içi

organelde bulunmuş; yaşlanma, hücre üremesi ve mRNA ekspresyonunun artması gibi birçok hücre içi olaydan sorumludur (57). İlaveten, anti- inflammatuar ve anti-proliferatif veya pro-inflamatuar ve proliferatif hücre cevaplarının, hücre ATII seviyeleriyle direkt alakalı olduğu bildirilmektedir. (57) AT1R aracılı yolun baskınlığı, iltihaplanma ve oksidatif strese yol açarken, hücre içi AT1R sinyal süreçleri ve anjiyotensin II tip 2 reseptörü (AT2R) yolunun modüle edici rollere sahip olduğu görülüyor (58). Son çalışmalar, metabolik hastalıklarda ve konak aracılı inflamasyon reaksiyonlarında tRAS'ın temel bir rolünü ima etmektedir. Örneğin, tRAS ile diyabet, obezite, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, böbrek, damar ve kalp hastalıkları arasında bir bağlantı tanımlanmıştır (59) (60) (61). tRAS'ın dolaşımdaki renin anjiyotensin sistemi ile karmaşık etkileşimleri, periodontitis ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin bir açıklaması olabilir (62) (41).

Literatürde oral mukoza, sulkus epiteli gibi pek çok oral dokunun yanında gingival ve periodontal ligament fibroblastlarında da ACE-2 ekspresyonunun varlığını bildirmişleridir. Santos ve ark.'nın (2015) yaptığı çalışma insan osteoblast ve osteoklastlarında ACE-2 ve MasR mRNA ekspresyonunu göstermiştir (41). Bu keşfin ardından kemik yapım ve yıkım dengesi üzerine yapılan çalışmalar Ang II molekülüne odaklandığı kadar ACE-2/ MasR eksenine de odaklanmıştır. Periodontitis ile ilişkili bakterilerin varlığında potansiyel tRAS mekanizmaları fonksiyon göstermektedir. Patojenler aracılığıyla periodontal fibroblastlarda toll like reseptörlerin (TLR'ler) uyarılmasının, nükleer faktör-kappa B'nin (NF-kB) aktivasyonuna, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına ve interlökin (IL)-1 β gibi proinflammatuar moleküllerin ekspresyonuna sebep olduğu bildirilmektedir (63). Shimizu ve ark. ATII'nin osteoblastlarda NF-kB ligandının (RANKL) ekspresyonunu indükleyerek osteoklastların aktivasyonuna yol açtığını ancak tedavide AT1R inhibitörü (Olmesartan) kullanımının kemik yıkımını bloke ettiğini göstermişlerdir (64). Son olarak, çalışmalar tRAS yollarının inhibisyonunun kemik kütlelerinde artışa ve kırık risklerinde azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur (65). Bu gözlemler, periodontal dokuda bir tRAS'ın bulunduğunu ve önemli bir hedef yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

6. Sonuç

ACE2'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki kritik rolü ve periodontal dokularda tespiti ardından yapılan terapötik çalışmaların umut vaad edici sonuçları nedeniyle, potansiyel farmakolojik tedavi stratejileri, hücre yüzey ACE-2 ekspresyonuna yönelik müdahalelere ve dengede rol alan diğer bir molekül olan ACE'nin inhibitörlerine ya da Anjiotensin Reseptör Blokerlerine odaklanmıştır. Tüm bu etkileşimler göz önüne alındığında yaygınlığının yanı sıra morbidite/mortalite

açısından yaşamımızı oldukça etkileyen COVID-19 enfeksiyonu ve periodontal hastalığın ortak patogenezinin aydınlatılmasının ardından ortak tedavi stratejilerini aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun yıllardır önemli bir toplum sağlığı sorunu olan periodontitisi önlemeye ve/veya tedavi etmeye yaranan mutlak bir medikaman bulunamadığı gibi COVID-19 için de günümüzde böyle bir netlik yoktur. Varlıklarının birbirini tetiklediği düşünülen ve birliktelikleri durumunda mevcut patolojiyi şiddetlendiren bu iki inflamatuvar hastalığın önlenmesi ve tedavisi yönünde atılacak her bir adım toplum sağlığına oldukça faydalı olacaktır.

Kaynakça

1. BEYERSTEDT, Stephany; CASARO, Expedito Barbosa; RANGEL, Erika Bevilaqua. COVID-19: anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 ekspresyonu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna doku duyarlılığı. *Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*, 2021, 40.5: 905-919.
2. Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B. ve Manatunge, J. (2020). CO-VID-19 virüsünün damlacıklar ve aerosoller yoluyla bulaşması: Çözülme-miş ikilik üzerine eleştirel bir inceleme. *Çevre araştırması*, 188, 109819.
3. JIANG, Fang, et al. 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) klinik özel-liklerinin gözden geçirilmesi. *Genel dahiliye dergisi*, 2020, 35.5: 1545-1549.
4. KUBA, Keiji, et al. SARS koronavirüsünün neden olduğu akciğer hasarında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) çok önemli bir rolü. *Doğa tıbbı*, 2005, 11.8: 875-879.
5. ZHOU, Peng, et al. Olası yarasa kaynaklı yeni bir koronavirüs ile ilişkili bir zatürre salgını. *doğa*, 2020, 579.7798: 270-273.
6. MONTEIL, Vanessa, et al. Klinik düzeyde çözünür insan ACE2 kullanılarak tasarlanmış insan dokularında SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının inhibisyo-nu. *Hücre*, 2020, 181.4: 905-913. e7.
7. GROß, Sonja, et al. SARS-CoV-2 reseptörü ACE2'ye bağlı kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri: Temel bilimden klinik sonuçlara. *Moleküler ve Hücrel Kardiyoloji Dergisi*, 2020, 144: 47-53.
8. ZHANG, Haibo, et al. SARS-CoV-2 reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2): moleküler mekanizmalar ve potansiyel terapötik hedef. *Yoğun bakım tıbbı*, 2020, 46.4: 586-590.
9. WANG, Jin, et al. Hafif ve şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunda sitokin fırtınası ve lökosit değişiklikleri: Çin'de 3939 COVID-19 hastasının gözden geçirilmesi ve ortaya çıkan patogeneze ve tedavi kavramları. *Lökosit biyo-lojisi dergisi*, 2020, 108.1: 17-41.
10. LIU, Yingxia, et al. 2019-nCoV ile enfekte hastalardan viral yükler ve akci-ğer hasarı ile bağlantılı klinik ve biyokimyasal indeksler. *Bilim Çin Yaşam Bilimleri*, 2020, 63.3: 364-374.
11. HU, Yue; LIU, Lihuan; LU, Xifeng. Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2: A Potential Target to Prevent COVID-19?. *Frontiers in Endoc-rinology*, 2021, 1284.
12. ZOU, Z., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun* 5: 3594. 2014.
13. YANG, Penghui, et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), influ-

- enza H7N9 virüsünün neden olduğu akut akciğer hasarına aracılık eder. *Bilimsel raporlar* , 2014, 4.1: 1-6.
14. LUZI, Livio, et al. Obezite ve COVID-19: 2 Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen uğursuz diyet. *Minerva Endocrinologica* , 2021.
 15. PAZ OCARANZA, Maria, et al. Kardiyovasküler hastalıkta karşı düzenleyici renin-anjiyotensin sistemi. *Doğa İncelemeleri Kardiyoloji* , 2020, 17.2: 116-129.
 16. PATEL, Seema, et al. Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS): Homeostaz ve patolojiler için her yerde bulunan sistem. *Biyotıp ve Farmakoterapi* , 2017, 94: 317-325.
 17. TIPNIS, Sarah R., et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin bir insan homologue: bir kaptopril-duyarsız karboksipeptidaz olarak klonlama ve fonksiyonel ekspresyon. *Biyolojik Kimya Dergisi* , 2000, 275.43: 33238-33243.
 18. DONOGHUE, Mary, et al. Yeni bir anjiyotensin dönüştürücü enzimle ilişkili karboksipeptidaz (ACE2), anjiyotensin I'i anjiyotensin 1-9'a dönüştürür. *Dolaşım araştırması* , 2000, 87.5: e1-e9.
 19. PATEL, Sheila K., et al. From gene to protein—experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Frontiers in physiology*, 2014, 5: 227.
 20. GIRONACCI, Mariela M., et al. Anjiyotensin (1-7) MAS reseptör içselleştirmesini indükler. *Hipertansiyon* , 2011, 58.2: 176-181.
 21. RICE, Gillian I., et al. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE), onun homologue ACE2 ve neprilisin'in anjiyotensin peptid metabolizmasında değerlendirilmesi. *Biyokimya Dergisi* , 2004, 383.1: 45-51.
 22. WYSOCKI, Ocak, et al. Anjiyotensin II'nin rekombinant anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 ile bozulmasının hedeflenmesi 2: anjiyotensin II'ye bağlı hipertansiyonun önlenmesi. *Hipertansiyon* , 2010, 55.1: 90-98.
 23. SEMENZA, Gregg L. Hipoksi ile indüklenebilir faktörün ifadesi 1: mekanizmalar ve sonuçlar. *Biyokimyasal farmakoloji* , 2000, 59.1: 47-53.
 24. ZHANG, Ruifeng, et al. Hipoksik insan pulmoner arter düz kas hücrelerinde ACE ve ACE2 ekspresyonunun düzenlenmesinde HIF-la'nın rolü. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* , 2009, 297.4: L631-L640.
 25. LI, Yanwei, et al. SARS-CoV-2 reseptörü ACE2'nin fizyolojik ve patolojik düzenlenmesi. *Farmakolojik araştırma* , 2020, 157: 104833.
 26. DERINGTON, Catherine G., et al. ABD Gazileri arasında anjiyotensin II reseptör blokleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı ve COVID-19 ile ilgili sonuçlar. *PloS bir* , 2021, 16.4: e0248080.

27. HELMI, Mohammad F., et al. *Harvard Diş Hekimliği Okulu'ndaki bir hasta popülasyonunda periodontitis ve alveolar kemik kaybı prevalansı. BMC Ağız Sağlığı* , 2019, 19.1: 1-11.
28. SHI, Meng, et al. *Kronik ve agresif periodontitiste farklı sondalama derinliklerine sahip periodontal ceplerin subgingival mikrobiyomu: bir pilot çalışma. Hücrel ve enfeksiyon mikrobiyolojisinde sınırlar* , 2018, 8: 124.
29. TAKATA, Takashi; DONAT, Karl. *Cep oluşumunun mekanizması: kireçten arındırılmamış insan materyali üzerinde hafif mikroskopik bir çalışma. Periodontoloji Dergisi* , 1988, 59.4: 215-221.
30. PALLOS, Debora, et al. *Kronik böbrek hastalığı olan hastaların tükürük ve dişeti oluğu sıvısında periodontal hastalık ve insan herpes virüslerinin tespiti. Periodontoloji Dergisi* , 2020, 91.9: 1139-1147.
31. ŞAH, Ruça; MEHTA, Dhoom Singh. *Gingivitis ve kronik periodontitiste herpes virüslerinin prevalansı: klinik parametrelerle ilişkisi ve tedavinin etkisi. Hint Periodontoloji Derneği Dergisi* , 2016, 20.3: 279.
32. DAWSON III, DR, et al. *Epstein-Barr virüsü DNA'sının tükürük seviyeleri, periodontitisin şiddetiyle değil, subgingival seviyelerle ilişkilidir. Ağız hastalıkları* , 2009, 15.8: 554-559.
33. CONTRERAS, A.; NOWZARI, H.; SLOTS, J. *Herpesviruses periodontal cep ve dişeti dokusu örneklerinde. Oral mikrobiyoloji ve immünoloji* , 2000, 15.1: 15-18.
34. EDLUND, Anna, et al. *Bakteriyofaj ve insan ağız boşluğundaki potansiyel rolleri. Oral mikrobiyoloji dergisi* , 2015, 7.1: 27423.
35. AGGARWAL, Titiksha, et al. *Virüsler: Periodontal hastalığın seyircileri. Mikrobiyal patogenez* , 2017, 102: 54-58.
36. MILLER, Craig S. *Virüsler: Gerçekten periodontal hastalığın suçluları mı? Eleştirel bir inceleme mi? Araştırmacı ve Klinik Diş Hekimliği Dergisi* , 2014, 5.3: 243-243.
37. DAS, Sushma; KRITHIGA, G. Shobha Prakash; GOPALAKRISHNAN, S. *Kronik ve agresif periodontitisli hastalarda insan herpes virüslerinin saptanması ve virüsler ile klinik parametreler arasındaki ilişki. Oral ve maksillofasiyal patoloji dergisi: JOMFP*. 2012, Cilt 16:2, 203.
38. GRENIER, G.; GAGNON, G.; GRENIER, D. *Periodontal hastalıklardan muzdarip hastaların dişeti oluğu sıvısında herpetik virüslerin tespiti: prevalansı ve tedavinin etkisi. Oral mikrobiyoloji ve immünoloji* , 2009, 24.6: 506-509.
39. IZAGUIRRE, Gonzalo. *The proteolytic regulation of virus cell entry by furin and other proprotein convertases. Viruses*, 2019, 11.9: 837.

40. ZHONG, Mei, et al. *FURIN ve ACE2'nin oral epitel hücreleri üzerinde belirgin ifadesi, SARS-CoV-2 girişinin etkinliğini kolaylaştırabilir. BioRxiv* , 2020.
41. SANTOS, Carlos F., et al. *Functional local renin-angiotensin system in human and rat periodontal tissue. PLoS One*, 2015, 10.8: e0134601.
42. WANG, Ke, et al. *SARS-CoV-2, yeni bir yolla konakçı hücreleri istila ediyor: CD147-spike protein. biorxiv* , 2020.
43. FELDMAN, Mark, et al. *Porphyromonas gingivalis-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: a potential role in inflammatory periodontal disease. Microbes and infection*, 2011, 13.14-15: 1261-1269.
44. WANG, J., et al. *Sağlıklı ve iltihaplı insan diş etinde hücre dışı matris metalloproteinaz indükleyici glikosilasyonunun ve c aveolin-1'in ifadesi. Periodontal araştırma dergisi* , 2014, 49.2: 197-204.
45. GRAVES, Dana. *Periodontal doku yıkımını destekleyen sitokinler. Periodontoloji Dergisi* , 2008, 79: 1585-1591.
46. CHENG, Wan-Chien; HUGHES, Francis J.; TAAMS, Leonie S. *Periodontitiste IL-17 ve Th17 hücrelerinin varlığı, işlevi ve düzenlenmesi. Klinik periodontoloji dergisi* , 2014, 41.6: 541-549.
47. COX, Michael J., et al. *Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. The Lancet Microbe*, 2020, 1.1: e11.
48. ZHENG, Meijuan, et al. *Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & molecular immunology*, 2020, 17.5: 533-535.
49. LIU, Jingyuan, et al. *Nötrofil-lenfosit oranı, erken aşamada 2019 koronavirus hastalığı olan kritik hastalık hastalarını öngörür. Translasyonel tıp dergisi* , 2020, 18.1: 1-12.
50. KRAYER, Joe W.; LEITE, Renata S.; KIRKWOOD, Keith L. *Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases. Dental Clinics*, 2010, 54.1: 13-33.
51. ZENOBIA, Camille, et al. *Porphyromonas gingivalis lipid A phosphatase activity is critical for colonization and increasing the commensal load in the rabbit ligature model. Infection and immunity*, 2014, 82.2: 650-659.
52. GREENWELL, H., et al. *Pozisyon belgesi: Periodontal tedavi için yönergeler. Periodontoloji Dergisi* , 2001, 72.11: 1624-1628.
53. PRESRAW, Philip M. *Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. Periodontology* 2000, 2018, 76.1: 131-149.
54. WOELBER, Johan P.; TENNERT, Christian. *Diet and periodontal disea-*

- ses. *The impact of nutrition and diet on oral health*, 2020, 28: 125-133.
55. TIGERSTEDT, Robert; BERGMAN, P. Q. *Niere und Kreislauf I. Skandinavisches Archiv für Physiologie*, 1898, 8.1: 223-271.
56. FILIPEANU, Catalin M., et al. *Intracellular angiotensin II and cell growth of vascular smooth muscle cells. British journal of pharmacology*, 2001, 132.7: 1590-1596.
57. VILLAR-CHEDA, Begoña, et al. *The intracellular angiotensin system buffers deleterious effects of the extracellular paracrine system. Cell death & disease*, 2017, 8.9: e3044-e3044.
58. CHABRASHVILI, Tina, et al. *Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2003, 285.1: R117-R124.
59. BIANCARDI, Vinicia Campana, et al. *The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. Pharmacological Research*, 2017, 120: 88-96.
60. GEBRE, Abadi Kahsu, et al. *Targeting renin-angiotensin system against Alzheimer's disease. Frontiers in pharmacology*, 2018, 9: 440.
61. MONTECUCCO, Fabrizio; PENDE, Aldo; MACH, François. *Renin-anjiyotensin sistemi, aterosklerozdaki inflamatuvar süreçleri modüle eder: temel araştırma ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar. Enflamasyonun araçları*, 2009, 2009.
62. MARTIN-CABEZAS, Rodrigo, et al. *Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. American Heart Journal*, 2016, 180: 98-112.
63. NADLONEK, Nicole, et al. *Interleukin-1 Beta induces an inflammatory phenotype in human aortic valve interstitial cells through nuclear factor kappa Beta. The Annals of thoracic surgery*, 2013, 96.1: 155-162.
64. NAKAYAMA, Shiho, et al. *Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. Hypertension Research*, 2008, 31.1: 7-13.
65. SHIMIZU, Hideo, et al. *Spontan hipertansif sıçanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile osteoporozun önlenmesi. Hipertansiyon Araştırması*, 2009, 32.9: 786-790.

Bölüm 15

Ortopedide Yapay Zekâ Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar

Mehmet Ali ŞİMŞEK¹

Yaşar Mahsut DİNÇEL²

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, TBMYO, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, Tekirdağ, TÜRKİYE

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE.

Giriş

Yapay zekâ (artificial intelligence - AI) insanın yeteneklerinden, doğada bulunan varlıkların davranışlarından esinlenerek; karmaşık problemlerin çözümü için bilgisayar ortamında modellenerek geliştirilen sistemlere denir. Yapay zekâ kavramı hayatımıza girdiği 1950'lerden günümüze kadar gelişim göstererek; uzman sistemler, sezgisel algoritmalar, bulanık sistemler, makine öğrenmesi (machine learning - ML), derin öğrenme (deep learnig- DL) gibi alt çalışma alanları oluşmuştur.

Yapay zekâ yöntemlerinin tıp ve sağlık sistemleri (Reddy, Fox, & Purohit, 2019), güvenlik (Horowitz et al., 2018), ulaşım hizmetleri (Abduljabbar, Dia, Liyanage, & Bagloee, 2019), e-ticaret (Abduljabbar et al., 2019), eğitim, eğlence, inşaat, asistan hizmeti, gibi pek çok alanda insan oğlunun hizmetine sunulduğu görülmektedir.

Son yıllarda yapay zekânın alt kolları olan makine öğrenmesi, yapay sinir ağları ve derin öğrenme algoritmaları kullanılarak sağlık hizmetleri ve tıp alanında birçok çalışmanın yapıldığı görülmektedir. İlaç uygulamaları, kanser araştırmaları, tıp eğitimi (Sato et al., 2021), hasta izleme ve bakımı (Bian, Xiang, Tong, Feng, & Weng, 2020), hastalığın önlenmesi ve teşhisi alanlarda yapay zekâ uygulamalarıyla karşılaşılacaktır. Tıpta yapay zekânın kullanılmasının temel amacı klinik teşhis işlemlerini gerçekleştirebilecek ve tedavi önerilerinde bulunabilecek yardımcı sistemlerinin oluşturulmasıdır (Demirhan, Kılıc, & Güler, 2010).

Büyük veri çağında veriye olan erişimin kolaylaşması, hastane ortamlarında günlük biriktirilen elektronik verilerin miktarının artması, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme sistemlerinin artması, kullanılan bilgisayar donanım parçalarının işlem kapasitelerinin artması tıp alanında yapay zekâ yöntemlerinin daha çok kullanımına olanak sağlamıştır.

Bu çalışmada ortopedi alanında kullanılan yapay zekâ yöntemleri incelenmiş ve sistematik olarak sunulmuştur.

Bilgisayar destekli ortopedik cerrahi, menüsküs yırtıkları (Roblot, Giret, Bou Antoun, et al., 2019), ön çapraz bağ yırtıkları (Kunze et al., 2021), el ayak bilek kırığı (Olczak et al., 2021), proksimal humerus kırıkları (Chung et al., 2018), spor hekimiği (Elkin et al., 2018), kırık algılama (McKee, Clement, Almutairi, & Xu, 2018), distal yarıçap kırıklarını (Gan et al., 2019a), kalça kırıkları (Urakawa et al., 2019), protezi implantları (Borjali, Chen, Muratoglu, Morid, & Varadarajan, 2020), omurga tedavisi (Gutman, Schroeder, Murphy, Flanders, & Vaccaro, 2021) gibi pek çok ortopedik tanı, tedavi ve teşhis gerektiren alanlarda yapay zekâ yöntemlerinin kullanıldığı görülmektedir.

Yapılan literatür çalışmasında; çoğunlukla derin öğrenme algoritmaları, makine öğrenmesi algoritmaları(Cabitza, Locoro, & Banfi, 2018; Elkin et al., 2018) ve yapay sinir(Amasya, Cesur, Yıldırım, & Orhan, 2020) ağlarının kullanıldığı görülmüştür. Özellikle derin öğrenme yöntemleri ile görüntüler üzerinden sınıflandırma, nesne tanıma ve bölütleme yapıla biliniyor olması ortopedi alanında oldukça kullanılmasına olanak sağlamaktadır(Ko et al., 2022).

Araştırma Stretijileri

Güncel çalışma konularından biri olan yapay zekâ ve ortopedi uygulamaları göz önünde bulundurularak, birlikte kullanıldığı çalışmalar SMS (Systematic Mapping Study) yöntemiyle konu hakkında bilgi toplanmıştır. İlgili çalışmalar 2017’den günümüze kadar olan çalışmalardır.

SMS, belirlenen araştırma sorularına cevap aramak için ilgili çalışmalardan, ulaşılan çıktıların yorumlanmasıyla sınıflandırma yapmayı planlayan bir literatür tarama yöntemidir.

Çevrim içi kütüphanelerde arama yapabilmek için anahtar kelimeler "artificial intelligence", "orthopedy", "orthopedic surgery" olarak belirlenmiştir. PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar veri tabanlarından yararlanılmıştır.

Makine Öğrenmesi

Yapay zekânın bir alt dalı olarak ifade edilen makine öğrenmesi sağlık, mühendislik, finans gibi pek çok alanda kullanılır. Makinelerin analitik teknikleri öğrenerek ve uygulayarak, verilerin analizi için girdi değerlerine karşın çıktı üretebilen algoritmalarıdır. Örüntü tanıma, istatistiksel modelleme, veri madenciliği, bilgi keşfi gibi uyarlamalı sistemlerdir. Makine öğrenmesi veriden anlamlı ilişkiler çıkarır(Poduval, Ghose, Manchanda, Bagaria, & Sinha, 2020). Bunun için denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme gibi öğrenme kuralların kullanır.

Derin Öğrenme

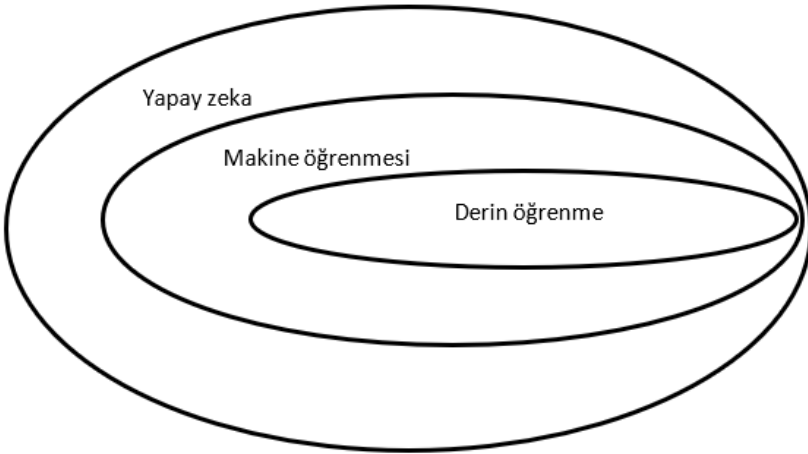
Derin öğrenme, insan beyninin karmaşık problemler için gözlemlleme, analiz etme, öğrenme ve karar verme gibi yeteneklerini taklit eden, denetimli veya denetimsiz olarak özellik çıkarma, dönüştürme ve sınıflandırma gibi işlemleri büyük miktarlardaki verilerden yararlanarak yapabilen bir makine öğrenmesi tekniğidir (Süzen & Kayaalp, 2018b). En sade haliyle derin öğrenme, geleneksel sinir ağlarının genişletilmesiyle oluşturulmuş makine öğrenmesi tekniğidir.

Problemin çeşidine ve veri setine göre uygulanacak derin öğrenme yöntemleri de farklılık göstermektedir. Bunlar; konvolüsyonel sinir ağları (Convolutional neural networks - CNN), tekrarlayan sinir ağları (Recurrent

neural network- RNN), uzun kısa süreli hafıza ağları (The long short term memory - LSTM), sınırlı boltzman makineleri (Restricted boltzmann machines- RBM), derin oto kodlayıcılardır(Pekmezci, 2012; Şimşek, and, & 2021, n.d.; Süzen & Kayaalp, 2018a).

CNN, genellikle görüntü veri setleri ile kullanılır. Girdi olarak verilen görüntü üzerindeki nesneleri kümeleyerek nesneleri birbirinde ayırabilen bir algoritmadır. Görüntüler üzerinde nesneleri tanımak için bazı filtreler uygulanır ve görüntü üzerindeki nesnelerin tespiti sağlanır. Bu yüzden ortopedik görüntü verilerin sınıflandırılması, nesne teşhisi ve bölütlenmesi işlemlerinde CNN mimarileri tercih edilmektedir.

Yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme arasındaki ilişkiyi gösteren diyagram Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Yapay zekâ, makine öğrenimi ve derin öğrenme arasındaki ilişki.

Literatür İncelemesi

Olczak (2017) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, iskelet radyografileri için derin öğrenme algoritmaları kullanmanın faydaları belirlenmeye çalışılmıştır. Danderyds Hastanesinden 256000 bilek, el ve ayak bileği radyografisi alınmış ve 4 sınıfa bölünmeye çalışılmıştır. Bunlar: kırık, yanallık, vücut parçası ve muayene görünümüdür. Bu görüntüler için, açık olarak kullanılabilen 5 derin öğrenme ağı seçilmiş ve uygulanmıştır. Bu ağlar CNN mimarisi olup: BVLC reference net, VGG 8 layers, VGG 16 layers, VGG 19 layers ve Network-in-network ağlarıdır. Ağların performansını belirlemek için, ağ ile aynı çözünürlükteki görüntüleri inceleyen 2 kıdemli ortopedi cerrahıyla karşılaştırılmıştır. Tüm ağlar yanallığı, vücut bölümünü ve muayene görünümünü

tanımlarken en az %90 doğruluk göstermiştir. Kırıklar için nihai doğruluk, en iyi performans gösteren ağ için %83 olarak tahmin edilmiştir. Ağlar, kıdemli ortopedi cerrahlarına benzer şekilde performans göstermiştir. Çalışma, cerrahların ihtiyaç duyduğu önemli özelliklerden yoksun olsa da insan düzeyinde performans gösteren yapay zekâ uygulamalarının ortopedik radyografide kullanımını desteklemekte olduğu belirtilmiştir.

Cabitza, (2018) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ortopedik bir soruna karşı bir makine öğrenimi tekniği ve yönteminin uygulanmasını karşı yapılan çalışmaların derlemesi sunulmuştur. Derin öğrenme, en yakın komşu, destek vektör makineleri, karar ağaçları, K-means, lineer regresyon ve benzeri türevleri gibi algoritmaların ya da yöntemlerin kullanıldığı söylenmiştir. Son yıllardaki bu tür yöntemlerin ilgi çekici düzeyde artması, ortopedi alanındaki kullanımın hem makine öğrenmesi algoritmaları hem de derin öğrenme algoritmalarının kullanımının artacağını öngörüldüğü vurgulanmıştır. Bu çalışmaların artması için tıp camiasında bu tür çalışmaların desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Chung (2018) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, düz anteroposterior omuz radyografileri kullanarak proksimal humerus kırıklarını tespit etme ve sınıflandırma yeteneğini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. 3 uzman tarafından 1891 görüntü değerlendirmiş ve 4 proksimal humerus kırığı tipine göre sınıflandırılmıştır. Bu veri seti hazırlandıktan sonra CNN tabanlı derin bir konvolitasyon nöral ağı eğitilmiştir. CNN, %96 doğruluk, 1,00 AUC(area under curve), 0,99/0,97 duyarlılık/özgüllük ve 0,97 gibi yüksek bir performans gösterdiği belirtilmiştir. Yapay zekânın kullanımı, proksimal humerus kırıklarını doğru bir şekilde tespit edebilir ve sınıflandırabilir olduğu belirtilmiştir. Klinikte yapay zekânın uygulanmasının fizibilitesinin belirlenmesi ve kullanımının mevcut ortopedik değerlendirmelerle karşılaştırıldığında bakım ve sonuçları iyileştirebileceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek olduğu söylenmektedir.

Elkin (2018) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, diz problemlerini kendi kendine teşhis edebilen, hastalara yardımcı olabilen ve böylece ortopedinin alt uzmanlık dallarına doğru bir şekilde sevki kolaylaştırmak için bir uzman sistem geliştirilmiştir. 469 vakayı inceleyen iki bağımsız spor hekimliği doktoru çalışmada bulunmaktadır. Diz ağrısı olan her vaka için, 469 hasta, 26 soru ve birlikte 126 olası ve cevap kombinasyonundan oluşan bir web arayüzü uygulaması üzerinden veri girmesi sağlanmıştır. Girilen veriler ile oluşturulan veri seti, uzman spor hekimleri tarafından modellenmiş ve cevaplar bulgu için, yapay zekâ metrikleriyle değerlendirilmiştir. Hasta tarafından girilen veriler bayes yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hastayı doğru klinisyene daha hızlı

yönlendirmenin, kesin tanı koymada ve en fazla üç tanı uzunluğundaki listelerde daha yüksek doğruluk sağladığı görülmüştür.

McKee (2018) ve arkadaşları tarafından yapılan literatür çalışmasında kırıkların otomatik tespiti ve sınıflandırılmasında yapay zekâ yöntemlerinin performansı ve sınırlamaları kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Bu çalışmada iki soruya cevap aranmıştır (1) yapay zekâ yöntemleriyle kırık algılama ve sınıflandırma modellerinin doğru tespit edilen veya sınıflandırılan AUC metrik eğrisinin altındaki alanın oranı nedir? (2) İnsan inceleme görevlilerinin performansı ile karşılaştırıldığında bu ortamda yapay zekânın performansı nedir? Kırık tespiti için, beş çalışmadaki AUC, mükemmele yakın tahmini (aralık, 0,95-1,0) yapıldığı ve yedi çalışmadaki doğruluk %83 ile %98 arasında olduğu belirtilmiştir. Kırık sınıflandırması için, bir çalışmada AUC 0,94 ve iki çalışmada doğruluk %77 ile %90 arasında olduğu söylenmektedir. İki çalışmada AI, kalça ve proksimal humerus kırıklarını tespit etmek ve sınıflandırmak için insan muayenecilerinden daha iyi performans gösterdiği ve bir çalışma bilek, el ve ayak bileği kırıklarını tespit etmek için eşdeğer performans gösterdiği belirtilmiştir.

Yapay zekâ yöntemleri kullanarak kırık tespiti ve sınıflandırma ile ilgili ön deneyim, umut verici bir performans gösterdiği belirtilmiştir. Yapay zekâ, ortopedik cerrahi de dahil olmak üzere tıpta kullanılabileceği belirtilmiştir.

Büyük veri ve bilgi işlem gücünün son zamanlarda her yerde bulunmasından hareketle, yapay zekâyı yöntemleriyle kas-iskelet sistemini incelemek ve uygulamak için 2018 yılında “Makine Öğrenimi Artroplastisi Laboratuvarı” (Machine Learning Arthroplasty Laboratory- MLAL) kurulmuştur. Ramkumar (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan derleme çalışmasında MLAL’de ortopedik cerrahinin pratiği ve ilerlemesi ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan bahsedilmiştir. Gerçekleştirilecek cerrahi operasyonlar için, daha iyi beklenti yönetimi, ameliyat öncesi planlama, kaynakların kullanımı, maliyet, kalış süresi ve taburcu durumu dahil olmak üzere hastaya özel, riske göre ayarlanmış değer ölçümelerini ameliyat öncesi tahmin eden birkaç makine öğrenimi tabanlı model geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Ek olarak, terapi uyumunu, sonuçlarını, opioid alımını, hareketliliği ve eklem hareket açıklığını değerlendirmek için uzaktan hasta izlemeye izin veren total diz artroplastisini (total knee arthroplasty- TKA) çevreleyen küçük bir insan hareketi veri kaydı oluşturmak için pasif, her yerde bulunan mobil teknolojilerden yararlanılmıştır. Yapay zekâ yöntemleri sayesinde artroplastide, pasif veya aktif olarak sürekli veri edinme ve saklama hızı artmaktadır. MLAL ile yapay zekâ tekniklerini dikkatli bir şekilde inceleyerek, bu gelişen tekniği, hasta sonuçlarını ve ortopedi pratiğini doğrudan iyileştirebilecek bir ilk adım olarak uygulandığı belirtilmiştir.

Gan (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ön-arka (AP) bilek radyografilerinde distal yarıçap kırıklarını tespit etmek için derin öğrenme algoritmalarından CNN kullanılarak yöntem geliştirilmiştir. 2,340 hastadan alınan 2,340 AP bilek radyografisi bu çalışmaya dahil edilmiştir. CNN mimarisi kullanılarak oluşturulan modelde veri setindeki bilek radyograflarını analiz etmesi için eğitilmiştir. Nesne algılama algoritmasının fizibilitesi, birleşimin (IOU) kesişimi ile değerlendirilmiştir. Ağın tanılama performansı, alıcı işletim özellikleri eğrisi (AUC), doğruluk, duyarlılık, değerleri saptanmıştır. Sonuçlar uzman kişilerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu test için CNN'nin AUC'si 0,96 olarak saptanmıştı. Mimari; doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve YOUNDEN İndeksi açısından bir grup radyologla karşılaştırıldığında distal yarıçap kırıklı görüntülerin normal görüntülerden ayırt etmede daha iyi performansa sahip olduğu belirtilmiştir. Ningbo Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Ningbo Şehri, Lihuli Hastanesi tarafından Ocak 2010 ile Eylül 2017 arasında, her vakanın doğru bir teşhise sahip olduğunu doğrulamak için (distal yarıçap kırıklı ve distal yarıçap kırıksız) 10 yıldan fazla ortopedik mesleki deneyime sahip 2 kıdemli ortopedist tarafından muayene edilen hastalardan veri seti oluşturulmuştur.

Irmakci,(2019) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, makine öğreniminin, özellikle derin öğrenme yöntemlerinin, kas iskelet radyolojisinde bir klinik ihtiyaç olan MR taramalarının hızlı ve doğru görüntü analizi için nasıl kullanılabileceğini sunulmuştur. Diz görüntülerinin otomatik analizine odaklanıyoruz ve menisküs ve ön çapraz bağ yırtıkları dahil olmak üzere çeşitli anormalliklerin makine öğrenimi sınıflandırmasını incelenmiştir. Yaygın CNN tabanlı mimarileri kullanılmıştır. Sonuçlar umut verici olduğu belirtilmiştir.

Langerhuizen (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan bir derleme çalışmasında yapay zekâ uygulamalarının kırık algılama ve sınıflandırma modelleri kullanım karakteristiği AUC eğrisi altındaki doğru tespit edilen veya sınıflandırılmış kırıkların AUC eğrisi altındaki alanın oranı nedir? ve bu ortamda yapay zekânın insan denetleyicilerinin performansına kıyasla performansı nedir? Sorularına cevap aranmıştır. Yapay zekâ kullanarak kırılma tespiti ve sınıflandırma ile ilgili ön deneyim, umut verici bir performans gösterdiği belirtilmiştir. Yapay zekâ, ortopedik cerrahi de dahil olmak üzere tıpta olasılıklı görevlerin işlenmesini ve iletilmesini gelişime açık olduğu vurgulanmıştır. Halihazırda, yapay zekâyı eğitmek ve test etmek için yetersiz kaynak olduğu için, böylesi sistemleri klinik iş akışına entegre etmek en büyük engeldir. Bir sonraki adım, kesinliğin olmadığı durumlarda daha zorlu teşhis ve tedavi senaryolarına yapay zekâyı uygulamak olması gerektiği belirtilmiştir. Gelecekteki çalışmalar ayrıca yasal düzenlemeyi ele almalı ve klinik uygulamada uygulamanın fizibilitesini daha iyi belirtmeli denilmiştir.

Roblot (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, dizinin MR görüntüleme incelemesinde, görüntü üzerindeki bir menisküs yırtılmasının varlığını tespit etmek ve karakterize etmek için yüksek performanslı bir algoritma oluşturmak ve değerlendirmek istenmiştir. Bir algoritma, dizin 1123 MR görüntüsünü içeren bir veri seti ile eğitilmiştir. Menisküs yırtığının her iki boynuzun pozisyonunu tespit etmek, bir yırtıklığın varlığını tespit etmek ve yırtılma yönünü belirlemek geliştirilen algoritmadan beklenen özellikler olmuştur. Bu işlemler için CNN'ne dayanan bir algoritma geliştirilmiştir. Performans metriği AUC kullanılmıştır. İki menisküs boynunun tespiti için pozisyonunun, 0,94'ün, menisküs yırtığının yönünü tespiti için 0.83, varlığının tespiti için 0,92'lik bir AUC hesaplanmıştır.

Urakawa (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, konvolüsyonel sinir ağı ve ortopedi cerrahları arasındaki proksimal femoral radyograflardan intertrokanterik kalça kırıklarının tanısındaki performansları karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 1773 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan alınan kalça görüntüleri düz radyografları sadece proksimal kırık ve kırık olmayan femurları gösterecek şekilde bölütlenmiştir. konvolüsyonel sinir ağı ile beş ortopedi cerrahı arasındaki performansları karşılaştırmak için kullanılan toplam 3346 kalça görüntüsü (1773 kırık ve 1573 kırık olmayan kalça görüntüsü) ile veri seti oluşturulmuştur. Konvolüsyonel sinir ağı ve ortopedi cerrahlarının doğruluğu sırasıyla %95,5 ve %92,5, hassasiyeti %97,4 ve %96,8 dir. Konvolitasyon nöral ağının performansı, sınırlı koşullar altında proksimal femoral radyograflardan intertrokanterik kalça kırıklarını tespit etmedeki ortopedik cerrahlarının performansını aştığı söylenmiştir. Konvolitasyon nöral ağı, özellikle ortopedi cerrahlarının hazır olmadığı acil durum odasında, düz radyograflardaki kırıklar için tarama için yararlı bir araç olması önemli bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir.

Weng (2019) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, anahtar nokta tespiti için evrişimli bir sinir ağı (ResUNet) kullanarak tüm omurganın lateral radyografisinden sagittal dikey eksen (sagittal vertical axis- SVA) ölçmek için otomatik bir yöntem önerilmiştir. Bu algoritma, dejeneratif değişiklikler veya deformasyonlar gibi çeşitli klinik koşullara dayanıklıdır. ResUNet, Linkou Chang Gung Memorial Hastanesi'nde alınan 990 ayakta lateral radyografi üzerinde eğitildi ve değerlendirildi ve $1,183 \pm 0,166$ mm ortanca mutlak hata ile SVA ölçümü gerçekleştirilmiştir. Önerilen yöntemin üstün performansı ve hekimlerle olan yüksek tutarlılığı, klinik ortamlarda SVA'nın otomatik ölçümü için yararlı olduğunu kanıtladığı söylenmektedir.

Amasya (2020) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, servikal vertebral maturasyon (cervical vertebral maturation- CVM) analizi için bir yapay sinir ağı

modeli geliştirmeyi ve modelin çıktısını insan gözlemcilerin sonuçlarıyla doğrulamayı amaçlamıştır. Bu alışma için yaşı 10-30 olan hastalardan toplam 647 lateral sefalogram görüntüsü seçilmiştir. Veri setinin manuel olarak etiketlenmesi için karar destek sistemli yeni bir yazılım geliştirilmiştir. Görüntüler zerine her radyografta toplam 26 nokta işaretlemiştir. Geliştirilen YSA modelinin CVM analizinde insan gözlemcilerden daha iyi olmasa da yakın performans gösterdiğini göstermiştir. Yeni algoritmalar üreterek, CVM'nin yapay zekâ ile otomatik olarak sınıflandırılması, gelecekte kullanılan geleneksel değerlendirme yöntemlerinin yerini alabileceği belirtilmiştir.

Bian (2020) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; ortopedi hastaların ameliyat sonrası takibinde yapay zekâ destekli bir sistem önerisinde bulunmuşlardır. Çalışmanın amacı olarak, ameliyat sonrası hastaların manuel olarak takibiyle yapay zekâ destekli takiplerin maliyet etkinliğini karşılaştırmak olarak belirtilmiştir yapay zekâ destekli sistemi, Nisan 2019'da Pekin Birliği Tıp Koleji Hastanesi'nin ortopedi bölümünde kabul edilmiştir. Bu sistem için toplam 270 hasta takip edilmiştir. Bundan önce, 2656 hasta telefon görüşmeleri tarafından manuel olarak takip edildi. Geliştirilen sistem hastaların sistem üzerinden aranarak, doğal dil işleme, makine öğrenmesi, konuşma tanıma, konuşulan dil anlama ve insan sesli simülasyon teknolojisine dayanmaktadır. Hasta zellikleri, telefon bağlantı hızı, takip oranı, geri bildirim toplama oranı, harcanan zaman ve geribildirim kompozisyonu iki hasta grubu arasında karşılaştırılmıştır. Geliştirilen sistemin manuel takip yöntemleri le karşılaştırıldığında, sonuçlar arasında kayda değer bir fark görülmemiştir. Ayrıca sistemin tele tıp takip hizmeti ve hasta memnuniyetini geliştirme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.

Borjali, (2020) ve arkadaşları tarafından hazırlanan makalede, ortopedide manuel radyolojik görüntülerin değerlendirmesinde, derin öğrenme algoritmaları ve deri öğrenme algoritmalarının son zamanlardaki hesaplama gücündeki büyük gelişimi nedeniyle önemli bir mihenk taşı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada öncelikle bir derin öğrenme algoritmasını ve st düzeyde nasıl çalıştığını kısaca açıklanmış ardından, total kalça protezi implantlarının belirginlik özelliklerini kullanarak tespitime yönelik derin öğrenme algoritmalarından CNN kullanılmıştır.

Murata (2020) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, düz omurilik radyografisinde vertebral kırıkların (vertebral fractures -VF) tespiti için derin evrişimli sinir ağı (deep convolutional neural network-DCNN) temelli bir mimari geliştirilmiştir. Bu DCNN ağı, 300 hastanın (VF'li 150 hasta ve 150 sağlam) düz torakolomber radyografi (plain thoracolumbar radiography - PTLR) görüntüleri ile eğitilmiştir. Modelin doğruluğu, duyarlılığı ve kesinliği hesaplanmış ve

ortopedi asistanları, ortopedi cerrahları ve omurga cerrahları ile karşılaştırılmıştır. DCNN ağının doğruluk, duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla [ağ- uzman]: %86,0 [%95 güven aralığı (GA) %82,0–90,0], %84,7 (%95 GA %78,8–90,5) ve %87,3 (%95 GA %81,9–92,7) olarak verilmiştir. Modelin hem doğruluğunun hem de duyarlılığının ortopedik cerrahlarından biraz düşük olduğu görülse de algoritmanın geliştirilmesiyle uzmana yardımcı olabileceği söylenmiştir.

Primer diz implantının marka ve modelinin belirlenmesi, bir revizyon cerrahisinin planlanması için önemli bir adımdır. Cerrahlar, implantın radyografi bilgilerini üretici şirketlerin tıbbi temsilcilerine e-posta ile göndermektedir. Bu manuel işlem hatalara açıktır. Bu durumun çözümü için Ghose (2020) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 6 marka ortopedik diz implantının otomatik olarak tanımlanması için yapay zekâ tabanlı bir çözüm önermektedir. Derin Evrişimli Sinir Ağları hem anterior posterior hem de lateral görüntüler dahil olmak üzere ortopedik diz implantlarının radyograflarının 878 görüntüsünü içeren bir veri seti üzerinde eğitilmiştir. Deneylerin sonuçları, %96,66'lık bir doğruluk göstermiştir. Ayrıca, görüntüler derin öğrenme algoritmasından geçirildiğinde, oluşturulan sınıf aktivasyon haritaları, bir cerrahın implantın markasını belirlemek için dikkate alacağı ilgi alanlarına görsel uygunluk sağladığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, ortopedik diz implantının marka ve modelinin doğru otomatik tanımlanmasıyla revizyon cerrahisinin ameliyat öncesi planlamasında ortopedik cerrahlara yardımcı olmak için Derin Evrişimli Sinir Ağlarının kullanımının etkinliğini gösterilmiştir.

Schock (2020) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yapay zekâyâ dayanan tamamen otomatik destek sistemi kullanarak uzun bacaklı radyograflerde (bilateral long-leg radiographs- LLRs) hizalamanın otomatik analizi amaçlanmıştır. Çalışma için 255 hastadan bilateral uzun bacaklı radyografi görüntüleri dahil edilmiştir. Eğitim verileri için, U-net bir konvolitasyon nöral ağı, femur ve tibia manuel segmentasyona karşı eğitilmiştir. Verileri test etmek için (n = 106), algoritma tabanlı açılı ölçümleri, iki radyolog tarafından referans ölçümleriyle karşılaştırılmıştır. Tamamen otomatikleştirilmiş LLR'lerin analizi, çok çeşitli klinik ve patolojik göstergeler arasında doğru sonuçlar vermiştir ve klinik iş akışlarını arttırmak ve hızlandırmak için yeterince hızlı olduğu belirtilmiştir.

Gutman (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan derleme çalışmasında omurga tedavisinde yapay zekâ yöntemleri incelenmiş ve geleceği hakkında bilgiler verilmiştir. Geliştirilen sistemler ve yöntemlerin omurga tedavisinden deki mevcut uygulaması sınırlı olsa da gelecekte cerrahlar ve radyologlar tarafından kullanılma potansiyelinin oldukça yüksektir olduğu vurgulanmıştır. Bu tür sistemlerin, klinik olarak yararlı olması için makine öğrenme sistemlerinde

doğruluğun artırılması gerektiği vurgulanmıştır. Makine öğrenimi sistemlerinin sürekli olarak geliştirilmesi, kolayca gözden kaçan patolojileri saptamak, teşhis hızını artırmak ve klinik yönetimi iyileştirmek için mükemmel bir kaynak görevi görecektir.

Kunze (2021) ve arkadaşları tarafından oluşturulan sistematik derleme çalışmasında, ön çapraz bağ (anterior cruciate ligament- ACL) ve menisküs yırtıklarını saptamaya yönelik yapay zekâ yöntemlerinin tanısal etkinliğini belirlemek ve etkinliği klinik uzmanlarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır. Belirlenen çalışmalar incelendiğinde yapay zekâ uygulamalarının tahmin yetenekleri mükemmel olduğu görülmüş ve ACL ve menisküs patolojisinin tanısını artırabileceği söylenmiştir. Ayrıca yapay zekâ uygulamalarının klinik uzmanlardan daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir.

Lind (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yapay zekâ algoritmaların diz kırıklarını ne kadar iyi sınıflandırabileceğini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Diz eklemi çevresindeki kırıklar, tedavi açısından doğası gereği karmaşıktır; komplikasyon oranları yüksektir ve düz bir radyografide teşhis edilmesi zordur. Radyografik görüntüleri sınıflandırmanın otomatik bir yolunun varlığı, teşhis doğruluğunu iyileştirebilir ve farklı kırık tipleri için tedavi stratejilerinin üretilmesini sağlaya bileceği belirtilmiştir. Bu algoritma için 6003 radyografi görüntüsü seçilmiş ve bunları AO / OTA sınıflandırma sistemine ve özel sınıflandırıcılara göre manuel olarak iki üst düzey ortopedi cerrahı tarafından etiketlenmiştir. Daha sonra bu verilerde bir ResNet tabanlı sinir ağı eğitilmiştir. Geliştirilen mimarinin performansı 600 test görüntüsüyle değerlendirilmiştir. Ağırlıklı ortalama AUC, proksimal tibia kırıkları için 0,87, patella kırığı için 0,89 ve distal femur kırığı için 0,89 olarak ölçülmüştür. Sinir ağlarına dayalı algoritmaların sadece kırılma tanımlaması için değil, aynı zamanda diz eklemine etrafındaki kırıkların daha ayrıntılı sınıflandırılması için de kullanılabileceğini gösterilmiştir.

Liu (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yapay zekâ yöntemleri kullanılarak tibial plato kırıklarını (TPF tibial plateau fractures) tanımlayarak ortopedi doktorlarına akıllı asistan geliştirilmesi sağlanmıştır. Bu çalışmanın veri tabanı için 542 X-ray görüntüsü toplanmıştır. Yazılım mimarisi olarak CNN algoritması tabanlı RetinaNet ağı eğitilmiştir. Algoritmanın başarımlı performansı da ortopedi doktorları ile karşılaştırılmıştır. Yapay zekâ algoritması, ortopedi doktorlarının (0,92±0,03) performansına benzer şekilde TPF'nin tanımlanması için 0,91'lik bir tespit doğruluğu gösterdiği belirtilmiştir. Yapay zekâ algoritmasına dayalı bu sistem, TPF'nin klinik teşhisi için geçerli ve verimli bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Klinik iş akışını büyük ölçüde destekleyen ve

hastaların sağlık ve güvenliğini daha da garanti eden ve ortopedi doktorları için yararlı bir yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Longo (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ortopedik cerrahide artırılmış gerçeklik, sanal gerçeklik ve yapay zekâ üzerine sistematik bir inceleme yazısını sunulmuştur. Bu çalışmanın amacını, ilgili teknolojilerin mevcut kusurlarının ve faydalarının detaylı bir analizini sunmak ve bu konudaki mevcut literatürü özetlemek olduğu belirtilmiştir. Sanal gerçeklik hem yerleşik eğitim hem de preoperatif planlama için yenilikçi olduğunu gösterdiği belirtilmiştir. Artırılmış gerçeklik sayesinde, ortopedik cerrahların, genel güvenliği iyileştirerek prosedürlerini daha hızlı ve daha doğru gerçekleştirebileceği belirtilmiştir. Yapay zekâ, sınırsız potansiyele sahip ümit verici bir teknoloji olduğu, ancak günümüzde ortopedik cerrahide kullanımı preoperatif tanı ile sınırlı olduğu belirtilmiştir. Yapay zekâ ve ortopedik cerrahi alanına bağlayan yeterli makale bulunmamaktadır. Ortopedik cerrahi kapsamı ve yapay zekânın potansiyeli dikkate alındığında bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Oka (2021) ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir çalışmada, iki düzlemsel X-ışınları görüntülerini kullanarak diğer çalışmalara nispeten küçük verilerle öğrenen, distal yarıçap kırıklarını yüksek doğrulukla tanınabilen bir yapay zekâ sistemi geliştirilmiştir. CNN tabanlı VGG16 ağı kullanılmıştır. Eğitim ve tanı testleri yapmak için 369 düz X-ışını anteroposterior görüntüsünü ve distal radius kırıklarının 360 lateral görüntüsünü, ayrıca 129 anteroposterior görüntüsünü ve normal bileklerin 125 lateral görüntüsünü kullanılmıştır. Distal radius kırıklarının ve dirsek kemiği stiloid prosesinin kırıklarının tanısal doğruluğu sırasıyla %98,0 $\pm$ 1,6 ve %91,1 $\pm$ 2,5 olarak hesaplanmıştır. Kullanılan yöntemin nispeten az miktarda veri kullanırken bile iyi bir teşhis oranı ile sonuçlandığı belirtilmiştir.

Purnomo (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan bir derleme çalışmasında yapay zekâ teknolojisinin uygulamaları, artroplasti cerrahlarının klinik karar vermede, preoperatif sağlık optimizasyonu, kaynak tahsisi, karar desteği ve erken müdahalede hasta spesifik yönetimini sağlayabilmesini sağlayacağı vurgulanmıştır.

Sato (2021) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, büyük bir veri setinde eğitilmiş bir derin öğrenme modelini kullanarak düz röntgenlerde kalça kırıkları için bilgisayar destekli tanı (computeraided diagnosis- CAD) sistemi geliştirilmiştir. Daha az deneyimli asistanların kalça kırığı tanısının doğruluğunun CAD kullanılarak iyileştirilip iyileştirilemeyeceğini incelenmiştir. Bu çalışma için femur boyun kırığı veya femur trokanterik kırığı olan hastalardan alınan 10484 röntgen görüntüsü alınmıştır. Bu sistem yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgünlük sağlandığı belirtilmiştir. Kırık bölgeleri ısı haritası yöntemiyle

gösterilmiş ve bu alanlar ortopedi cerrahların işaret ettiği alanlara karşılık geldiği belirtilmiştir. Bu sistem asistanlara kalça kırıklarının teşhisinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Total kalça artroplastisini (THA) takiben sık görülen bir komplikasyondur. Rouzrokh (2021) ve arkadaşları tarafın yapılan çalışmada, postoperatif anteroposterior pelvis radyografilerine dayanarak kalça çıkığı riskini değerlendirmek için konvolüsyonel bir sinir ağı modelinin potansiyelini göstermek amaçlanmıştır. Bu çalışma için 5 yıllık hasta takibi yapılmış ve 374 çıkığı olan 13970 primer THA'lı hasta için radyografileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sinir ağı nesne algılama modeli (YOLO-V3), femoral kafa üzerinde ortalananarak görüntüleri kırpma için eğitilmiştir. Bir ResNet18 sınıflandırıcısı, kırılmış görüntülemelerden sonraki kalça çıkığı tahmin etmek için eğitilmiştir. Mevcut tahmin yöntemleri, dislokasyon riski yüksek olan hastalarda THA'yı tanımlayamamaktadır. Radyografik sınıflandırıcı modeli yüksek duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahiptir ve dislokasyon riskinin hızlı değerlendirilmesi için klinik risk faktörü bilgileriyle birleştirilebilir. Model ayrıca protez dislokasyonunun etiyolojisini anlamada önemli olabilecek radyografik yerleri önermektedir. Modelin ortopedide otomatik görüntüleme yapay zekâ modellerinin potansiyelini göstermede bir örnek olduğu belirtilmiştir.

Ko (2022) ve arkadaşları tarafından oluşturulan editör yazısında menisküs yırtıklarının tespitinde kullanılan derin öğrenme algoritmalarının üç stratejik yönteminden bahsedilmiştir. Bunlar (1) sınıflandırma, (2) nesne tanıma ve (3) segmentasyon (bölütme) işlemleridir. Şu ana kadar, derin öğrenme teknolojisinin tanı ve yöntem için tıbbi görüntülemeye olan bağımlılığı göz önüne alındığında ortopedi üzerinde sahip olabileceği önemli etkilere rağmen, ortopedik cerrahide derin öğrenme araştırmaları nispeten seyrek kaldığı belirtilmiştir.

Ren ve Yi (2022) tarafından yapılan sistematik derleme çalışmasında; ortopedik implant modellerini sınıflandırmada yapay zekâ algoritmalarının kapsamını, metodolojisini ve performansını özetlemek için sistematik bir inceleme yapılmıştır. Yapay zekâ algoritmalarının, ortopedik implant modellerinin radyograflardan sınıflandırmada güçlü performans göstermiştir. Yapay zekâyı tek başına ve implant tanımlamada insan uzmanlarıyla bir tarafı olarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapay zekâ algoritmaları, radyograflardan ortopedik implant modellerini sınıflandırmada güçlü performans gösterdiği belirtilmiştir. Buna rağmen yapay zekâyı algoritmalarının tek başına implant tanımlamasında uzmanlarla karşılaştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenmektedir.

Tarışma Ve Sonuçlar

Bu çalışmada ortopedide tanı, tedavi ve teşhis yöntemlerinde yapay zekâ ve alt çalışma dallarının kullanımı araştırılmıştır. Yapay zekâ, hastaların uygun teşhisinde yardımcı olmak için tıpta heyecan verici ve büyüyen bir alandır. Yapay zekâ, son zamanlardaki en güçlü teknoloji trendlerinden biri olsa da hala gelişim evresinin başında olduğu görülmektedir.

Yapay zekâ ve ortopedi kavramı birlikte düşünüldüğünde, mühendisler ve ortopedistlerin multidisipliner bir çalışmada birleşmelerinin gerekliliği görülmektedir. alışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi için ortopedistlerin temel seviyede yapay zekâ bilgilerine sahip olmaları gerektiği görülmektedir. Aynı şekilde mhendislerinde temel sağlık alanına hakim olmaları gerekliliği doğmaktadır. Literatür incelendiğinde sayıları halen yetersiz olsa da bu eksiklik için yapılan çalışmalar vardır.

Araştırma stratejisine bağlı kalınarak yapılan literatür çalışmasına çoğunlukla bilgisayar destekli ortopedik cerrahi, menüsküs yırtıkları(Roblot, Giret, Bou Antoun, et al., 2019), n çapraz bağ yırtıkları(Kunze et al., 2021), el ayak bilek kırığı(Olczak et al., 2021), proksimal humerus kırıkları(Chung et al., 2018), spor hekimliği (Elkin et al., 2018), kırık algılama(McKee, Clement, Almutairi, & Xu, 2018), distal yarıçap kırıklarını(Gan et al., 2019a), kalça kırıkları(Urakawa et al., 2019), protezi implantları(Borjali, Chen, Muratoglu, Morid, & Varadarajan, 2020), omurga tedavisi(Gutman, Schroeder, Murphy, Flanders, & Vaccaro, 2021) gibi pek çok ortopedik tanı, tedavi ve teşhis gerektiren alanlarda yapay zekâ yöntemlerinin kullanıldığı görülmüştür.

BT ve MR gibi görüntü nesnelerini değerlendirmek için CNN algoritmasına dayanan mimarilerin kullanıldığı görülmektedir. Bunlar; BVLC reference net, VGG 8 layers, VGG 16 layers, VGG 19 layers, DCNN, RetinaNet, ResNet dir.

BT ve MR görüntüleri üzerinde, menüsküs yırtığının olduğu bölgenin işaretlenmesi, kırık olan bölgenin işaretlenmesi gibi işlemler, görüntü üzerinde bölütleme ya da segmentasyon olarak ifade edilir. Bu tür işlemler görüntüler üzerinde çalışıldığında oldukça önemlidir. Ortopedik görüntülerde bölütleme işlemi U-Net ve Yolo gibi mimariler kullanılarak geekleştirildiği görülmüştür.

Yapay zekâ, hastaların uygun teşhisinde yardımcı olmak için tıpta heyecan verici ve büyüyen bir alandır. Tıpta yapay zekâ kullanımının amacı, sağlık profesyonellerinin yerini almak değil, tanı, teşhis ve tedavi sürecinde yardımcı olmaktır. Ortopedideki yapay zekânın kullanımı şu anda sınırlı olmasına rağmen, sınırlı alanlar için geliştirilen bazı yardımcı sistemlerin başarı sonuçlar verdiği görülmektedir. Ko (2022) ve arkadaşları şu ana kadar, derin öğrenme teknolojisinin tanı ve yöntem için tıbbi görüntülemeye olan bağımlılığı göz önüne

alındığında ortopedi üzerinde sahip olabileceği önemli etkilere rağmen, ortopedik cerrahide derin öğrenme araştırmaları nispeten seyrek kaldığını belirtmiştir.

Bu tür algoritmalarının daha net sonuçlar üretmesi ve ortopedinin daha geniş alanlarında varlığını gösterebilmesi için daha çok veriye ihtiyaç vardır. Veri çeşitliliği ve fazlalığı bu algoritmaların gücüne güç katacaktır. Bu yüzden gelecek için ortak veri havuzunun oluşturulması ve mutidisipliner çalışma gruplarının kurulması gelecek adına önemlidir.

Referanslar

1. Abduljabbar, R., Dia, H., Liyanage, S., & Bagloee, S. A. (2019). Applications of Artificial Intelligence in Transport: An Overview. *Sustainability* 2019, Vol. 11, Page 189, 11(1), 189. <https://doi.org/10.3390/SU11010189>
2. Amasya, H., Cesur, E., Yıldırım, D., & Orhan, K. (2020). Validation of cervical vertebral maturation stages: Artificial intelligence vs human observer visual analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(6), e173–e179. <https://doi.org/10.1016/J.AJO-DO.2020.08.014>
3. Bian, Y., Xiang, Y., Tong, B., Feng, B., & Weng, X. (2020). Artificial Intelligence–Assisted System in Postoperative Follow-up of Orthopedic Patients: Exploratory Quantitative and Qualitative Study. *J Med Internet Res* 2020;22(5):E16896 <https://www.jmir.org/2020/5/E16896>, 22(5), e16896. <https://doi.org/10.2196/16896>
4. Borjali, A., Chen, A. F., Muratoglu, O. K., Morid, M. A., & Varadarajan, K. M. (2020). Deep Learning in Orthopedics: How Do We Build Trust in the Machine? <https://Home.Liebertpub.Com/Heat>. <https://doi.org/10.1089/HEAT.2019.0006>
5. Cabitza, F., Locoro, A., & Banfi, G. (2018). Machine learning in orthopedics: A literature review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 75. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2018.00075/BIBTEX>
6. Chung, S. W., Han, S. S., Lee, J. W., Oh, K. S., Kim, N. R., Yoon, J. P., ... Kim, Y. (2018). Automated detection and classification of the proximal humerus fracture by using deep learning algorithm. *Acta Orthopaedica*, 89(4), 468–473. https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1453714/SUPPL_FILE/IORT_A_1453714_SM7367.PDF
7. Demirhan, A., Kılıc, Y. A., & Güler, İ. (2010). Tıpta Yapay Zekâ Uygulamaları* Artificial Intelligence Applications in Medicine. *Yoğun Bakım Dergisi*, 9(1), 31–41.
8. Elkin, P. L., Schlegel, D. R., Anderson, M., Komm, J., Ficheur, G., & Bisson, L. (2018). Artificial Intelligence: Bayesian versus Heuristic Method for Diagnostic Decision Support Background and Significance. *Appl Clin Inform*, 9, 432–439. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656547>
9. Gan, K., Xu, D., Lin, Y., Shen, Y., Zhang, T., Hu, K., ... Liu, Y. (2019a). Artificial intelligence detection of distal radius fractures: a comparison between the convolutional neural network and professional assessments. *Acta Orthopaedica*, 90(4), 394–400. https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1600125/SUPPL_FILE/IORT_A_1600125_SM2752.PDF

10. Gan, K., Xu, D., Lin, Y., Shen, Y., Zhang, T., Hu, K., ... Liu, Y. (2019b). Artificial intelligence detection of distal radius fractures: a comparison between the convolutional neural network and professional assessments. *Http://Www.Tandfonline.Com/Action/AuthorSubmission?JournalCode=iort20&page=instructions*, 90(4), 394–400. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1600125>
11. Ghose, S., Datta, S., Batta, V., Malathy, C., & Gayathri, M. (2020). Artificial intelligence based identification of total knee arthroplasty implants. *Proceedings of the 3rd International Conference on Intelligent Sustainable Systems, ICISS 2020*, 302–307. <https://doi.org/10.1109/ICISS49785.2020.9315956>
12. Gutman, M. J., Schroeder, G. D., Murphy, H., Flanders, A. E., & Vaccaro, A. R. (2021, May 1). Artificial intelligence in spine care. *Clinical Spine Surgery*, 34(4), 121–124. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000001082>
13. Horowitz, M. C., Allen, G. C., Saravalle, E., Cho, A., Frederick, K., & Schharre, P. (2018). *Artificial Intelligence and International Security*.
14. Irmakci, I., Anwar, S. M., Torigian, D. A., & Bagci, U. (2019). Deep Learning for Musculoskeletal Image Analysis. *Conference Record - Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers, 2019-November*, 1481–1485. <https://doi.org/10.1109/IEEECONF44664.2019.9048671>
15. Ko, S., Pareek, A., Du, ·, Ro, H., Lu, Y., Christopher, ·, ... Krych, A. J. (2022). Artificial intelligence in orthopedics: three strategies for deep learning with orthopedic specific imaging. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 2021*, 1–4. <https://doi.org/10.1007/S00167-021-06838-8>
16. Kunze, K. N., Rossi, D. M., White, G. M., Karhade, A. V., Deng, J., Williams, B. T., & Chahla, J. (2021). Diagnostic Performance of Artificial Intelligence for Detection of Anterior Cruciate Ligament and Meniscus Tears: A Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 37(2), 771–781. <https://doi.org/10.1016/J.ARTHRO.2020.09.012>
17. Langerhuizen, D. W. G., Janssen, S. J., Mallee, W. H., Van Den Bekerom, M. P. J., Ring, D., Kerkhoffs, G. M. M. J., ... Doornberg, J. N. (2019). What Are the Applications and Limitations of Artificial Intelligence for Fracture Detection and Classification in Orthopaedic Trauma Imaging? A Systematic Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 477(11), 2482. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000848>
18. Lind, A., Akbarian, E., Olsson, S., Näsell, H., Sköldenberg, O., Razavian,

- A. S., & Gordon, M. (2021). Artificial intelligence for the classification of fractures around the knee in adults according to the 2018 AO/OTA classification system. *PLOS ONE*, 16(4), e0248809. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0248809>
19. Liu, P., Zhang, J., Xue, M., Duan, Y., Hu, J., Liu, S., ... Ye, Z. (2021). Artificial Intelligence to Diagnose Tibial Plateau Fractures: An Intelligent Assistant for Orthopedic Physicians. *Current Medical Science* 2021 41:6, 41(6), 1158–1164. <https://doi.org/10.1007/S11596-021-2501-4>
 20. Longo, U. G., De Salvatore, S., Candela, V., Zollo, G., Calabrese, G., Fioravanti, S., ... Denaro, V. (2021). Augmented Reality, Virtual Reality and Artificial Intelligence in Orthopedic Surgery: A Systematic Review. *Applied Sciences* 2021, Vol. 11, Page 3253, 11(7), 3253. <https://doi.org/10.3390/APP11073253>
 21. McKee, D. W., Clement, S. J., Almutairi, J., & Xu, J. (2018). Survey of advances and challenges in intelligent autonomy for distributed cyber-physical systems. *CAAI Transactions on Intelligence Technology*, 3(2), 75–82. <https://doi.org/10.1049/trit.2018.0010>
 22. Murata, K., Endo, K., Aihara, T., Suzuki, H., Sawaji, Y., Matsuoka, Y., ... Yamamoto, K. (2020). Artificial intelligence for the detection of vertebral fractures on plain spinal radiography. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76866-w>
 23. Oka, K., Shiode, R., Yoshii, Y., Tanaka, H., Iwahashi, T., & Murase, T. (2021). Artificial intelligence to diagnosis distal radius fracture using bip-plane plain X-rays. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S13018-021-02845-0/FIGURES/6>
 24. Olczak, J., Fahlberg, N., Maki, A., Razavian, A. S., Jilert, A., Stark, A., ... Gordon, M. (2017). Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs: Deep learning algorithms—are they on par with humans for diagnosing fractures? *Acta Orthopaedica*, 88(6), 581–586. https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1344459/SUPPL_FILE/IORT_A_1344459_SM7451.PDF
 25. Olczak, J., Pavlopoulos, J., Prijs, J., Ijpma, F. F. A., Doornberg, J. N., Lundström, C., ... Gordon, M. (2021). Presenting artificial intelligence, deep learning, and machine learning studies to clinicians and healthcare stakeholders: an introductory reference with a guideline and a Clinical AI Research (CAIR) checklist proposal. *Acta Orthopaedica*, 92(5), 513–525. https://doi.org/10.1080/17453674.2021.1918389/SUPPL_FILE/IORT_A_1918389_SM4147.PDF

26. Pekmezci, M. (2012). Kısıtlanmış Boltzman Makinesi ile Zaman Serilerinin Tahmini, Y. Lisans Tezi, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı. Maltepe Üniversitesi.
27. Poduval, M., Ghose, A., Manchanda, S., Bagaria, V., & Sinha, A. (2020). Artificial Intelligence and Machine Learning: A New Disruptive Force in Orthopaedics. *Indian Journal of Orthopaedics*, 54(2), 109–122. <https://doi.org/10.1007/S43465-019-00023-3>
28. Purnomo, G., Yeo, S. J., & Liow, M. H. L. (2021). Artificial intelligence in arthroplasty. *Arthroplasty 2021 3:1*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S42836-021-00095-3>
29. Reddy, S., Fox, J., & Purohit, M. P. (2019). Artificial intelligence-enabled healthcare delivery. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 112(1), 22–28. <https://doi.org/10.1177/0141076818815510>
30. Ren, M., & Yi, P. H. (2022). Artificial intelligence in orthopedic implant model classification: a systematic review. *Skeletal Radiology*, 51(2), 407–416. <https://doi.org/10.1007/S00256-021-03884-8/FIGURES/2>
31. Roblot, V., Giret, Y., Antoun, M., ... C. M.-D. and, & 2019, U. (2019). Artificial intelligence to diagnose meniscus tears on MRI. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568419300555>
32. Roblot, V., Giret, Y., Bou Antoun, M., Morillot, C., Chassin, X., Cotten, A., ... Fournier, L. (2019). Artificial intelligence to diagnose meniscus tears on MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 100(4), 243–249. <https://doi.org/10.1016/J.DIII.2019.02.007>
33. Rouzrokh, P., Ramazanian, T., Wyles, C. C., Philbrick, K. A., Cai, J. C., Taunton, M. J., ... Erickson, B. J. (2021). Deep Learning Artificial Intelligence Model for Assessment of Hip Dislocation Risk Following Primary Total Hip Arthroplasty From Postoperative Radiographs. *The Journal of Arthroplasty*, 36(6), 2197-2203.e3. <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2021.02.028>
34. Sato, Y., Takegami, Y., Asamoto, T., Ono, Y., Hidetoshi, T., Goto, R., ... Honda, S. (2021). Artificial intelligence improves the accuracy of residents in the diagnosis of hip fractures: a multicenter study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12891-021-04260-2/TABLES/4>
35. Schock, J., Truhn, D., Abrar, D. B., Merhof, D., Conrad, S., Post, M., ... Nebelung, S. (2020). Automated Analysis of Alignment in Long-Leg Radiographs by Using a Fully Automated Support System Ba

- sed on Artificial Intelligence. *Https://Doi.Org/10.1148/Ryai.2020200198*, 3(2). <https://doi.org/10.1148/RYAI.2020200198>
36. Şimşek, M., and, Z. O.-H. of R. on M., & 2021, undefined. (n.d.). A Study on Deep Learning Methods in the Concept of Digital Industry 4.0. *Igi-Global.Com*. Retrieved from <https://www.igi-global.com/chapter/a-study-on-deep-learning-methods-in-the-concept-of-digital-industry-40/273792>
37. Süzen, A. A., & Kayaalp, K. (2018a). *Derin Öğrenme ve Türkiye'deki Uygulamaları* (1st ed.). Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/327666072_Derin_Ogrenme_ve_Turkiye'deki_Uygulamaları
38. Süzen, A. A., & Kayaalp, K. (2018b). Derin Öğrenme Yöntemleri İle Sıcaklık Tahmini: Isparta İli Örneği. *International Academic Research Congress INES 2018*, (December).
39. Urakawa, T., Tanaka, Y., Goto, S., Matsuzawa, H., Watanabe, K., & Endo, N. (2019). Detecting intertrochanteric hip fractures with orthopedist-level accuracy using a deep convolutional neural network. *Skeletal Radiology*, 48(2), 239–244. <https://doi.org/10.1007/S00256-018-3016-3/FIGURES/5>
40. Weng, C. H., Wang, C. L., Huang, Y. J., Yeh, Y. C., Fu, C. J., Yeh, C. Y., & Tsai, T. T. (2019). Artificial Intelligence for Automatic Measurement of Sagittal Vertical Axis Using ResUNet Framework. *Journal of Clinical Medicine 2019, Vol. 8, Page 1826*, 8(11), 1826. <https://doi.org/10.3390/JCM8111826>.

Bölüm 16

Dirençli Hipertansiyon

Samet Sayılan¹

1 Dr. Öğr. Üyesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi

En az bir tanesi diüretik olmak üzere hipertansiyona karşı 3 ayrı ilacın olduğu tedavi rejimine karşın yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamamasına dirençli hipertansiyon denir (1). Bu gruptaki bazı hastalarda çok daha yüksek dozda ve fazla miktarda ilacın tedaviye eklenmesine karşın optimal seviyede kan basıncı kontrol altına alınamayabilir. Bu durum ise refrakter hipertansiyon olarak tanımlanabilir.

Birçok hastada yetersiz tedavinin nedeni hastanın tedaviye yeterli özeni göstermemesi veya tedavinin uygun dozlarda olmamasıdır. Yapılan izlemsel çalışmalar hipertansiyonu olan kişilerin %10-15'inde dirençli hipertansiyonun mevcut olduğunu düşündürmektedir (2). Dirençli hipertansiyon (DH) akla ilk geldiğinde mutlaka yalancı direnç durumları ekarte edilmelidir. Yalancı dirence en fazla yol açan durumlar;

1. Tansiyon ölçümünün hatalı yapılması
2. İleri yaşlı kişilerde gelişen aterosklekroza bağlı damarlarda kalsifikasyon gelişmesi
3. Mevcut tedaviye gerekli özenin gösterilmemesi
4. Sağlıklı yaşam değişikliği ve uygun diyet yapılmaması
5. Hastane veya muayene ortamında artan kan basıncı olarak sıralanabilir.

Hastane kaynaklı gelişen hipertansiyon düşünüldüğünde bunu dışlamak için ambulator kan basıncı takibi veya klinik dışında tansiyon değerlerinin ölçülüp not edilmesi gerekmektedir. DH hastalarında, ambulator sirkadiyen KB ölçümü, ilaçlara ve fiziksel aktiviteye yanıtındaki kan basıncı değişikliklerini tesadüfi/düzensiz ölçümlere göre daha iyi yansıtır (3).

Hipertansiyon ile ilgili İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü tüm hastalarda ayakta kan basıncı ölçümünün önemini vurgular ve klinik ölçümlerin 140/90 mmHg gösterdiği kişilerde teşhisi doğrulamak için ambulator kan basıncı ölçümünü tavsiye ederler (4).

Epidemioloji

NHANES çalışmasının sonuçlarına göre, antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastaların sadece %53'ünde hedef kan basıncı değerlerine ulaşılmıştır (5). Diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların ise daha da düşük bir yüzdesinin 130/80 mm Hg düzeyinin altında olduğu gözlenmiştir (6). İspanyol halkında ayaktan ambulator kan basıncı ölçümüne dayanan ve hipertansiyon tedavisi gören yaklaşık 68.000 hastayı kapsayan büyük bir çalışmada, hastaların %12'sine dirençli hipertansiyon teşhisi konulmuştur. Bu hastaların %62,5'inde tedaviye gerçek direnci doğrulandı ve kalan %37,5'inde ise tedavinin etkisizliğinin beyaz

önlük etkisine bağlı olduğu saptanmıştır (7).

ALLHAT çalışmasında, hastaların %47'sinin ilk yıl takiplerinde tedaviye dirençli hipertansiyon olduğu ve çalışma sonunda ise hastaların %27'sinin en az üç antihipertansif ilaç kullandığı gösterilmiştir (8).

Dirençli Hipertansiyon Nedenleri

Dirençli hipertansiyona yol açan predispozan nedenlere bakıldığında;

- yaşlı popülasyon
- bayan cinsiyet ve siyah ırktan olması
- diyetteki tuz miktarının fazla olması
- sol ventrikül hipertrofisinin eşlik etmesi
- temelde de kan basıncının optimal seviyeden fazla olması
- VKİ (vücut kitle indeksi) artışı
- Diyabetes Mellitus olması
- Kronik böbrek yetmezliği gelişmesi

En önemli nedenler olarak sıralanabilir.

Dirençli hipertansiyon gelişimindeki en önemli nedenlerden biri ekstrasellüler sıvı miktarında artış olmasıdır. Bu yüzden diüretik grubu ilaçlar dirençli hipertansiyona karşı önemli bir tedavi ajanı olarak kabul görmüştür. Zeminde mevcut olan kronik böbrek yetmezliği, damar genişletici tedaviye sekonder sodyum miktarında artış ya da fazla miktarda tuz alınması ekstrasellüler sıvı artışına yol açabilir. Ayrıca diabetes mellitus, artan vücut kitle indeksi (VKİ), fazla miktarda alkol alımı, kullanılan ek ilaç tedavileri ve genetik durumlar da dirençli hipertansiyon oluşumu riskini arttırabilir. Dirençli hipertansiyon hastalarında sekonder hipertansiyona yol açan patolojik durumların da olabileceği düşünülmeli ve bunların tanısı için mutlaka gerekli testler uygulanmalıdır.

Dirençli hipertansiyonlu bir hasta ele alındığında tedaviye ek olarak farklı gruptan ilaçları da mutlaka sorgulanmalıdır. Bu ilaçlardan özellikle aşağıda sıralanmış olanların kan basıncını arttırıp optimal seviyelere ulaşmayı güçleştirdiği bilinmektedir.

- nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
- semptomimetikler
- amfetamin ve metilfenidat
- oral kontraseptif ilaçlar
- steroid grubu ilaçlar

- siklosporin
- eritropoetin

Dirençli Hipertansiyonun Sekonder Nedenleri

Sekonder nedenler dirençli hipertansiyon vaklarının %5-10' undan sorumludur. Özellikle aterosklerotik renal arter darlığına sekonder gelişen hipertansiyona bağlı olarak insidansı yaşla birlikte artar. Sekonder DH'nin daha yaygın nedenleri renal patolojiler (parankimal hastalıklar, vasküler hipertansiyon), Primer aldosteronizm (PA), OSAS iken, daha nadir nedenler şunları içerir: Cushing sendromu/hastalığı, feokromositoma, tiroid bezi disfonksiyonu (hiper ve hipotiroidizm), hiperparatiroidizm, aort koarktasyonu ve intrakraniyal tümörler (1).

Hiperaldosteronizm

Aldosteronun ilaç direncini indükleyen önemli bir faktör olarak belirlenmesi, dirençli hipertansiyon patogenezi ve tedavisinin anlaşılmasında bir kilometre taşıydı. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, aldosteronun damar duvarı miyositleri aracılığıyla doğrudan vazokonstriktif etkisinin olması ve homeostazi sağlayan gerekli damar gerilimini önlemesi dirençli hipertansiyondaki önemini kesin olarak doğrulamıştır. Bu nedenle, aldosteron aktivitesinin bloke edilmesi, dirençli hipertansiyonla mücadelede potansiyel olarak etkili bir yol gibi görünmektedir.

Hipertansiyonun bir nedeni olan primer aldosteronizmin önemi, plazma renin aktivitesinin ve aldosteron düzeylerinin değerlendirilmesinden daha hassas tanı araçlarına ihtiyaç duyulduğu anlamına gelir. Aldosteron/Renin (A/R) oranının belirlenmesi, laboratuvar hipokalemi tanısı olmadan bile daha fazla primer aldosteronizm hastasının tanımlanmasını sağlar. Yanlış negatif A/R sonuçları elde edilmesine yol açan faktörlerin etkin bir şekilde ortadan kaldırılması çok önemlidir (9). Yanlış negatif A/R sonuçlarına şunlar neden olabilir:

- ACE inhibitörü ilaçlar,
- Renin sentezini artıran diüretikler

Yanlış pozitif A/R sonuçlarına ise şunlar neden olabilir:

- Artan hormon replasman tedavisi/oral kontraseptifler
- Anjiyotensinojenin hepatik sentezi ve renin sentezinin baskılanması
- Renin sentezini baskılayan beta blokerler.

Tahmini rakamlara göre, dirençli hipertansiyonlu hastalarda primer aldosteronizm prevalansı yaklaşık %20'dir. Bununla birlikte, DH hastalarının %75 kadarında düşük renin seviyeleri görülebilir, bu da Renin-Anjiotensin-Aldosteron-Sistemi'nin (RAAS) kritik rolünü ve primer aldosteronizm haricindeki nedenlerden kaynaklanan aldosteron fazlalığını gösterir.

Primer aldosteronizm (PA) prevalansına ilişkin veriler, dirençli hipertansiyonu olan geniş bir hasta grubunu içeren bir çalışmadan elde edilmiştir (2032 hastanın 1616'sında gerçek direnç saptanmıştır). Plazma aldosteron ve aldosteron/renin oranı (A/R) yüksek olan hastaların yüzde yirmi biri, PA tanısını doğrulayan biyokimyasal testlere (salin yükleme testi ve fludrokortizon testi) tabi tutulmuştur; birincil aldosteronizm vakaların %11,3'ünde teşhis edilmiştir (10). Primer aldosteronizm tanısı konan hastalar, PA'sı olmayan hipertansif hastalara kıyasla kardiyovasküler komplikasyon (serebrovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüsü veya aritmi şeklinde) açısından daha yüksek risk altındadır (11). Ayrıca, antihipertansif kombinasyon tedavisinin bir mineralokortikoid reseptör antagonisti ile desteklenmesi, PA teşhisi için biyokimyasal kriterlerden bağımsız olarak tedavinin etkinliğini önemli ölçüde artırır (10).

DH hastalarında antihipertansif rejime dördüncü veya beşinci bir ilaç olarak bir mineralokortikoid reseptör antagonistinin eklenmesinin, kan basıncının daha iyi kontrol edilmesini sağladığını göstermektedir (12).

Kombinasyon tedavisine bir aldosteron reseptör antagonisti eklenmesiyle elde edilen etkili kan basıncı regülasyonuna ilişkin diğer kanıtlarda ise; dördüncü bir antihipertansif ilaç olarak 25 ila 50 mg/d dozunda spironolakton ilavesinin Sistolik Kan Basıncını (SKB) 21,9 mmHg ve Diastolik Kan Basıncını (DKB) ise 9,5 mmHg azalttığı gösterilmiştir (13). Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda sistolik kan basıncını düşürmede spironolaktonun etkinliğine ilişkin diğer önemli kanıtlar, yapılan ilk randomize çok merkezli olan ASPIRANT çalışmasında sağlanmıştır. 25 mg spironolakton eklenmesi ile kan basıncında önemli ölçüde azalma gözlenmiştir.

Uyku Bozuklukları

Uyku bozukluğu yaşayan hastalarda da kan basıncı regülasyonunun iyi olmadığı gösterilmiştir. Literatürde geçen obstrüktif uyku apne hastalığı (klinik olarak apne/hipopne indeksi AHI olarak ifade edilir) olarak bilinen hastaların yaklaşık olarak %50-60'ında hipertansiyon mevcuttur. Obstrüktif uyku apneli (OSAS) hastalarda hipertansiyonun patogenezi çok faktörlü görünmektedir. Muhtemel nedenler, daha yüksek kalp debisi ve vasküler direnç olması, doku hipoksisine sekonder olarak sıvı tutulması, sonuç olarak artan aldosteron düzeyi sonucun-

da sempatik sinir sistemindeki gerilimin artması ile kan basıncının yükselmesi-
dir (14). OSAS, PA hastalarının %84'ünde ve normal aldosteron düzeyleri olan
bireylerin %74'ünde bulunmuştur (15). Yapılan bir araştırmada obstrüktif uyku
apnesi dirençli hipertansiyonun en yaygın sebebi olarak saptanmıştır (%64). PA
nedenlerin %5,6'sını; diğer nedenler ise %2,4 renal arter darlığı, %1.6 renal pa-
rankim hastalıkları, %1,6 oral kontraseptifler ve %0,8 tiroid disfonksiyonu olarak
sıralanmıştır (16). OSAS ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişki incelendiğin-
de, spesifik OSAS tedavisinin, yani bir CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı)
cihazının kullanımının kan basıncını düşürdüğü çalışmalarla da doğrulanmıştır
(17).

Dirençli Hipertansiyon Gelişiminde Böbrekler ve Sempatik Sinir Siste- minin Rolü

Sempatik sinir sisteminin rolü, dirençli hipertansiyon gelişiminde anahtar pa-
tomekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir (18). Dirençli hipertansiyonu
olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu, abdominal obezite ve yükselmiş
aldosteron düzeyleri arasındaki ilişki ve birliktelik için daha fazla araştırma ya-
pılması gerekmektedir, ancak bu durumların ortak ana faktörünün sempatik sinir
sisteminin artan aktivitesi olduğu görülmektedir (19).

Dirençli hipertansiyon gelişiminin yol açan bir diğer önemli patomekaniz-
ma, böbreklerin adrenerjik aşırı uyarılmasıdır. Fizyolojik koşullar altında renal
sodyum atılımından sorumlu olan bozulmuş basınç natriürezisi gibi DH gelişimini
destekleyen böbrek kaynaklı birçok mekanizma vardır (19).

Renal Arter Stenoza

Renal arterde lümenin yaklaşık yarısından daha fazla miktarda daralma olma-
sına renal arter darlığı (RAD) denmektedir (20). Renal arter darlığı tanısı araştı-
rılırken aynı zamanda yol açtığı komplikasyonlar (hipertansiyon ve böbrek yet-
mezliği) da gözlemlenmelidir (21). Renal arter darlığının büyük bir çoğunluğu
ateroskleroza bağlı iken, çok az bir kısmı ise fibromusküler displazi kaynaklıdır.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği kaynaklı dirençli hipertansiyon gelişebileceği gibi
dirençli hipertansiyon neticesinde de böbrek disfonksiyonu gelişebilmektedir.
Renal disfonksiyon sonrası sıvı ve sodyum tutulumunda artış olması ile ekstra-
sellüler sıvı miktarında da artış olur. Bu nedenle de dirençli hipertansiyon geliş-
me ihtimali de artmaktadır. Dirençli hipertansiyon hastalarında kronik böbrek
yetmezliği gelişmesi prognozun kötüye gideceğini düşündürür.

Dirençli Kan Basıncı Yüksekliğinin Tedavisi

DH tedavisi zordur. Sıklıkla sekonder nedenleri belirlemek için pahalı tanı prosedürlerinin uygulanmasını ve mümkün olduğunca çoklu ilacın etkin kullanımını gerektirir. Tedavi temel olarak üç hedefe yönelik olmalıdır:

- Nedenlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması
- DH' nin sekonder nedenlerinin teşhisi ve uygun tedavisi
- Etkili tedavi seçimi

Yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik olmayan tedavinin bir bileşenidir ve DH yönetiminin son derece önemli bir kısmını oluşturur. Hastalara her zaman kilo vererek, fiziksel aktiviteyi yoğunlaştırarak ve düşük yağlı bir diyet uygulayarak yaşam tarzlarını değiştirmeleri önerilmelidir. Tuz alımını azaltmak, bir başka önemli tavsiyedir (22).

Bir ilaç rejimi seçilirken, sodyum metabolizması/volüm durumu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sisteminin artan gerilimi gibi arteriyel hipertansiyon gelişimini düzenleyen temel mekanizmalar dikkate alınarak mümkünse kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir (23). Çoğu klinik çalışma, özellikle diüretik tedavisine vurgu yapılan ikili tedaviyi içeriyordu. Bir diüretik (birinci basamak tedavi için tiyazid diüretik ya da kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan hastalarda bir loop diüretik) ve RAAS' ı etkileyen ilaçların kombinasyonuna dayalı bir tedavi uygun görünmektedir. ACCOMPLISH çalışması, ACE-I ve bir kalsiyum kanalı blokleri (KKB) kombinasyonunu değerlendirdi. Diüretik artı KKB tedavisine kıyasla daha az kardiyovasküler olay bildirilmiştir (24). Bu nedenle ARB veya ACE-I' in bir diüretik veya KKB ile kombinasyonu etkinlik açısından daha olumlu görünmektedir. Polonya Hipertansiyon Derneği tarafından kabul edilen, 2008' den itibaren Amerikan Kalp Derneği yönergelerinde de önerildiği gibi ACE-I veya ARB içeren bir kalsiyum kanal blokleri ve bir tiyazid diüretiğin olduğu üç ilaçlı tedavinin etkili ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (1). β -bloker kullanımı ise koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda önerilmektedir (1). KB hedeflerine ulaşılmazsa, çoklu tedavinin mineralokortikoid reseptör antagonist grubundan bir ilaçla desteklenmesi önerilir. Ancak, artan hiperkalemi riski akılda tutularak serum potasyum seviyesinin yakından izlenmesi esastır (1). Yüksek antihipertansif etkinliklerine rağmen, merkezi etkili alfa-agonist ilaçlar (klonidin) gibi daha eski ilaç sınıfları ve direkt vazodilatörler (hidralazin, minoksidil), ciddi yan etkileri nedeniyle ilk planda artık düşünülmemektedirler (1).

NICE kılavuzu (25) aşağıdaki antihipertansif tedavi algoritmasını önermektedir:

- 55 yaşına kadar olan hastalar için birinci basamak tedavide ACE-I veya ARB içeren rejimleri ve yaşlı hastalarda ise KKB (veya zayıf tolerans durumunda tiyazid benzeri bir diüretik) tercih edilmesi.
- KB kontrolü sağlanamazsa, KKB ve ACE-I veya ARB'den oluşan kombinasyon tedavisi önerilir; üçüncü aşamada ise bu rejime tiyazid benzeri bir diüretik eklenir. Hedef KB değerlerine hala ulaşılamıyorsa DH tanısı konur; ve normokalemik hastalarda, çoklu tedavi dördüncü bir ilaç olan spironolakton ile desteklenir. Serum potasyum düzeyi > 4,5 mmol/L ise diüretik dozu artırılır. Bu tedavideki beşinci ilaç bir α veya β -blokerdir (25).

Dirençli Hipertansiyonda Cerrahi Tedavi

Renal Denervasyon

Bazı hastalarda maksimum dozda antihipertansif ilaç kullanımı ve hipertansiyonun sekonder etiyolojisinin dışlanmasına rağmen hedef KB değerlerine ulaşılamadığından, renal denervasyon yöntemi ile kan basıncını iyileştirmeye yönelik araştırmalar 1960' lı yıllarda başlanmıştır.

Denervasyon tedavisinin, renal sempatik sistemi zayıflattığı, idrar çıkışı ve sodyum atılımını artırdığı ve renin salgılanma miktarını zayıflattığı belirtilmiştir. Araştırmacılar ilk etapta seçici olmayan bir sempatektomi üzerinde çalışmaya başladılar. Birincil hastalığı hafifletmesine rağmen, ortostatik taşikardi, bağırsak bozuklukları ve cinsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere çok sayıda yan etkisinin olduğu görülmüştür. Bu nedenle yenilikçi denervasyon yöntemleri, böbrek afferent ve efferent liflerinin seçici perkütan ablasyonunu içermektedir.

Yapılan bir çalışmada, seçici ablasyon ile kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Antihipertansif etkinin kalıcı olduğu ve önceden denervasyona uğramış liflerin rejenerasyon göstermediği gözlenmiştir (26). Dirençli hipertansiyonu olan büyük bir hasta grubunu içeren Symplicity-HTN-2 çalışmasında hastalar rastgele olarak mevcut antihipertansif rejime devam eden bir kontrol grubuna ve ablasyon uygulanan tedavi grubuna ayrılmış olup işlemten altı ay sonra, çalışma grubunda ölçülen kan basıncında önemli bir düşüş rapor edilmiştir (27).

Doğrulanmış DH'si olan ve eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda da renal denervasyon gerçekleştirilmiş olup SKB ve DKB'de belirgin azalma görülmüştür (28). Bununla birlikte SIMPLICITY HTN 3 çalışması ise, renal denervasyonun morbidite-mortalite üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu ve üç ilaca dirençli hipertansiyonun tedavisi için umut verici bir yöntem olamayacağını göstermiştir (29).

Karotis Sinüs Baroreseptörlerinin Elektriksel Stimülasyonu

Dirençli hipertansiyon tanısı alan hasta sayısının artması ve teknolojik ilerlemeler göz önüne alındığında, karotis sinüsün barorefleks stimülasyonu ile ilgili 1960'larda başlayan çalışmalar yeniden incelenmektedir. Karotis sinüs bölgesine implante edilen cihazlar, baroreseptör afferent liflerden beyindeki kardiyovasküler kontrol merkezine gelen uyarıyı güçlendirir, böylece kan basıncının düşmesini destekler. Ek olarak, sabit baroreseptör aktivitesi, salgılanan norepinefrin miktarını azaltır ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltır (30).

Yeni hipertansiyon tedavisi yöntemleri, standart antihipertansif tedaviye yanıt vermeyen ve artan serebrovasküler hastalık, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalıkları riski taşıyan DH grubuna giren hastalar için etkili çözümler sağlayabilir. Bu hastalarda kronik, kötü kontrol edilen hipertansiyon sonucunda sol ventrikül hipertrofisi, kronik böbrek hastalığı ve retinopati gibi organ hasarı gelişebilir.

Sonuç olarak bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler komplikasyon riski olduğundan, dirençli hipertansiyon gelişimine yol açan ana nedenler belirlenerek, doğru bir antihipertansif tedavi seçimi yapmak gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research: Hypertension 2008, 51, 1403–1419.
2. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007, 9, Suppl. 1, 2–6.
3. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion J: Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004, 291, 1342–1349.
4. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, Mc Cormack T, Williams B: Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011, 25, 343:d4891.
5. Hajjar I, Kotchen TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003, 290, 199–206.
6. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM: Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005, 36, 1119–1124.
7. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR: Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011, 25, 137–140.
8. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM: Success and Predictors of Blood Pressure Control in Diverse North American Settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hyperten* 2002, 4, 393–404.
9. Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Musone SL, Camargo AL, Drake JA, Levy D, Hirschhorn JN, Vasan RS: Clinical and Genetic Correlates of Aldosterone-toRenin Ratio and Relations to Blood Pressure in a Community Sample. *Hypertension* 2007, 49, 846–856.
10. Douma S, Petidis K, Doumas M: Prevalence of primary hyperaldostero-

- nism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008, 371, 1921–1926.
11. Acelajado MC, Calhoun DA: Aldosteronism and resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011, 20, 837817.
 12. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman, Salles G: Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010, 55, 147–152.
 13. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL: Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high risk. *J Hypertens* 2011, 29, 2004–2013.
 14. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V: Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment. *Int J Hypertens* 2011, 236–239.
 15. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI: Severity of obstructive sleep apnoea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *JCSM* 2010, 6, 4, 363–368.
 16. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger M, Bradley TD, Lorenzi-Filho G: Obstructive sleep apnoea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011, 58, 811–817.
 17. Lozano L, Tovar JL, Sampol G: Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomised, controlled trial. *J Hypertens* 2010, 28, 2161–2168.
 18. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D: Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011, 642416.
 19. Khawaja Z, Wilcox CS: Role of the kidneys in resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011, 14, 143471.
 20. Bokhari SW, Faxon DP. Current advances in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:204-15.
 21. White CJ. Screening renal artery angiography at the time of cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:295-6.
 22. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G: Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamine, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 9, 11, CD004022.

23. Mann JS: Drug therapy for resistant hypertension: a simplified, mechanistic approach. *J Clin Hyperten* 2011, 13, 120–130.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL: ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008, 359, 2417–2428.
25. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, Mc Cormack T, Williams B: Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011, 25, 343:d4891.
26. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009, 373, 1275–1281.
27. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M: Renal sympathetic denervation in patient with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial. A randomised controlled trial). *Lancet* 2010, 376, 1903–1909.
28. Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak E: Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnoea course, and glycaemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnoea. *Hypertension* 2011, 58, 559–565.
29. Pathak A, Ewen S, Fajadet J: From SYMPPLICITY HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: Where do we stand and where should we go? *Euro Intervention* 2014, 10, 21–23.
30. Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F: Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular* 2007, 15, 63–69.

Bölüm 17

Spontan İntraserebral Hematomlarda Güncel Tedavi Yönetimi

Serhat YILDIZHAN¹
İhsan CANBEK²

1 Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD
serhatyildizhan07@gmail.com ORCID:0000-0001-9394-5828

2Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD
e-mail:drihsancanbek@gmail.com, ORCID:0000-0001-7740-196X

Giriş

Spontan intraserebral hematoma (SİSH) herhangi bir travma olmaksızın beyin dokusu içine kanama oluşması olarak tanımlanır. Ülkemizde SİSH sıklığı tam bilinmemekle birlikte yıllık insidans ABD’de 20/100.000 (1). Akut inmelere %8-18’ini intraserebral kanamalar oluşturur (2-4). Risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, daha önceden geçirilmiş iskemik inme ve antikoagülan kullanımı ilk sıralarda gelir (5).

SİSH acil müdahale gerektiren tıbbi bir durumdur. Hastalarda birkaç saat içerisinde klinik kötüleşme meydana gelir. Acil servise başvuru anında hastaların %20 kadarında nörolojik gerileme mevcuttur (6). Kanama sonrası süreçte hastaların yalnızca beşte biri desteksiz olarak yaşamlarını sürdürmekte (7) ve yine hastaların yarısından fazlası birinci yıl içerisinde kaybedilmektedir (8). Morbidite ve mortalitesi bu oranda yüksek olan SİSH tedavisinin multidisipliner bir çaba ile yapılması bir zorunluluktur.

Risk faktörleri

SİSH için belirgin risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, kötü beslenme ve genetik bozukluklardır. Son yıllarda hipertansiyon tedavisindeki gelişmeler ve buna bağlı SİSH görülme sıklığı azalmasına rağmen (9), ileri yaş hasta gruplarında antiagregan kullanım sıklığının artması ve de serebral amiloid anjiyopatiye (SAA) bağlı olarak kanamalarındaki artış sebebiyle insidans değişmemiştir (9-10). Hipertansiyon öyküsü bulunmayan lobar kanama lokalizasyonlu yaşlı hastalarda serebral amiloid anjiyopati hematomdan sorumlu tutulmaktadır. Yıllık kanama riski bu hastalarda %9-26 olarak bildirilmiştir (11).

Klinik özellikler

SİSH’ un klinik özellikleri kanamanın lokalizasyonu ve kanama sonrası gelişen komplikasyonlara göre değişkenlik gösterir. Hastalar baş ağrısı ve kusma gibi semptomlarla başvurabilecekleri gibi, bilinci kapalı bir şekilde de acil servise getirilebilirler. SİSH’da klinik ani olarak kötüleşebilir; baş ağrısı, bulantı, kusma daha sıktır (12). Masif kanama sonrası BOS akışının tıkanması nedeniyle hidrosefali meydana gelebilir. Bu durum serebellar kanamalarda ve beyin sapı lokalizasyonunda daha sık karşımıza çıkar (13). Hematom çevresinde gelişen vazojenik ödem nedeniyle kafa içi basınç artar ve herniasyon riski belirginleşir.

Radyolojik değerlendirme

Şüpheli klinik bulguları olan hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ilk istenecek tetkiktir. Son yıllarda beyin manyetik rezonans görüntülemesinin

(MRG) hem akut SİSH tanısının konulmasında hemde diğer bütün inme tipleri ve de kronik kanamaların ayırıcı tanısında etkinliğinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (14). Günümüzde halen BBT iskemi ile kanamayı ayırt etmek için ilk tetkik olarak kullanılsada; MRG’de “gradient recalled echo” (GRE) ve “susceptibility weighted imaging” (SWI) sekanslarının incelenmesi ile ayırıcı tanıda ilerleme kaydedilmiştir (15). Derin yerleşimli kanama ile başvuran hastada genelde neden yüksek hipertansiyondur. Kortekse daha yakın olan kanamalarda ise altta yatan başka bir patolojiyi araştırmak gereklidir. Yaşlılarda lobar SİSH’ nin en sık nedeni olarak SAA bulunmuştur (16). SİSH da belli bir süre sonra hematoma komşuluğunda difüzyon kısıtlanması gösteren iskemik lezyonlar (DKİL) oluşur. DSA sonrası gelişebilen distal emboliler ve kardiyomemboliler sonrasında da bu DKİL gelişebilir (17).

Acil bakım

SİSH düşünülen hasta acil servise ilk giriş yaptığı andan yoğun bakıma yatırıldığı ana kadar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Solunum yollarının açık tutulması ilk ana hedeftir. Bulguların başladığı zaman dilimi, hastaneye ulaşma anında ki Glasgow koma skalasının belirlenmesi yapılacak tedavide belirleyici unsurlardır. Hastanın kronik bir hastalığının olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı (özellikle antitrombotikler) mutlaka sorgulanmalıdır.

Acil serviste hasta stabilize edildikten sonra BBT planlanır ve kanamanın görüldüğü hastalarda SİSH tanısı konulur. Acil olarak standart tam kan ve biokimya panelleri ile koagülasyon parametreleri çalışılır.

Hastaneye başvuru anında Glaskow Koma Skorunun (GKS) düşük olması (<8) hastanın yaşının 59 yaş ve üzeri olması, kanamanın infratentoryal yerleşim göstermesi, BBT’de ölçülen kanama hacminin yüksek olması ve intraventriküler kanama varlığı kötü prognoz göstergeleridir (18).

Yatış sonrası ilk 24 saatte kanama hacmi artma eğilimindedir. Warfarin kullanımı kanama hacminde artışın en önemli belirleyicisidir (19).

Warfarin altında ortaya çıkan SİSH’larda hastalara, 10 mg Vitamin K hızlı bir şekilde uygulanmalıdır (20). Vitamin K’nın etkisi geç dönemde başlayacağı için (6-8 saat) hastaya aynı zamanda taze donmuş plazma (TDP) infüzyonu da başlanır. Taze donmuş plazma 10-15 ml/kg dozunda intravenöz yoldan verilir. TDP mutlaka Vitamin K ile birlikte kullanılmalıdır, böylece INR’ nin tekrar artmasının önüne geçilebilir.

Tedavi

SİSH da sekonder iskemik hasar uzun dönem morbidite ve mortaliteyi etkileyen ana etkidir. Bunu engellemek için ilk önce hastanın oksijenizasyonun sağlanması ve Pa CO₂ düzeyinin 30-35 mmHg arasında tutulması amaçlanır. Venöz dönüşü kolaylaştırmak için baş 30° yükseltilir.

Kanama etrafında meydana gelen ödem etkisi ve ventriküler drenajda meydana gelen bozulma sonucunda KİBAS ortaya çıkar. Bu durumda ilk yapılması gereken ağrı kesicilerin kullanılması ve venöz dönüşü sağlamak için başın yükseltilmesidir. Daha sonra hiperventilasyon (21), hiperozmolar tedavi (mannitol veya hipertonik salin) (22) ve daha ağır vakalarda vücut ısısını 32-34 C°' a düşüren hipotermik tedavi aşamaları uygulanabilir. Yine yoğun bakım koşullarında propofol ile sedasyon KİBAS için etkin tedavi yöntemlerindendir. Steroidler, mannitol, gliserol, hiperventilasyon gibi tedavilerin kanama etrafındaki ödemin azaltılmasında etkisinin olmadığını savunan görüşler de vardır (23). Kanama çevresinde meydana gelen ödemin medikal tedavisinde Na düzeyini 140-150 mEq/L tutacak şekilde %3' lük salin infüzyonunun etkili olduğu bildirilmiştir (24). İntraviz yöntemlerle kafa içi basıncın ölçülmesinin tedavi planlamasında yararı tartışmalıdır (22).

Hipertansiyon tedavisi

SİSH en sık rastlanan sebebi hipertansiyondur. Optimal kan basıncının olması gereken değer konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Kan basıncında meydana gelecek azalma ile oluşması muhtemel ikincil kanamaların azaltılabileceği, beyin ödeminin geriletebileceği ve diğer organlarda gelişebilecek hasarların azaltılabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda kan basıncının düşürülmesi ile serebral kan akımındaki azalma iskemik hasarı da arttırabilir. Klinik çalışmalarda kan basıncının artması ile hematoma büyümesi arasında bağlantı olduğu (25) yine ilk 24 saatte kan basıncının çok hızlı düşürülmesinin mortaliteyi arttırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (26).

Kan basıncının yüksekliğine göre tedavi algoritması belirlenir. Sistolik kan basıncı 200 mmHg veya ortalama kan basıncının 150 mmHg nın üzerinde olduğu olgularda daha agresif davranılırken, sistolik kan basıncının 180 mmHg veya ortalama kan basıncının 130 mmHg nın üzerinde olduğu olgularda ise daha konservatif tedaviler önerilmektedir (22).

Bir alfa ve beta bloker kombinasyonu olan Labetalol, KİBAS'ta güvenle kullanılabilen bir seçenek oluşturmaktadır. Yine hidralazin akut dönemde, anjiyotensin konversiyon inhibitörleri ise subakut dönemde ve nikardipin de yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar için kullanılan güvenli ilaçlardandır. Nitratlar ve nitroprusid türevleri ilaçlar da özellikle kitle lezyonu olan hastalar-

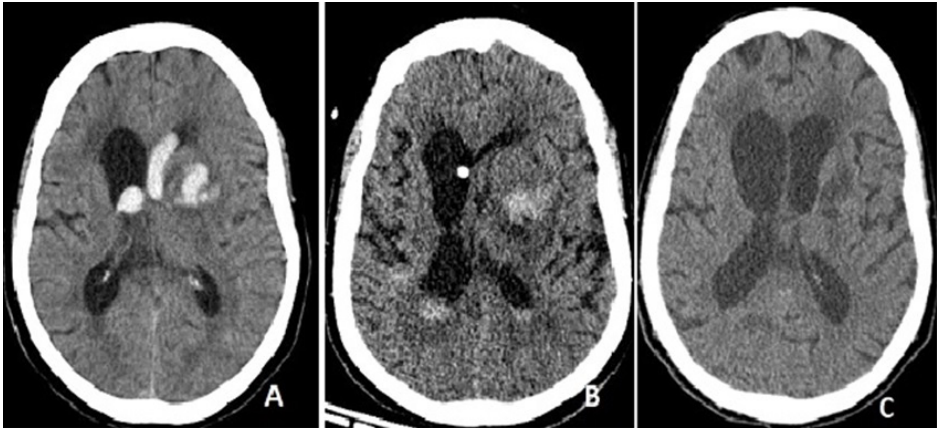
da KİBAS'ı arttırabilen bir ilaç grubudur (27). SİSH hastalarında mümkün olduğunca kullanılmamaları önerilir.

Antiepileptik tedavi

SİSH gelişen hastalarda antiepileptik tedavi başlanması konusunda tam bir fikir birliği gelişmemiştir. Supratentoryel yerleşimli kanamalarda epileptik nöbet gelişme riski ilk bir ay içerisinde %10 civarındadır (28). Erken dönem nöbet gelişmesi kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (29). Eğer hasta epileptik nöbet geçirirse, antikonvülzan tedavi başlanmalıdır.

Cerrahi tedavi

İntraserebral hematomlarda ventrikül içerisinde kan bulunması, BOS içerisinde kan yıkım ürünlerinin dolaşması menenjit ve hidrosefali riskine yol açar. İntraventriküler kanama hacmi arttıkça prognoz kötüleşir (1). Bu hastalarda ilk yapılması gereken işlem eksternal ventriküler drenaj takılmasıdır (Resim 1).



Resim 1. A. Kontrastsız kranial BT de sol talamik akut hematoma, eşlik eden ventrikül içi hematoma.

B. Kontrastsız kranial BT de sağ lateral ventrikül içerisinde drenaj katateri ve sol talamik hematoma rezorbsiyonu.

C. Kontrastsız kranial BT de hematoma tamamen rezorbe olması ve ventrikül içerisindeki drenaj kataterinin çıkarılması.

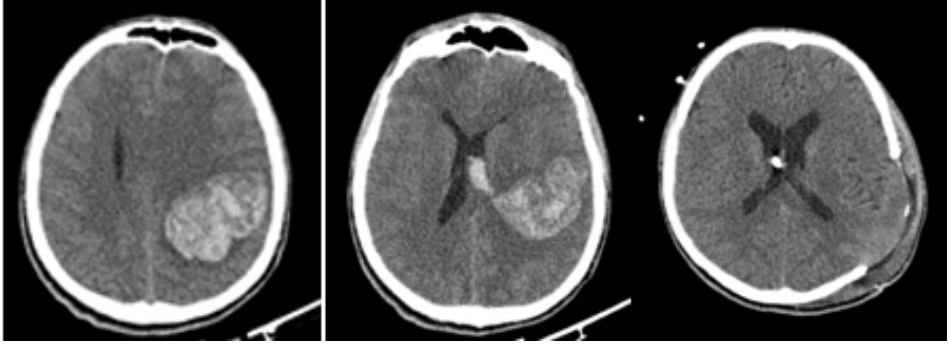
Cerrahi girişimden en fazla fayda görecektir hasta grubu 50-69 yaş arası, kanamanın ilk 8 saatinde cerrahi yapılan, hematoma hacminin 20-50 mL arasında olduğu, geliş GKS 9-12 arası olan hastalar olduğu kabul edilmektedir.

GCS $\leq$ 8 ve hematoma hacmi $\geq$ 50 mL olan hastaların cerrahi sonrası mortalitesi yüksektir (30).

Beyin sapı kompresyonuna yol açan serebellar hematomlarda kraniyektomi ile hematoma boşaltılması hayat kurtarıcı bir girişimdir (31).

30 mL altı supratentoryal hematomlarda cerrahi tedavi önerilmemektedir.

Primer SİSH olgularında GKS gerileyen, 30 mL üstü hematoma alanı olan supratentoryal yerleşimli lobar hematomlarda standart kraniyotomi önerilmektedir (32,33), (Resim 2).



Resim 2: Sol parankimal yerleşimli intraserebral hematomun ameliyat öncesi ve sonrası kontrastsız beyin BT görüntüsü

Dekompresif kraniyektomi ile beraber hematoma boşaltılan hastalar ile tek başına dekompresif kraniyektomi yapılan hastalarda benzer ölüm oranları görülmüştür (34).

Sonuç

Günümüzde intraserebral kanama tedavisinde etkin yöntemi bulmak konusunda hala tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Seçilmiş vakalarda cerrahi uygulanması en kabul gören görüştür. Günümüzde SİSH tanısı konan hastaların nöroloji ve nöroşirürji uzmanı olan bir merkezde yoğun bakım koşullarında yakın takibinin yapılması, meydana gelebilecek nörolojik ve medikal sorunların erken dönemde tanınması ve agresif tedavilerinin hızlıca yapılması, mortalite ve morbidite sorunlarını en aza indirecektir.

Kaynaklar

1. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018; Cilt 392(10154):1257-1268.
2. Bornstein NM, Aranowich BD, Karepov VG, et al. The Tel Aviv Stroke Registry: 3600 Consecutive Patients. *Stroke*, 1996; 27(10): 1770-1773.
3. Gurol ME, Krespi Y, Tugcu B, et al. Istanbul Stroke registry: analysis of 1260 consecutive patients. *Eur J Neurology*, 2001; 8(Suppl 2): 13-14.
4. Massaro AR, Sacco RL, Mohr JP, et al. Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank. *Neurology*, 1991; 41(12): 1881-1885.
5. Smith EE, Koroshetz WJ. Epidemiology of Stroke, in *Current Clinical Neurology*. In: Furie KL, Kelly PJ, Editors. *Handbook of stroke prevention in clinical practice*. Humana Press: Totowa, N.J. 2004; 1-1y.
6. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015, Cilt 46(7):2032-60.
7. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999; 30(4): 905-915.
8. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006; 66(8): 1182- 1186.
9. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a p
10. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007; 68(2): 116-121.
11. Xu XH, Gao T, Zhang WJ, Tong L, Gao F. Remote Diffusion-weighted imaging Lesions in Intracerebral Hemorrhage: Characteristics, Mechanisms, Outcomes and Therapeutic Implications. *Front Neurol*. 2017, Cilt 8:678
12. Adams HP. Clinical manifestations of ischemic stroke. In: Adams HP Editor. *Principles of cerebrovascular disease*. McGraw-Hill Medical: New York, 2007: 91-116.
13. Adam HP. Clinical manifestations of hemorrhagic stroke. In: Adams HP,

- Editor. Principles of cerebrovascular disease. McGraw-Hill Medical: New York. 2007; 117-130.
14. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 2007; 369(9558): 293-298.
 15. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology*, 2009; 8(2): 165-174.
 16. Knudsen KA, Rojand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*, 2001; 56(4): 537-539.
 17. Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction. *Stroke*. 2015, Cilt 46:1541-7.
 18. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2001; 32(4): 891-897.
 19. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2004; 63(6): 1059-1064.
 20. Ansell J, Hirsch J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126 (3 Suppl): 204S-233S.
 21. Robertson C. Every breath you take: hyperventilation and intracranial pressure. *Cleve Clin J Med*, 2004; 71 Suppl 1: S14-15.
 22. Broderick J, Connolly S, Fledmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 2007; 38(6): 2001-2023.
 23. Schreuder FH, Sato S, Klijn CJ, Anderson CS. Medical management of intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017, Cilt 88:76-84.
 24. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2017, Cilt 2 (1):21-29.
 25. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of

- hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998; 29(6): 1160-1116.
26. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, et al. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med*, 1999; 27(3): 480-485.
 27. Cottrell JE, Patel K, Turndorf H, et al. Intracranial pressure changes induced by sodium nitroprusside in patients with intracranial mass lesions. *J Neurosurg*, 1978; 48(3): 329-331.
 28. Passero S, Rocchi R, Rossi S, et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*, 2002; 43(10): 1175-1180.
 29. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*, 2003; 60(9): 1441-1446.
 30. Rehman WA, Anwar MS. Surgical outcome of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Pak J Med Sci* 2017;33:804-807).
 31. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage: surgical or conservative management?. *Neurosurgery*. 1994, Cilt 34:246-250.
 32. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality and functional outcome of intracerebral. *Lancet*. 2010, Cilt 9:167-176.
 33. Charidimou C, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: a prospective study. *Neurology*. 2017, Cilt 89:2128-35.
 34. Lo YT, See AAQ, King NKK. Decompressive craniectomy in spontaneous intracerebral hemorrhage: a case-control study. *World Neurosurg* 2017;103:815-820.)

Bölüm 18

Ebelik ve Sanal Öğrenme

Tuğba YILMAZ¹

Esin ÇEBER TURFAN²

2 Prof., Dr., Ege Üniversitesi, Ebelik Anabilim Dalı

1. Giriş

Dijital çağın başlamasıyla birlikte eğitimde, geleneksel didaktik yöntemler geride bırakılmış ve 2000'lerin ortalarından bu yana giderek daha popüler hâle gelen harmanlanmış (blended) öğretim yöntemlerine geçilmiştir. İnternetin kullanımının yaygınlaşması çevrimiçi öğrenme, e-öğrenme veya web tabanlı öğrenme gibi yeni terminolojiler ortaya çıkarmıştır. Çevrimiçi öğrenme, içerik, eğitmenler ve diğer öğrencilerle etkileşim kurmak ve öğrenme materyallerine erişmek için internetin kullanılması olarak tanımlanmaktadır (Güzer & Caner, 2014; Kliger & Pfeiffer, 2011). Covid-19 pandemisinin görülmesiyle, Türkiye'de olduğu gibi, ülkeler uzaktan eğitime zorunlu bir geçiş yapmışlardır. Özellikle Udemy, Coursera, Udacity ve Edex gibi öğrenme platformları, üniversitelerle anlaşma yaparak çeşitli kursların yaygınlaşmasına büyük katkı sağlamıştır (Yamamoto & Altun, 2020). Bu tür öğrenme sağlık alanında da yaygınlaşmaktadır.

2. Ebelik Eğitiminde Teknolojinin Kullanımı

Son yıllarda, ebelik eğitimi akademik ve klinik eğitim olmak üzere, öğrenci merkezli öğrenme, öğretme ve değerlendirmeye doğru bir hareketle çok sayıda değişiklik geçirmiştir. Kişisel bilgisayarlar, internet ve mobil cihazlar gibi teknolojilerin kullanımının artması, yüksek ve sürekli eğitimin yönünün şekillendirilmesine yardımcı olmuştur (O'Connor, Daly, MacArthur, Borglin, & Booth, 2020). Bu teknolojik gelişmeler, eğitimcilerin hemen hemen her zaman ve her yerden erişebildiği etkileşimli ve öğretici içerik sunmalarını sağlamıştır (O'Connor, ve diğerleri, 2019). Dolayısıyla, bu elektronik araçlar öğrencilerin ve eğitimcilerin mesleki gelişim süreçleri boyunca uzaktan eğitimi desteklemekte ve eğitim kaynakları oluşturabilen ve paylaşabilen öğrenme toplulukları için uygun platform sağlamaktadır (Sinclair, Kable, Levett-Jones, & DebbieBooth, 2016).

Ebelik eğitiminde birçok farklı teknoloji kullanılmaktadır. Blackboard, Moodle, Sakai, Canvas, Second Life ve Desire2Learn (Brightspace) gibi sanal öğrenme ortamları, müfredat haritalama, elektronik iletişim (tartışma forumları, sohbet, e-posta), çevrimiçi destek, öğrenci analitiği ve web bağlantıları çok sayıda işleve sahip oldukları için eğitim sağlayıcılar arasında popülerdir (Hart, Bird, & Farmer, 2019). Bu ortamlardan en popülerleri olan Second Life, kullanıcıların istedikleri şekilde tasarlayabildikleri ve eğitimle ilgili çalışmaların yürütüldüğü üç boyutlu bir ortamdır (Guadagno, Muscanell, Okdie, Burk, & Ward, 2011; Erbaş & Demirer, 2015). Ayrıca ebelik eğitimcileri, dijital asistanlar, tablet bilgisayarlar, akıllı telefonlar, mobil uygulamalar ve sosyal medya gibi öğrencilerin öğrenmesini destekleyebilecek diğer teknolojileri de kullanmaktadırlar (O'Connor & Andrews, 2018; O'Connor & Andrews, Mobile technology and its use in clinical nursing

education: a literature review, 2015; Duke, ve diğerleri, 2017). Bu araçlar, çeşitli eğitim ortamlarında giderek daha popüler hâle gelmektedir.

Ebelik eğitiminde, harmanlanmış öğrenme ortamlarına dahil edilen en yaygın kullanılan öğretim yöntemlerinden biri uygulamalı simülasyondur. Simülasyon, dünyadaki objeleri taklit etmeyi amaçlayan bir eğitim tekniğidir (Bogossian, ve diğerleri, 2012; Weller, Nestel, Marshall, Brooks, & Conn, 2012). Simülasyon, sağlık eğitiminde son 40 yıldır çeşitli şekillerde var olmasına rağmen (Nehring & Lashley, 2009), 2000’li yılların başından itibaren ebelik ve hemşirelik becerilerinin geliştirilmesi için önemli bir eğitim stratejisi haline gelmiştir (Bogossian, ve diğerleri, 2012; Cooper, ve diğerleri, Simulation based learning in midwifery education: a systematic review, 2012).

2012’de yayınlanan bir sistematik incelemeye göre, ebelik becerileri için simüle edilmiş öğrenme yöntemlerinin faydalı olduğuna ve daha geleneksel öğretim yaklaşımlarına göre önemli eğitimsel ve klinik avantajlara sahip olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur (Cooper, ve diğerleri, 2012). Simüle edilmiş öğrenme, ebelik öğrencilerinin klinik uygulamalarında güvende olmalarını sağlamaya, klinik ortamda kadınlar ve bebekler için güvenlik sonuçlarının iyileştirilmesine, özgüvenin artmasına, karar verme yeteneklerinin yanı sıra iletişim becerilerinin artmasına yönelik faydaları içermektedir (Bogossian, ve diğerleri, 2012; Cooper, ve diğerleri, Simulation based learning in midwifery education: a systematic review, 2012; Weller, Nestel, Marshall, Brooks, & Conn, 2012). Bir sonraki bölümde, günümüzde çok sıkça bahsedilen sanal gerçeklik (virtual reality) teriminin ve diğer anahtar terimlerin açıklamasına yer verilmiştir.

3. Sanal Gerçeklik

İnsanlık tarihinde, fikirleri iletmek ve deneyimlemek için kullanılan medyanın ilerlemesindeki en son adım sanal gerçekliğin kullanılmasıdır (Sherman & Craig, 2003, s. 5). Literatürde sanal ortam olarak da görülen “sanal gerçeklik” (virtual reality), simülasyonun bir çeşididir. Bireye gerçek bir ortamdaymış gibi hissettiren, bilgisayar tabanlı, etkileşimli ve üç boyutlu bir teknolojidir (Jenson & Forsyth, 2012; Edeer & Sarıkaya, 2015; Kayabaşı, 2005). Bu teknolojiler tam sanal gerçeklik (true virtual reality), karma gerçeklik (mixed reality) ve artırılmış gerçeklik (augmented reality) şeklinde sınıflandırılabilir. Tam sanal gerçeklik aracı, kullanıcıya sürükleyici bir deneyim yaratmak için tamamen yapay bir dünya sunar. Karma gerçeklik aracı, kullanıcının deneyim yaşaması için yapay dünyayı gerçek dünyayla (fiziksel bir alan gibi) bütünleştirir. Artırılmış gerçeklik aracı ise, bilgi eklemek için yapay bir dünyanın bazı unsurlarını gerçek dünyaya dahil eder (Ludlow, 2015). Sanal gerçeklik (VR), literatürde sıklıkla bu temel unsurlardan yok-

sun teknolojileri tanımlayan çok yanlış kullanılan bir terim gibi görünmektedir. Bu nedenle, sunulan müdahalenin gerçekten sanal gerçeklik alanı içinde olduğundan emin olmak için literatürü incelerken dikkatli olunması gerekir (Williams, Jones, & Walker, 2018). Sanal gerçekliğin temel unsurları sanal dünya (virtual world), dahil olma (immersion), duyusal geri bildirim (kullanıcı girdisine yanıt verme) ve etkileşimdir (Sherman & Craig, 2003, s. 6).

Sanal dünya (Virtual world): Sanal dünya, belirli bir ortamın içeriğidir. Sanal bir dünya, bir sanal gerçeklik sisteminde (sanal gerçeklik deneyimleri üretmek için bir araya getirilmiş entegre bir donanım, yazılım ve içerik koleksiyonu) görüntülenmeden var olabilir. Örneğin bilgisayar tabanlı bir sanal dünya, bir simülasyon içindeki nesnelerin tanımıdır. O dünyayı, nesneleri ve etkileşimleri fiziksel olarak sürükleyici, etkileşimli bir sunumda bize getiren bir sistem aracılığıyla gördüğümüzde, onu sanal gerçeklik aracılığıyla deneyimlemiş oluruz (Sherman & Craig, 2003, s. 6).

Dahil olma (Immersion): Alternatif bir gerçekliğe veya bakış açısına dahil olmaktır. Dahil olma, bir ortamda bulunma hissidir. Tamamen zihinsel bir durum olabilir veya fiziksel yollarla gerçekleştirilebilir. Ancak fiziksel dahil olma sanal gerçekliğin gerekli bir bileşenidir (Sherman & Craig, 2003, s. 7).

Duyusal geri bildirim (Sensory feedback): Sanal gerçeklik sistemi, katılımcılara fiziksel konumlarına göre doğrudan duyusal geri bildirim sağlar. Çoğu durumda, geri bildirim alan görsel duyudur, ancak yalnızca dokunsal (haptik) deneyimleri gösteren sanal gerçeklik ortamları da mevcuttur (Sherman & Craig, 2003, s. 10).

Etkileşim (Interactivity): Sanal gerçekliğin kullanıcı eylemlerine yanıt vermesi, yani etkileşimli olması gerekir. Bu nedenle, etkileşim, denkleme bilgisayarın eklenmesiyle daha kolay gelir (Sherman & Craig, 2003, s. 10).

Sanal gerçeklik yıllardır var olmasına rağmen, ekipmanın pahalı ve kullanımı hantal olması nedeniyle çok fazla tercih edilmemekteydi. Son on yılda sanal gerçeklik teknolojileri daha gelişmiş, uygun maliyetli ve erişilebilir hale gelmiştir (Ferguson, Davidson, Scott, Jackson, & Hickman, 2015). Sanal gerçeklik tabanlı uygulamalar ayrıca, sanal dünyalar veya bir bilgisayardaki hasta temsillerinden tam ölçekli simülatlara ve konum izleme teknolojisine sahip tamamen sürükleyici başa takılan cihazlara (HMD) kadar değişen farklı dahil olma seviyelerine sahip olabilir (Ferguson, Davidson, Scott, Jackson, & Hickman, 2015; Ludlow, 2015)

4. Sanal Gerçeklik (Vr) Ortamlarının Ebelik Eğitiminde Kullanımı

21. yüzyılda öğrencilerin ihtiyaçlarını ve sağlık hizmeti ortamının sorunlarını gidermek için kurumlar, gerçek hayattaki klinik uygulama deneyimlerinin yerini almak veya artırmak için giderek artan bir şekilde e-öğrenme teknolojilerine ve diğer simüle edilmiş klinik deneyimlere yönelmektedirler. Üç boyutlu çok

kullanıcılı sanal ortamlar (multi-user virtual environments), bu sorunları çözmese de, ebelik ve diğer sağlık disiplinlerinde eğitim için bazı fırsatlar sunmaktadır (Davis & Stewart, 2014).

4.1. Sürükleyici Olmayan (Masaüstü VR) Ortamlar (Non-Immersive Virtual Reality)

Masaüstü Sanal Gerçekliği, özel cihazlara ihtiyaç duymadan birçok uygulamada kolayca kullanılabilen daha düşük düzeyde bir sürükleyici sanal gerçekliktir. Bazen “*Dünyaya Açılan Pencere (Window of World)*” sistemi olarak da adlandırılır. Bu, sanal gerçeklik uygulamalarının en basit türüdür. Masaüstü VR, bir bilgisayar kullanıcısının bir veya daha fazla bilgisayar ekranı aracılığıyla sanal bir ortamı görüntülemesidir. Bir kullanıcı bu ortamla etkileşime girebilir, ancak tam olarak dahil olmuş değildir. Masaüstü VR, gerçek dünyaya çok benzeyen sanal bir dünya içinde gerçek zamanlı görselleştirme ve etkileşim sağlama yeteneği nedeniyle modern eğitimde yolunu açmaya ve popüler olmaya başlamıştır (Mandal, 2013; Webster, 2017).

2009 yılında, iki ebe akademisyen tarafından bir dizi öğretme ve öğrenme stratejilerini kapsayan Sanal Doğum Merkezi (Virtual Birth Center) geliştirilmiştir. Sydney Teknoloji Üniversitesi’nde geliştirilen Sanal Doğum Merkezi, Yeni Zelanda’da iki lisans ebelik öğrencisine tanıtılan bir pilot projedir. Çeşitli öğretme ve öğrenme etkinlikleri ve normal doğum senaryosu ile ilgili etkinlikleri içeren bu merkez, çok kullanıcı sanal ortam olan Second Life oyununun içinde inşa edilmiştir. Bu platformda katılımcılar, kendi temsilleri olan avatarlarını seçebilmektedirler. Oyunun sonunda gebe kadını oynayan öğrenci, ebeyi oynayan öğrenciye geri bildirim vermeye teşvik edilmiştir. Öğrencilerin geri bildirimlerine göre, normal doğum senaryosu, öğrencilere ebe veya gebe bir kadın rolü oynamak için gerçekçi bir klinik senaryoya girme fırsatı vermiştir. Öğrenciler, Sanal Doğum Merkezinde yer alan öğretme ve öğrenme etkinliklerinin gerçekçi ve ilgi çekici (özellikle normal doğum senaryosu) olduğunu, ancak sanal ortamın bir takım teknik zorluklar içerdiğini bildirmişlerdir (Davis & Stewart, 2014; Ferguson, Davidson, Scott, Jackson, & Hickman, 2015).

Second Life’ta geliştirilen bir başka araştırmada, öğrencilerin iletişim becerilerini geliştirmek amacıyla bir sanal klinik kurulmuştur. İçlerinde ebelik öğrencilerinin de bulunduğu toplam dört disiplinden (Ebelik, Ruh Sağlığı, Tıbbi Görüntüleme ve Kayropraktik) öğrenciler seçilmiş ve öğrencilere diğer üç disiplinin çalışmalarını tanıtmayı amaçlamıştır. Bu platformda, dört disiplinin erişebileceği bağımsız bir program alanı oluşturularak her disiplinin kendi klinik odası olan bir poliklinik geliştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda öğrenciler,

Second Life’ta çalışmanın kendilerine iletişim becerilerini eğlenceli ve tehditkâr olmayan bir şekilde uygulama fırsatı sağladığını bildirmişlerdir. Rol oynama, değerlendirmelerinin bir parçasını oluşturduğundan, birçok öğrenci, sürecin bir kompozisyon veya başka bir yazılı ödev geliştirmek için gerekli olan çalışma ile eşit olduğunu belirtmiştir (James, Sim, McDonald, & Ryan, 2012).

Benzer bir çalışma da Philips ve arkadaşları (2012) tarafından öğrencilerin profesyonel ebelik pratiğinde öğrenimini desteklemek için geliştirilmiştir. Çevrimiçi bir kaynak olan Sanal Doğum Kliniği (Virtual Maternity Clinic), Live-Sim ve Adobe Flash dahil olmak üzere yazılım kullanılarak geliştirilmiş ve erken gebelikte (20 haftadan az gebelik) kadınların ebeleriyle röportaj yaptıkları dört video senaryosundan ve bağımsız öğrenme etkinliklerinden oluşmaktadır. Sanal Doğum Kliniği sonrası müdahale sonuçları, öğrencilerin bazı teknolojik sorunlara rağmen bir öğrenme kaynağı olarak Sanal Doğum Kliniğinden memnun olduklarını göstermiştir (Phillips, ve diğerleri, 2012). Benzer sanal gerçeklik yöntemiyle Urbanová ve arkadaşları (2018), özellikle ebelikte eğitim amaçlı, Slovakça dilinde orijinal sanal hasta oluşturmuşlardır. Oluşturulan altı orijinal sanal hasta, Slovakya’da bir üniversitede ebelik eğitimi için kullanılmaktadır. Bireysel çalışmanın yanı sıra temas öğretimi için kullanılmaktadırlar. Bu proje, Slovakya ve Çek Cumhuriyeti’nde ebelik için kendi akademik ortamlarında oluşturulmuş tek sanal hasta olma özelliğini taşımaktadır (Urbanová, Bašková, Maskálová, & Kvaltinyová, 2018).

4.2. Yarı Sürükleyici (Fish Tank VR) Ortamlar (Semi-Immersive Virtual Reality)

Desktop VR’nin geliştirilmiş versiyonudur. Bu sistemler baş takibini destekler ve bu nedenle hareket paralaks etkisi sayesinde “orada olma” hissini iyileştirir. Geleneksel bir monitör kullanılmaktadır (çoğunlukla stereoskopik görüntüleme için LCD gözlüklerle) ancak genellikle duyuşal çıktı desteklenmez (Mandal, 2013; Webster, 2017).

Bölgesel bir Queensland üniversitesinde, Downer ve arkadaşları (2020) tarafından, öğrencilerin plasentanın doğumu ve hemostaz ile ilgili fizyolojik süreçleri kavramsal olarak anlamalarını geliştirmek için kitaplara, derslere ve klinik becerilere ek olarak CAVE2™ ortamında bir üç boyutlu görselleştirme tanıtılmıştır. CAVE2™, öğrencilerin sanal bir ortamda olma hissi uyandıran 320 derecelik panoramik bir üç boyutlu sanal ortam sağlayan ikinci nesil son teknoloji bir ortamdır. CAVE2™, 20 kişiye kadar kapasiteli ve panoramik sahneleri göstermek için ideal sunum aracı sağlayan dairesel bir odadır. 14 ebelik öğrencisinin katıldığı bu pilot çalışmada üç boyutlu gözlük takan öğrencilere plasentanın anatomisi, fizyolojisi ve doğumu hakkında on beş dakikalık bir sunum yapılmıştır.

Çalışmaya katılan öğrenciler, bu deneyimin faydalı olduğunu, soru sorma fırsatı bulduklarını, uterus ve plasenta anatomisi ve fizyolojisini pekiştirdiğini dile getirmişlerdir (Downer, Gray, & Anderson, 2020).

CAVE teknolojisi kullanılarak benzer bir proje, öğrencilerin farmakolojik bir kavramı anlamasını geliştirmek ve deneyimle bağlantılı memnuniyet düzeylerini değerlendirmek üzere Hanson ve arkadaşları (2019) tarafından yapılmıştır. Bu proje, öğrencilerin bir β -adrenoseptörünün ilaç-reseptör bağlanmasına ilişkin farmakodinamik anlayışını geliştirmek amacıyla stereoskopik görselleştirme teknolojisini kullanarak üç boyutlu bir yapıt oluşturmayı içermektedir. Araştırmada bir öğretim yöntemi olarak üç boyutlu görselleştirme teknolojisinin etkinliğini iki boyutlu görselleştirme teknolojisiyle karşılaştırılmıştır. Araştırma için CAVE2™ üç boyutlu görselleştirme stüdyosu ve standart bir PowerPoint sunumu olmak üzere iki farklı teknik kullanılmıştır. Çalışmaya toplamda 202 ebek ve hemşirelik öğrencisi katılmıştır. Çalışmanın sonucunda, üç boyutlu teknolojinin kullanımının, son test sorularına doğru yanıt veren öğrencilerin yüzdesini artırmada başarılı olduğu bildirilmiştir. Görselleştirme deneyimiyle ilgili öğrenci memnuniyet dereceleri yüksek ve stereoskopik sanal ortamlarla ilişkili minimum rahatsızlık bildirilmiştir. Dijital teknolojilerin kullanımına ilişkin bu araştırmanın sonuçları, öğretimde stratejik değişikliklerin öğrencilerin öğrenme deneyimini geliştireceğini göstermektedir (Hanson, Andersen, & Dunn, 2019).

4.3. Sürükleyici Ortamlar (Immersive Virtual Reality - IVR)

Sanal gerçeklik sistemlerinin en son versiyonudur. Kullanıcının pozisyonuna ve yönüne göre sahnenin stereoskopik görüntüsünü destekleyen başa takılan cihaz/sanal gerçeklik gözlüğü (head monted device) yardımıyla kullanıcının bilgisayar tarafından oluşturulan dünyaya tamamen dahil olmasını sağlarlar (Mandal, 2013; Webster, 2017). Bu teknolojinin eğitimde kullanılması, öğrenciyi teknolojik olarak oluşturulmuş bir klinik uygulama dünyasına çeken üç boyutlu interaktif bir dünyayla ilişki kurmasını sağlar. Sürükleyici ortam teknolojisi, hem “görsel” hem de “işitsel” geri bildirim izin veren teknolojik arayüz ile etkileşimi teşvik etmektedir (Kilmon C. , Brown, Ghosh, & Mikitiuk, 2010). Andreatta ve arkadaşları (2010), IVR’nin, öğrencilere gerçek hayatta sahnelenmesi zor olan senaryoları simüle edilmiş bir ortamda uygulama fırsatı verdiği için son derece yararlı bir araç olduğunu iddia etmektedir.

Nugraha ve arkadaşları (2018), maket simülasyonların normal doğum eylemi sırasında ortaya çıkabilecek gerçek koşulları gösteremediğini öne sürerek üç boyutlu bir sanal ortam ile doğumu simüle etmeyi amaçlamışlardır. Üç boyutlu modelleme ile bebek, kadın, umbilikal kord, plasenta, şilte, makas, klemp ve lam-

baları içeren sanal bir ortam oluşturmuşlardır. Çalışmada HTC Vive sanal gerçeklik gözlüğü ve ebe adaylarının ellerini sanal ortamda temsil edecek sanal bir el olan Sıçrama Hareketi Denetleyicisi (Leap Motion Controller) kullanılmıştır. Bu el daha sonra sanal bir ortamda var olan nesnelerle etkileşime girebilir. Bu simülasyon bir oyun şeklinde geliştirilmiş ve öğrenciler puanlama ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, katılımcıların VR'ye aşına olmadığı ve HTC Vive ekipmanının ve Leap Motion cihazının işleyişinde daha fazla açıklamaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Nugraha, Faza, Indayani, Haryanto, & Setiawan, 2018).

Benzer şekilde Ryan ve arkadaşları (2020), obstetrik ve jinekoloji müfredatındaki kavramların daha iyi öğrenilmesini ve anlaşılmasını sağlayan üç boyutlu bir oyun geliştirmişlerdir. Devam eden bu çalışmada, sanal gerçeklik gözlüğü kullanılmış; Doğum ve Jinekoloji uzmanlarının görüşleri alınarak bir “*VR Bebek*” oluşturulmuştur. Öğrenme deneyimlerini daha etkileşimli hale getirmek için VR Bebeği “hazine avı” gibi bir oyuna dönüştürerek öğrencinin öğrenme deneyiminin sonunda soruları cevaplamak için ihtiyaç duyduğu, fetüsün gelişim aşamaları ile ilgili bilgiler eklenmiştir. VR Bebeğin temel amacı, önceki araştırmalara dayalı, üç boyutlu görselleştirme gereken zor konuların anlaşılmasına yardımcı olacak sürükleyici bir öğrenme ortamı yaratmaktır. Araştırmacılar, bu sanal ortamın obstetrik ve jinekoloji müfredatındaki temel kavramların anlaşılmasında tıp ve ebelik eğitiminin ayrılmaz bir parçası olma potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir (Ryan, Murphy, Higgins, McAuliffe, & Mangina, 2020).

Ebelik öğrencileri için bir Karma Gerçeklik (MR) ve Sanal Gerçeklik (VR) araştırma projesi oluşturan Jones ve arkadaşları (2019), eğitim ortamında genişletilmiş gerçeklik içeriğini göstermek için yeni bir yaklaşımı sunmaktadır. Başa takılan bir ekran kullanan Doğuma Giden Yol (Road to Birth), kullanıcıları gerçek boyutta bir kadın figürünü betimleyerek gebelik boyunca bir yolculuğa çıkarmaktadır. Bu uygulama, gebelik sırasında ve doğumdan hemen sonraki beş gün kadın vücudunda meydana gelen değişiklikleri ayrıntılı ve üç boyutlu bir ortamda görselleştiren bir sanal ortamdır. Kullanıcılar, bebeğin gelişimi ve doğum sonrası annenin anatomik değişikliklerini görmek için gebelik haftaları arasında gezinebilmekte ve farklı doğum pozisyonları hakkında bilgi edinebilmektedirler. Ebelik öğrencilerine yenilikçi öğretme ve öğrenme yöntemleri sağlama ihtiyacından geliştirilen Doğuma Giden Yol, sağlık hizmeti ortamına aktarılabilen öğrenci eğitimi dışında daha geniş bir uygulamaya sahiptir. Ebelik eğitimi ve uygulaması için karma veya sanal gerçeklik teknolojilerinin uygulanması, yalnızca sağlık profesyoneli öğrencilerinin öğrenme şeklini etkileme potansiyeline sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda ebelerin ve sağlık profesyonellerinin eğitim şeklini değiştirme potansiyeline sahiptir (Jones, See, Billingham, Goodman, & Fealy, 2019).

5. Sanal Ortamların Avantaj ve Dezavantajları

Sanal ortam teknolojileri, eğitim için kullanmada bir miktar başarı göstermiş olsa da, bunların etkinliğini belirlemek için birçok cevaplanmamış soru ve yapılması gereken daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Ludlow, 2015). Sanal gerçeklik teknolojileri, eğitim simülasyonları tasarlamak için birçok yeni seçenek sunmaktadır. Bireyin kişisel öğrenme ihtiyaçlarına göre uyarlanabilecek ortamların ve etkinliklerin oluşturulmasına izin verirler (Ludlow, 2015). Bu yapay, ancak oldukça gerçekçi ortamlar, kullanıcıların çalışma ve gözlem yerine birinci şahıs deneyimleriyle yeni bilgi ve beceriler kazanabilecekleri öğrenme etkinlikleri sağlamaktadır. Sanal Gerçeklik, klinik becerilerin geliştirilmesiyle bağlantılı durumsal ve organizasyonel engellerin üstesinden gelmek için yeni bir çözüm yöntemi olarak önerilmektedir (Cobbett & Snelgrove-Clarke, 2016; Kilmon C. A., Brown, Ghosh, & Mikitiuk, 2010; Vidal, Ohaeri, John, & Helen, 2013). Öğrencilerin gerçek hayatta deneyimlenmesi imkânsız, zor veya çok pahalı olacak durumları deneyimlemelerini sağlar. Oyun benzeri kaliteleri, öğrenmeyi kolaylaştırmak için gereken aktivite için motivasyonu ve katılımı teşvik eder ve her zaman mevcut olan ve yanıt vermekten asla yorulmayan bir sistemde tekrarlanan uygulama için fırsatlar sağlamaktadırlar (Kilmon C. A., Brown, Ghosh, & Mikitiuk, 2010; Butt, Kardong-Edgren, & Ellertson, 2018; Chang, Lai, & Hwang, 2018). Ayrıca, zor veya potansiyel olarak tehlikeli durumlara kontrollü maruz kalma ve rehberli uygulama sağlayabilirler (Kandalaft, Didehbani, Krawczyk, Allen, & Chapman, 2013). Yapılan çalışmalar, sanal ortamlarının ebelik öğrencilerinin performansını attırdığını, olumlu bir öğrenme deneyimi sağladığını ve eğitimde bu ortamların kullanımından memnun olduklarını göstermektedir (Michelet, ve diğerleri, 2019; James, Sim, McDonald, & Ryan, 2012; Davis & Stewart, 2014).

Araştırmacılar, sanal gerçeklik simülasyonlarının yalnızca gerçek dünyadaki aktivitelere benzer olarak algılandığı, öğrenmenin bireyselleştirildiği ve becerilerin tekrar tekrar uygulandığı ölçüde etkili olacağını iddia etmişlerdir (Dieker, Rodriguez, Kraft, Michael, & Hughes, 2014). Her şeyden önce, sanal öğrenme ortamlarının eğlenceye değil öğrenmeye odaklanması gerektiğinden, eğitimcilerin öğrenme deneyimlerini hem motive edici hem de etkili hale getirmeyi öğrenmeleri gerekir. Ayrıca sanal ortamların, öğrencilerin tam katılımını sağlamak ve becerilerin gerçek dünyaya genelleştirilmesini kolaylaştırmak için bir gerçekçilik duygusu taşıması gerekir. Araştırmalar, nesneler ve ortamlar üzerinde eyleme izin veren bağlamların, dahil olma ve mevcudiyet duygularını geliştirdiğini göstermektedir (Ludlow, 2015; Falconer, 2013). Bu araştırma, öğrenme, faaliyetlere katılım ve istenen sonuçların elde edilmesi için iyi tasarlanmış sanal ortamlara ihtiyaç duyulacağının göstergesidir (Ludlow, 2015). Sanal ortamların olumlu yönlerinin

yanı sıra, hazırlığının uzun olması, maliyetli olması, teknik sorunlar içerebilmesi ve klinik deneyimin yerini alamayacağı da unutulmamalıdır (Şahin & Başak; Sarıkoç, 2016; Coffey, 2015; Cooper, ve diğerleri, Simulation based learning in midwifery education: a systematic review, 2012).

Sonuç

Oculus Rift'in yaratıcılarından biri olan Michael Abrash, sanal gerçekliğin bir sonraki büyük teknoloji platformu olduğuna inanmaktadır. İnsanlar sanal gerçeklik deneyimlerini günlük yaşamlarında kullanmaya daha alıştıkça, şüphesiz daha rahat olacaklar ve belki de okullarda, kolejlerde ve üniversitelerdeki eğitim ortamlarında kullanılmalarını bekleyeceklerdir. Bu teknolojilerin kullanımı daha kolay ve yaygın hâle geldikçe muhtemelen önümüzdeki yıllarda daha sık ve daha yaratıcı şekillerde uygulanacaktır (Ludlow, 2015).

Sanal gerçeklik teknolojisinin ebelik eğitiminde kullanımı henüz yeni ortaya çıkmıştır. Literatürde, bu teknolojinin ebelik eğitime uygulanması ve entegrasyonu hakkında yayınlanmış yetersiz çalışma bulunmaktadır. Sanal gerçeklik, güvenli bir ortamda erişilebilir ve tekrarlanabilir öğrenme fırsatları sunan öğrenciler için yeterliliği ve güveni artırma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, artan öğrenci sayıları ve klinik uygulama deneyimlerine ilişkin zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Yükseköğretim kurumlarının, ebelikte sanal öğrenme ortamlarının geliştirilmesini sağlamak için destekleyici bir stratejiye sahip olmaları gerekmektedir. Günümüz teknolojileri, yalnızca öğretme ve öğrenmeyi geliştirme gücüne sahip değil, aynı zamanda bu faaliyetlerin gerçekleştirilebileceği yeni bağlamlar sunarak onu dönüştürme gücüne de sahiptir (Kirkwood & Price, 2013). Belki de sanal gerçeklik, kırsal kesimdeki topluluklara, özel eğitim personeli yetiştirmede, kırsal topluluklarda istisnai olan çocuklara ve yetişkinlere karşılaştıkları zorlukları çözmede yardımcı olma konusunda umut olabilir. Sanal gerçeklik ortamlarının kullanımı yaygınlaştıkça ebelik eğitimcilerinin ebelik programları bağlamında hızla gelişen bu eğitim teknolojisinin kavramsallaştırılması, tasarımı, entegrasyonu ve araştırılmasında öncü rol üstlenmesi önemlidir (Ludlow, 2015). Eğitim amaçlı etkili sanal ortamların nasıl oluşturulacağını anlamada, daha fazla deneysel ve iyi tasarlanmış araştırma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Andreatta, P., Maslowski, E., Petty, S., & Shim, W. (2010). Virtual Reality Triage Training Provides a Viable Solution for Disaster-preparedness. *Academic Emergency Medicine*, 17(8), 870-876.
2. Bogossian, F., McKenna, L., Higgins, M., Benefer, C., Brady, S., Fox-Young, S., & Cooper, S. (2012). Simulation based learning in Australian midwifery curricula: results of a national electronic survey. *Women and Birth*, 25, 86-97.
3. Butt, A. L., Kardong-Edgren, S., & Ellertson, A. (2018). Using game-based virtual reality with haptics for skill acquisition. *Clinical Simulation in Nursing*, 16, 25-32. doi:10.1016/j.ecns.2017.09.010
4. Chang, C.-Y., Lai, C.-L., & Hwang, G.-J. (2018). Trends and research issues of mobile learning studies in nursing education: a review of academic publications from 1971 to 2016. *Comput Educ*, 28-48. doi:10.1016/j.compedu.2017.09.001
5. Cobbett, S., & Snelgrove-Clarke, E. (2016). Virtual versus face-to-face clinical simulation in relation to student knowledge, anxiety, and self-confidence in maternal-newborn nursing: a randomized controlled trial. *Nurse Education Today*, 45, 179-184. doi:10.1016/j.nedt.2016.08.004
6. Coffey, F. (2015). Learning by simulation—is it a useful tool for midwifery education? *New Zealand College of Midwives Journal*, 51, 30-36.
7. Cooper, S., Cant, R., Porter, J., Bogossian, F., McKenna, L., Brady, S., & Fox-Young, S. (2012). Simulation based learning in midwifery education: a systematic review. *Women and Birth*, 25(2), 64-78.
8. Davis, D., & Stewart, S. (2014). Factors Shaping Assessment Design in the Virtual Environment: A Case Study of Midwifery. *Social Media and Networking: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications*, 1-35. doi:10.4018/978-1-4666-4470-0.ch001
9. Dieker, L. A., Rodriguez, J. A., Kraft, B. L., M. C., & Hughes, C. E. (2014). The potential of simulated environments in teacher education: Current and future possibilities. *Teacher Education and Special Education*, 37(1), 21-33.
10. Downer, T., Gray, M., & Anderson, P. (2020). Three-Dimensional Technology Evaluating the Use of Visualisation in Midwifery Education. *Clinical Simulation in Nursing*, 39, 27-32.
11. Duke, V. J., Anstey, A., Carter, S., Gosse, N., Hutchens, K. M., & Marsh, J. A. (2017). Social media in nurse education: utilization and E-professionalism. *Nurse Education Today*, 57, 8-13.

12. Edeer, A. D., & Sarıkaya, A. (2015). Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı ve simülasyon tipleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 12(2), 121-125.
13. Erbaş, Ç., & Demirer, V. (2015). Eğitimde Sanal ve Arttırılmış Gerçeklik Uygulamaları. *Eğitim Teknolojileri Okumaları*, 131-148.
14. Falconer, L. (2013). Situated learning in virtual simulations: Researching the authentic dimension in virtual worlds. *Journal of Interactive Learning Research*, 24(3), 285-300.
15. Ferguson, C., Davidson, P. M., Scott, P. J., Jackson, D., & Hickman, L. D. (2015). Augmented reality, virtual reality and gaming: an integral part of nursing. *Contemporary Nurse*, 51, 1-4.
16. Guadagno, R. E., Muscanell, N. L., Okdie, B. M., Burk, N. M., & Ward, T. B. (2011). Even in virtual environments women shop and men build: A social role perspective on Second Life. *Computers in Human Behavior*, 27(1), 304-308. doi:10.1016/j.chb.2010.08.008
17. Güzer, B., & Caner, H. (2014). The past, present and future of blended learning: an in depth analysis of literature. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 116, 4596-4603.
18. Hanson, J., Andersen, P., & Dunn, P. K. (2019). Effectiveness of three-dimensional visualisation on undergraduate nursing and midwifery students' knowledge and achievement in pharmacology: A mixed methods study. *Nurse Education Today*, 81, 19-25.
19. Hart, T., Bird, D., & Farmer, R. (2019). Using blackboard collaborate, a digital web conference tool, to support nursing students placement learning: A pilot study exploring its impact. *Nurse Education in Practice*, 38, 72-78.
20. James, J., Sim, J., McDonald, M., & Ryan, T. (2012). Using Second Life for Health Professional Learning: Informing Multidisciplinary Understanding. *International Journal of Modern Education Forum*, 1(1), 27-39.
21. Jenson, C. E., & Forsyth, D. M. (2012). Virtual reality simulation: using three-dimensional technology to teach nursing students. *Computers Informatics Nursing*, 30(6), 312-318. doi:10.1097/NXN.0b013e31824af6ae
22. Jones, D., See, Z. S., Billingham, M., Goodman, L., & Fealy, S. (2019). Extended reality for midwifery learning: MR VR demonstration. *The 17th International Conference on Virtual-Reality Continuum and its Applications in Industry*, (s. 1-2).
23. Kandalafi, M. R., Didehban, N., Krawczyk, D. C., Allen, T. T., & Chapman, S. B. (2013). Virtual reality social cognition training for young adults with high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*

- ders, 43(1), 34-44.
24. Kayabaşı, Y. (2005). Sanal gerçeklik ve eğitim amaçlı kullanılması. *The Turkish Online Journal of Educational Technology*, 4(3), 151-166.
 25. Kilmon, C., Brown, L., Ghosh, S., & Mikitiuk, A. (2010). Immersive virtual reality simulations in nursing education. *Nursing Education Perspectives*, 31(5), 314-317.
 26. Kirkwood, A., & Price, L. (2013). Technology-enhanced learning and teaching in higher education: What is 'enhanced' and how do we know? A critical literature review. *Learning, Media, and Technology*, 39(1), 6-36.
 27. Kliger, D., & Pfeiffer, E. (2011). Engaging students in blended courses through increased technology. *Journal of Physical Therapy Education*, 25(1), 11-14.
 28. Ludlow, B. L. (2015). Virtual reality: emerging applications and future directions. *Rural Special Education Quarterly*, 34, 3-10.
 29. Mandal, S. (2013). Brief Introduction of Virtual Reality & Its Challenges. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 4(4), 304-309.
 30. Michelet, D., Barré, J., Job, A., Truchot, J., Cabon, P., Delgoulet, C., & Tesnière, A. (2019). Benefits of Screen-Based Postpartum Hemorrhage Simulation on Nontechnical Skills Training. *Simulation in Healthcare*, 14(6), 391-397. doi:10.1097/SIH.0000000000000395
 31. Nehring, W. M., & Lashley, F. R. (2009). Nursing simulation: a review of the past 40 years. *Simulat and Gaming*, 40, 528-552.
 32. Nugraha, A. S., Faza, A. N., Indayani, W., Haryanto, H., & Setiawan, A. (2018). A Natural Childbirth Training Simulation in Virtual Environment For Prospective Midwife. *5th International Conference on Information Technology, Computer, and Electrical Engineering*, (s. 142-146).
 33. O'Connor, S., & Andrews, T. (2015). Mobile technology and its use in clinical nursing education: a literature review. *J Nurs Educ*, 54(3), 137-144.
 34. O'Connor, S., Daly, C. S., MacArthur, J., Borglin, G., & Booth, R. G. (2020). Podcasting in nursing and midwifery education: An integrative review. *Nurse Education in Practice*, 47, 102827.
 35. O'Connor, S., & Andrews, T. (2018). Smartphones and mobile applications (apps) in clinical nursing education: a student perspective. *Nurse Educ. Today*, 69, 172-178.
 36. O'Connor, S., Chu, C. H., Thilo, F., Lee, J. J., Mather, C., & Topaz, M. (2019). Professionalism in a digital and mobile world: A way forward for nursing. *J Adv Nurs*, 1-3. doi:10.1111/jan.14224
 37. Phillips, D., Duke, M., Nagle, C., Macfarlane, S., Karantzas, G., & Patter-

- son, D. (2012). The Virtual Maternity Clinic: A teaching and learning innovation for midwifery education. *Nurse Education Today*, 33, 1224-1229. doi:10.1016/j.nedt.2012.06.004
38. Ryan, G., Murphy, J., Higgins, M., McAuliffe, F., & Mangina, E. (2020). Work-in-Progress - Development of a Virtual Reality Learning Environment: VR Baby. In *2020 6th International Conference of the Immersive Learning Research Network*, (s. 312-315).
39. Sarıkoç, G. (2016). Use of virtual reality in the education of health care workers. *Journal of Education and Research in Nursing*, 13(1), 243-248.
40. Sherman, W. R., & Craig, A. B. (2003). *Understanding Virtual Reality: Interface, Application, and Design*. San Francisco, United States of America: Morgan Kaufmann Publishers.
41. Sinclair, P. M., Kable, A., Levett-Jones, T., & DebbieBooth. (2016). The effectiveness of Internet-based e-learning on clinician behaviour and patient outcomes: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies*, 57, 70-81.
42. Şahin, G., & Başak, T. (tarih yok). Hemşirelik Eğitiminde Oyun Temelli Öğrenme. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019, 8(3), 308-314.
43. Urbanová, E., Bašková, M., Maskálová, E., & Kvaltíniová, E. (2018). Creation of virtual patients for midwifery education. *Midwifery*, 62, 1-5. doi:10.1016/j.midw.2018.03.005
44. Vidal, V. L., Ohaeri, B. M., John, P., & Helen, D. (2013). Virtual reality and the traditional method for phlebotomy training among college of nursing students in Kuwait: implications for nursing education and practice. *J Infus Nurs*, 36(5), 349-355. doi:10.1097/NAN.0b013e318243172f
45. Webster, R. (2017). System Usability Scale (SUS): Oculus Rift DK2 and Samsung Gear VR. *American Society for Engineering Education*, 1-12.
46. Weller, J. M., Nestel, D., Marshall, S. D., Brooks, P. M., & Conn, J. J. (2012). Simulation in clinical teaching and learning. *The Medical Journal of Australia*, 196, 1-5.
47. Williams, J., Jones, D., & Walker, R. (2018). Consideration of using virtual reality for teaching neonatal resuscitation to midwifery students. *Nurse Education in Practice*, 31, 126-129.
48. Yamamoto, G. T., & Altun, D. (2020). Coronavirüs ve çevrimiçi (online) eğitimin önlenemeyen yükselişi. *Üniversite Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 25-34.

Bölüm 19

Dekübit Ülserinde Alternatif Bir Tedavi: Apiterapi

Sıddıka ERSOY¹
Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ²
Rukiye YILDIRIM³

1 Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0001-8094-8042

2 Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0001-7286-6477

3 Isparta Şehir Hastanesi, ORCID: 0000-0002-9235-6682

1.Giriş

Yara bakımının tarihi çok eskilere dayanmaktadır. En eski kayıtlar Mısırlılara aittir. Yara iyileşmesinde Uluslararası Yara Yatağı Hazırlama Öneri Kurulu (International Wound Bed Preparation Advisory Board) yara yatağının hazırlanması kavramının 4 bileşeni olduğunu tanımlamıştır. Bu bileşenler doku, enfeksiyon ve inflamasyon, nem, epitelizasyondur.

‘Dekübit ülserleri; tek başına basınç ya da yırtılma ile basıncın bir arada sebep olduğu, genellikle kemik çıkıntılar üzerinde veya tıbbi/diğer cihazlara bağlı olarak ortaya çıkan lokalize deri ve/veya derialtı doku hasarı’ olarak tanımlamıştır. (The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP))

Dekübit ülserlerinde evrelendirme derinliklerine göre evre 1 ile 4 arasında yapılmaktadır. NPUAP ise yaptığı çalışmalar sonrasında 2007 yılında belirlenen evrelenemeye derin doku hasarını ve evrelenemeyen dekübit ülserlerini eklemiştir.

Dekübit ülserleri önlenelirdir. Bu nedenle tedavide ilk yaklaşım yara oluşumunu engellemektir. Yine de oluşan yaraların tedavisinde enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyonun tedavi edilmesi ve yara iyileşmesine destek olunması temel amaçtır. Bu nedenle sistemik ve lokal tedaviler planlanmaktadır.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ‘nin 27 Ekim 2014’te çıkması ile alternatif tıp ile ilgili uygulamalar hız kazanmıştır. Apiterapi arı ve arı ürünlerinin sağlık alanında kullanılmasıdır. Bu amaçla bir arı ürünü olan bal mumu dekübit ülserlerinin pansumanında kullanımı araştırmaya açık bir konudur. Bu makalenin amacı; dekübit ülserinde tedavi yöntemlerinden biri olan apiterapinin yara iyileşmesindeki olumlu yönlerini ortaya koymaktır.

2- Genel Bilgiler

2-1 Dekübit Ülseri Tanımı

Latice de yatmak anlamına gelen “de cumbare” kelimesinden türeyen ve yıllarca bu adla kabul gören ‘Dekübit ülseri / yatak yarası’ yalnızca yatan hastalarda görülmediği fark edildiğinden beri bu terim yetersiz kalmıştır. Günümüze kadar farklı adlandırmalardan bahsedilse de en sık sebep olan basınç ülserinin yaygın adlandırılmasında öne çıkmış “bası yarası” terimi daha çok kabul görmüştür. (Altındaş M. 2021). Dekübit ülserleri; ‘sadece basıya maruz kalma veya basıya ek olarak yırtılmanın da eklenebildiği, bazı durumlarda tıbbi/diğer cihazların da neden olabildiği çoğunlukla kemik çıkıntıların yakınlarında lokalize olan deri ve/veya derialtı doku hasarı’ olarak tanımlanmaktadır. The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) (Anders J ve ark. 2010)

2-2 Epidemiyoloji

Dekübit ülserlerinin insidansını net olarak saptamak zordur. Çünkü takip edilen risk grubundaki hastalara göre görülme sıklığı değişmektedir. Hastalarda ülserin akut dönemleri hasta henüz hastanede yatarken gelişmektedir. Bu durum orana döküldüğünde % 63'lere varmaktadır. Genel olarak hastalar hastalıklarına göre gruplandırıldığında; kalp hastalığında %41, akut nörolojik bozukluklarda %27 ve ortopedi yaralanmalarında %15 sıklıkta dekübit ülseri geliştiği bildirilmiştir. Yine çalışmalara göre mobilize hastaların %10'u, immobil hastaların %53'ü, tekerlekli sandalye kullananların %37'sinde gelişmektedir. (Altındaş M. 2021) (Altunel CT. ve Kartal SP. 2019)

2-3 Etiyoloji

Dekübit ülserine neden olan birçok iç dış etkenler ile oluşumuna katkı sağlayan risk faktörleri bulunmaktadır. Dekübit ülseri oluşumunda ki temel neden aslında basınca bağlı doku iskemisidir. (Altındaş M. 2021) (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) Bir başka ifade ile doku yaralanmasına sebep olan mekanik faktörler dış faktörler ken, dokunun yaralanmasına katkıda bulunan sekonder faktörler iç faktörler olarak belirtilmektedir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) (Agrawal K ve Chauhan N. 2012)

2-3.1 Dış Faktörler

Uzun süreli basınç, makaslama gerilmesi, sürtünme, nem, enfeksiyon, anormal pozisyon ve immobilizasyon olarak sıralanabilir. (Altındaş M .2021) Yara oluşumuna zemin hazırlayan birçok faktör olmasına karşın ülserasyona yol açan mekanizmanın 4 bileşeni olduğu düşünülmektedir. Bunlar lokalize iske mi, reperfüzyon hasarı, lenfatik drenajda yetersizlik ve hücre sel deformasyon olarak sayılabilir. (Usanma Koban B. 2018). Bu oluşan sebeplerin nedeni yine uzun süren basınç olmaktadır.

Uzun Süreli Basınç; Dekübit ülseri gelişmesindeki en önemli etken basınç olduğu bildirilmektedir. Basınç yumuşak dokuların sıkışmasına ile iske miye neden olur. Bölgeye oluşan basınç giderilmezse nekroz ve ülserasyonlar başlar. (Altındaş M. 2021) (Agrawal K ve Chauhan N. 2012)

Cilt üzerindeki kolajen lifler ve dokular arası sıvı uzun süreli basınçlarda koruyucudur ve doku direnci oluşturur. Fakat basınç sürekli devam ederse uzun kılcal damarlarda dolaşım bozukluğu, büyük damarlarda tromboza neden olarak doku iskemisini gelişir. İske miye bağlı cilt katmanlarında deri, subkutan doku, kas ve fasya gibi tüm katmanlarda hasar oluşturmaktadır. Ülserasyon kızarıklık olarak başlar fakat derin dokularda koni şeklinde büyüyen iç tarafta harabiyet

vardır. Dekübit ülserleri deride gözle görülür olduğu için daha kolay farkedilse de mekanik basınca bağlı doku hasarı derin kas dokusunda fazla hasara sebep olur. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019). (Altındaş M. 2021)

Landis (1930)'in çalışmasında prekapiller arteriollerdeki kan basıncını 32 mm Hg olarak tespit etilmiş, basıncın arttığı durumlarda kapiller yatağa kan akımı engellenir ve doku iskemisi oluşur. (Yücel A. 2001) Kemik çıkıntıların üzerinde bulunan yumuşak dokular basınca en fazla maruz kalan bölgelerdir. Çeşitli pozisyonlardayken vücudun maruz kaldığı basınçlar hesaplanmıştır. Buna göre sırtüstü yatar durumdayken sakrum, kalçalar ve topuklarda 40-60 mm Hg, otururken ise iskiadik tuberküller üzerinde 75-100 mm Hg basınç oluşmaktadır. (Altındaş M. 2021) Vücudun belli bölgelerinde deri ile kemik arası subkutan dokunun az olması da riski arttırmaktadır. Ayrıca kapiler yataktaki basınç artışı interstisyel sıvı üretiminin de artmasına ve lenfatik drenajında da bozulmasına neden olur. Böylece metabolik atık maddeler, protein ve enzimler de dokuda birikerek doku hasarını derinleştirir. (Usanma Koban B. 2018) (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019). Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, kas dokusunda hücre deformasyonu meydana gelmişse bu durumun ülsera yatkınlık bakımından iskemiden daha etkili bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu durum evrelendirme de derin doku hasarını daha net açıklamaktadır. (Usanma Koban B. 2018)

Basıncın şiddeti önemli olsa da basıncın süresi de önemlidir. Basının kısa süreli de olsa ortadan kalkması, yani sık pozisyon değişikliğinin yapılması dokuların basınca direncini artırır. Isı artışının doku iskemisi üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır. Cilt üzerinde ısısının düşürülmesi iskemik hasarın şiddetini azaltabileceği bildirilmiştir. Derindeki kas dokuları iskemiye dayanıksız olduğu için daha hızlı ve daha büyük bir alanda nekroz gelişir, yüzeydeki cilt derin dokular kadar fazla etkilenmez. (Altındaş M. 2021) (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019).

Dokunun üzerinden basınç kalktıktan sonra reperfüzyon hasarı gelişir. Hızlı bir şekilde kan akımının yeniden sağlanması, sitotoksik serbest oksijen radikalleri salınarak inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Sonuç olarak, aktive nötrofillerin dokuya hücumu ve zararlı matriks metaloproteinazlarının salınması ile doku nekrozu gelişir.

Makaslama Gerilmesi: Dekübit ülserinin gelişiminde makaslama gerilmesi önemli bir nedendir. Makaslama gerilmesinde dokular birbirine paraleldir ancak zıt yönde hareket ettiği için basıncın da etkisiyle alt bölgelerdeki damarlarda gerilme ve yırtılmalar oluşur. En önemli sebebi yatar durumdaki hastanın yerçekimi etkisiyle aşağıya kayması ya da hastanın yatakta yukarı çekilirken dikkat edilmesidir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019).

Enfeksiyon; Bakteriyemi gelişmesi nedeniyle basınç altında kalan bölgelerde lokal enfeksiyona neden olmaktadır. Bası kontamine yaraların üzerinde uzun süre devam ederse bakteriler 100 kat daha hızlı çoğalmaktadır. Dekübit ülserlerine çoğu zaman bakteriyel enfeksiyon da eşlik eder. Neden olarak da; lenfatik dolaşımın bozulması, iskemi ve bağışıklık sistemlerindeki bozukluklar gösterilmektedir. (Altındaş M. 2021) (Şahin S ve Akçiçek F. 2009)

Maserasyon; Terleme, idrar, dışkı ya da akıntının deri ile teması maserasyona deri bütünlüğünün bozulmasına neden olarak derinin hassas olmasına ve bül oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Özellikle masere deride derinin travmalara karşı direnci azaldığından basınca, gerilmeye ve sürtünmeye bağlı gelişecek ülserasyonlara yatkınlık oluşturur. Bölgenin nemli olması da dekübit ülseri oluşma riskini artıran etkenlerdendir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) (Altındaş M. 2021).

İmmobilizasyon; Sağlıklı bir insan duyu motor geribildirim sistemi sayesinde uyurken bile pozisyonunu aralıklı olarak değiştirmektedir. Bu pozisyon değiştirme ile riskli bölgelerde basınca bağlı hasarı ve iskeminin olumsuz etkilerinden korumaktadır. Duyusal algılamamanın azalması ya da hastada bilinç bulanıklığı basınç ağrısının algılanmasını ve hastanın tepki vermesini zorlaştırmaktadır. Bu durumda koruyucu etki nörolojik hastalarda, uzun süreli anestezi ya da sedasyon altındaki hastalarda yapılamadığı için risk oluşturmaktadır. Bu sebeplerden dolayı yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, geriatri ve nöroloji hastalar dekübit ülseri gelişim açısından riskli gruplarıdır. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) (Yücel A. 2001)

2-3.2 İç Faktörler

İç faktörler genel olarak dekübit ülserine sebep olan ikincil faktörler olduğu için birçok etken rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında bilinç değişiklikleri, his kaybı, beslenme bozuklukları, anemi, ödem, ateroskleroz, yaşın getirdiği bozukluklar, akut hastalık, uyku bozuklukları, sürekli kullanılan ilaçlar, kardiyovasküler değişiklikler, stres ve sigara olabilir. Ayrıca dekübit ülseri varlığı, uzun süre hastanede yatış, uzun süreli cerrahi sonrası hareketsizlik, hastanede kullanılan cihazlar (Nazogastrik tüp, arter line, oksijen tüpü...), hastanın genel durum bozukluğu, negatif azot dengesinin varlığı, ileri yaş, diyabet ya da bağ dokusu hastalıkları dekübit ülseri gelişimini hızlandırır. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019). (Altındaş M. 2021)

Beslenme Bozukluğu; Deri bütünlüğünün sağlanmasında ve dekübit ülseri oluşmasının önlenmesinde beslenme önemli bir yere sahiptir. Hastanın beslenme düzeyinde dikkat edilmesi gereken durumlar yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması, pozitif nitrojen dengesinin sağlanması, hidrasyona önem verilmesi,

vitamin (özellikle C vitamini gibi) desteğinin sunulması, çinko ve diğer eser elementlerin takibi ve desteği önemlidir. Yara iyileşmesinin gecikmesinin en önemli sebepleri arasında negatif nitrojen ve azot dengesinin bulunmasıdır. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019). (Altındaş M. (2021). Albumin beslenme durumunu gösteren parametrelerden bir tanesi olduğu için albümin düşüklüğü izlenmeli ilaveten dehidratasyon da cildin kuruması dolaylı olarak maserasyonu artırdığından dikkat edilmelidir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) (Şahin S ve Akçiçek F. 2009)

Anemi; Hemoglobin değeri vücutta doku oksijenizasyonunu gösteren bir parametredir. Ek olarak beslenme düzeyi hakkında yol göstericidir. Anemi de doku oksijenlenmesi azalacağı için özellikle dekübit ülseri gelişim açısından riskli bölgelerdeki dokularda daha hızlı nekroz gelişebilmektedir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019).

Ödem; Dokular arası sıvı artışının bir sonucu olan ödem varlığında ödemin neden olduğu basınç kan damarlarına basıyı artırmakta böylece dolaşım ve oksijenizasyon azalmaktadır. Durumun tam tersi olarak basınca bağlı doku iskemisi de lokal vazodilatasyona neden olarak ödemin bölgede artışına neden olmakta bu durum da doku nekrozun daha hızlanmasına neden olmaktadır. İlaveten ödem cilt direncinin sağlanmasında önemli bir madde olan sebum oluşumunu da azaltır ve cildin dış etkenlere karşı dayanıksızlaştırır. (Altındaş M. 2021) (Altunel CT. ve Kartal SP. 2019).

2-3. 3 Ek Risk Faktörleri

Dekübit ülser gelişiminin önlenmesi için birincil olarak risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna göre önlemlerin alınması gerekir. Maddeler halinde sıralayacak olursak ek risk faktörleri; hipotansiyon, mekanik ventilasyon, kronik hastalıklar, ileri yaş, yüksek beden kitle indeksi, sosyal faktörler, ekonomik faktörler, biyolojik faktörler, erken müdahale olarak sıralanabilir (Yücel A. 2017) (Altındaş M. 2021) (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019).

2-4 Dekübit Ülserinde Risk Tanılama Ölçekleri

Risk grubunda bulunan hastalarda dekübit ülser gelişim riskinin değerlendirilmesi için birçok ölçek geliştirilmiştir.

- Braden Risk Değerlendirme Ölçeği
- Norton Risk Değerlendirme Ölçeği
- Bates-Jensen Yara Değerlendirme Ölçeği
- Waterlow Risk Değerlendirme Ölçeği
- Buçh Pediatrik Basınç Yarası Risk Tanılama Aracı

- Suriadi ve Sanada Basınç Yarası Risk Değerlendirme Ölçeği gibi çeşitli değerlendirme ölçekleri kişi ve kurum tercihlerine göre kullanılmaktadır (Altunel C.T, ve Kartal S.P. 2019) (Şahin S ve Akçiçek F. 2009)

1-5 Dekübit Ülserinde Evrelendirme

Dekübit ülserlerinde evrelendirme derinliklerine göre yapılmaktadır. Evre 1'den 4'e kadar olan genel sınıflama bilinmekle beraber NPUAP 2007 yılında belirlenen evrelemeye derin doku hasarını ve evrelenemeyen evre dekübit ülserlerini eklemiştir. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019).

Evre 1: Basmakla Solmayan Kızarıklık; Bu evrede deri bütünlüğü sağlamdır. Genellikle kemik çıkıntı üzerinde basmakla solmayan eritem görülür. Koyu tenli kişilerde Evre 1 dekübit ülseri farkedilmeyebilir. Eritemli bölge ağrılı, sert ya da yumuşak, etrafındaki dokulara kıyasla daha sıcak ya da soğuk olabilir. (Agrawal K. ve Chauhan N. 2012)

Evre 2: Kısmi Deri Kaybı; Yüzeysel yaralar ve pembe kırmızı yara yatağı ile kabuksuzdur. Dermiste kısmi kayıp bulunur. Bül gelişen bölgelerde Evre 2 olarak sınıflandırılır. Büller rüptüre ya da içerisinde serum ya da seroanjyöz sıvı ile dolu olsa bile Evre 2 olarak değerlendirilir. Morarma yoktur, morarma derin doku hasarına işaret etmektedir. (Agrawal K. ve Chauhan N.2012)

Evre 3: Tam Kat Deri Kaybı; Derinin tüm katmanlarında kayıp mevcuttur. Subkutan yağ dokusu görülebilir fakat kas, kemik ya da tendon görülmez. Yaranın üzeri kabuk ile kaplanmış olabilir. Yarada ayrıca derinleşmeler ve tüneller görülebilir. Evre 3 yaralar bazı bölgelerde yüzeysel gibi görülebilmektedir bunun nedeni subkutan doku bulunmamasıdır. Bu riskli bölgeler burun köprüsü, kulak, oksipital bölge ve malleustur. Ayrıca adipoz dokunun yoğun olduğu dokularda derinliği çok olan yaralar oluşabilmektedir. (Agrawal K. ve Chauhan N. 2012)

Evre 4: Tam Kat Doku Kaybı; Deride tam kat kayıp ile birlikte kemik, tendon ya da kas dokusunda da kayıp mevcuttur. Yara üzeri kabuk ile kaplanabilir ve skar dokusu oluşabilir. Sıklıkla dekübit ülserinde derinleşme ve tünel oluşumu vardır. Burun köprüsü, kulak, oksipital bölge ve malleusta subkutan doku bulunmadığından Evre 3 yaralarda ki gibi Evre 4 te de yüzeysel gibi görülebilmektedir. Evre 4 yaralar kas ve çevre destekleyici dokulara özellikle fasya, tendon, eklem kapsülü v.b. uzanarak enfeksiyona sebep olabilir. Osteomiyelite ya da osteitte gelişebilir. (Agrawal K. ve Chauhan N. 2012)

Sınıflandırılmayan Evre; Derinliği tespit edilemeyen evredir. Bu evrede tam kat deri ya da doku kaybı mevcuttur. Sınıflanamamasının nedeni yaranın üzerinde oluşan kabuklanma (sarı, ten rengi, gri, yeşil ya da kahverengi) ve/veya skar (ten rengi, kahverengi ya da siyah) dokusudur. Kabuk ya da skar dokusu kaldırılana

kadar bu yaralar evre 3 ya da 4 olarak düşünülebilir. Genellikle alttaki derinlik fazladır. Topuklarda ki kuru, yapışık, bütün ve eritemli skar dokusu vücudun doğal örtüsüdür. Bu nedenle kaldırılmaması gerekir.

Derinliği Bilinmeyen – Şüpheli Derin Doku Hasarı; Altteki yumuşak dokuların basınç ya da sürtünmeyle hasarlanması sonucu mor ya da bordo renkli deri bütünlüğü bozulmamış veya kanla dolu büllerin oluşumu ile karakterizedir. Öncesinde çevre dokulara kıyasla ağrı, sertleşme, yumuşama, süngerleşme, sıcaklık ya da soğukluk olabilmektedir. Evre 1 de olduğu gibi derin doku hasarında da koyu tenli kişilerde derin doku hasarını tespit etmek güç olabilir. Yara ilerleyerek üzerinde ince büller oluşabilmektedir. (Agrawal K, Chauhan N.2012)

Dekübit ülseri risk grubundaki hastalarda ülser gelişme bile sürekli değerlendirilmelidir. Fakat gelişen ülserin boyutunun belirlenmesi, yüzeyinin ölçümü evrelendirme açısından önemlidir. Ölçüm çeşitli yollarla yapılabilir.

- a) Şeffaf bir asetat kullanılarak yara kenarları çizilmesi ve bu alanın ölçümünün yapılması sık tercih edilir.
- b) Dairesel olan yaralarda en uzun ekseni ile buna dik eksen birbiriyle çarpılarak yine ortalama alan bulunmuş olur.
- c) Yaranın kenarları düzgün değilse bir karelenmiş bir asetat yara üzerine tutularak yara yüzeyi içinde kalan kareler sayılabilir.
- d) Dekübit ülserinin fotoğrafının çekilmesidir. Fotoğraflar imaj üstündeki referans kullanılarak dijital olarak belli karelemeler sayılarak yine ortalama bir ölçüm sağlanmış olur.

Bu ölçümlerin tam olamaması hastanın pozisyonuna, yaranın vücut kıvrımlarında bulunmasına bağlıdır. (Topalan M. ve Aktaş Ş. 2010) (Karadağ A. 2003)

2-6 Dekübit Ülserlerinin Önlenmesi

Dekübit ülser gelişimini önlemek için 2014 yılına NPUAP tarafından öneriler bildirilmiştir. Bunlar;

- 1-Eeritemli bölgenin basınç maruziyetinin azaltılması,
- 2-Derinin kuru ve temiz tutulması,
- 3-Riskli bölgelere masaj ya da sürtünme uygulanmaması,
- 4-İnkontinas var ise bulaş ardından hızlıca temizlenmesi,
- 5-Bariyer ürünlerle derinin ıslak kalmamasının sağlanması,
- 6-Doku hasarını azaltmak için nemlendirici ürün kullanımı,
- 7-Ürün seçimi yaparken cildin nem ve ısı seviyesinin kontrol edilmesi,

8-Isıtıcı ürünlerin deri ya da dekübit ülseri üzerine direk temasının önlenmesi,
9-Kemik çıkıntı bölgelerine önleyici örtüler kullanılabileceği ve her yara örtüsü değişiminde dekübit ülser riski belirlenmesi yapılması gerektiği,

10-Pamuklu yatak örtüleri yerine ipek türevi örtüler kullanılarak sürtünme ve yırtılma nedeniyle gelişebilecek yaralanmaların daha aza indirilebileceği sıralanmıştır. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) (Goldman L. ve Schafer A.I. 1927)

Risk değerlendirme ölçekleri kullanılarak sınıflandırılan hastalarda önlemler gruplanan hastalara göre değişiklik göstermektedir.

Hafif riskli (15-18 puan) hastalarda; hareketin artırılması, yatarken topuklar korunması, hasta yatağa bağımlı ise en az iki saatte bir, tekerlekli sandalyeye bağımlı ise her saat pozisyonu değiştirilmeli ve basınç azaltıcı destekler ürünler kullanılmalı, pozisyon verilirken sürtünme, makaslama, yırtılma oluşmaması için dikkat edilmeli, bacak araları yastıklarla ya da köpük ürünler ile korunmalı, derinin nemliliğinin sağlanması gerekmektedir. (Tokgöz OS. ve Demir O. 2010)

Orta riskli (13-14 puan) hastalarda; hafif risk de olduğu gibi önlemlere ilave olarak köpük ürünlerin kullanımı ve hastaya 30° yan yatış pozisyonu verilmelidir.

Yüksek riskli (10-12 puan) hastalarda bahsedilen önlemlere ayrıca 15-20 dakikada yaptırılabilir ekzersizler eklenmelidir.

Çok yüksek riskli (0-9 puan) hastalarda ise bu önlemlere ek olarak basınç azaltmak için yatak ve minderler de kullanılmalıdır. (Şahin S. ve Akçiçek F. 2009) (Tokgöz OS. ve Demir O. 2010)

Genel durum bozukluğu bulunan, immobil, üzerinde kateter ya da diğer cihazların bulunduğu hastalarda pozisyon verilmesi güçtür. Pozisyon vermek için özel geliştirilmiş yastık, yatak, örtü gibi birçok ürün bulunmaktadır. Destek yüzeylerin amacı; hastanın temas eden bölgesinde bu yüzeye temas eden kısımlarda vücut yüzey alanını artırarak ya da basınca maruz kalan bölgeleri ara ara değiştirerek bölgedeki basınç süresini azaltmaktır. (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019). (Goldman L. ve Schafer A.I. 1927)

Bu malzemelerin seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Risk grubunda bulunan hastalar ile dekübit ülseri gelişmiş hastalarda bu ürünlerin seçimi için daha da dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda destek yüzeyler hastanın ihtiyacı, risk faktörleri, hareketsizlik derecesi, kilosu ve kütlesi, ülser var ise yeri, evresi ve derinliği belirlenerek seçilmelidir. (NPUAP 2014) Bu ürünlerin olumsuz yönü pahalı ve büyük olmasıdır. (Altındaş M. 2021).

Ayrıca araştırmalarda dekübit ülseri önlenmesi için hemşirelerin yeterli bilgiye sahip olmadığı ve tanılama ölçeklerini doğru kullanamadıklarını göstermektedir. (Uzun Ö. 2010)

1-7 Dekübit Ülserinde Tedavi

Dekübit ülserleri önlenmelidir. Bu nedenle tedavide ilk yaklaşım yara açılmasını önlemektir. Alınan önlemlere rağmen gelişen yaralarda yapılması gereken enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyonun tedavisi ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasıdır. (Altunel CT.ve Kartal SP. 2019)

1-7.1 Sistemik Tedavi

Hastalarda yara iyileşmesi sorunsuz devam edebilmesi için serum albümin düzeylerinin en az 2 g/100 ml olması gerekir Günlük protein A ve C vitaminleri gereksinimi karşılanmalıdır. Anemik hastalarda uygulamalara rağmen hemoglobin değerlerinin istenilen düzeye getirilmemesi durumunda kan transfüzyonu yapılabilir. (Altındaş M. 2021) (NPAUP 2014) (Altunel CT.ve Kartal SP. 2019) Enfeksiyon bulgularının değerlendirilmesi; eğer enfeksiyon var ise tedavi edilmesi yara iyileşmesinde önemli etkenlerdendir. Enfeksiyon belirtileri olmadan yara iyileşmesi gecikmiş ise biofilm oluşumu açısından hastayı değerlendirmek gerekir (Donlan RM, Costerton JW. 2002) Sistemik enfeksiyon uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Solunum sıkıntısı olan hastalarda sıvı miktarı arttırılmalı ve solunum rehabilitasyonu sağlanmalıdır. Dekübit ülseri olan bölgede kontaminasyon enfeksiyonu geliyorsa erken dönem önlemlerin alınması gereklidir. Dekübit ülserinde sistemik antibiyotik tedavisi sürüntü kültürlerinin doğru alınamama olasılığı nedeni tartışmalı bir konudur (Altındaş M. 2021). Topikal antibiyotik kullanımı yan etki gelişmesi ve direnç oluşturma riski nedeni ile özel durumlar dışında kısıtlanmalı ve uzun süre kullanılmamalıdır (NPAUP 2014) (Livesley NJ, Chow AW. 2002) (Altunel C.T. ve Kartal S.P. 2019) Dekübit ülserlerinin önlenmesinde ve tedavisinde temel ilke; ağırlığa maruz kalan bölgelerin basıncını en aza indirmek ve uzun süreli basıdan korunmaktır. İmmobil hastaların pozisyonu 2 saate bir değiştirilmeli; tekerlekli sandalye kullanan hastalara her yarım saatte bir kollarından güç alarak kendilerini kaldırmaları gerektiği söylenmelidir. (Altındaş M. 2021) (NPUAP 2014) İlave sistemik tedaviler; spazmın giderilmesi (Altındaş M. 2021), kontraktürlerin düzeltilmesi (Yücel A. 2001) (NPAUP 2014), ağrının ve nemliliğin kontrolü (NPAUP 2014) olarak sıralanabilir.

1-7.2 Lokal Tedavi

Dekübit ülser tedavisinde öncelikle dikkat edilmesi gereken konu yara temiz tutulması ve pansumanda uygun şekilde temizlenmesidir. Dekübit ülserlerini lokal tedavisi konservatif yara bakımı ve cerrahi işlemlerini içermektedir. (NPAUP 2014). Topikal yara bakımının amaçları; yaranın nemli tutulması, yaradaki ölü dokuların mekanik olarak uzaklaştırılması ve bakterisit etki ile yarada enfeksi-

yon gelişmesinin engellenmesidir. Pansuman amacı ile kullanılan solüsyonların farklı türleri mevcuttur. Bunlar arasında serum fizyolojik, povidon-iyod hidrojen peroksit, asetik asit ve sodyum hipoklorid (Dakin solüsyonu) gibi bakterisidal solüsyonlar ve gümüş sülfadiyazın örnek olarak verilebilir. Ek olarak birçok pasif kapama ürünü (kompozit örtüler, transparan film örtüler, hidrokolloid örtüler, hidrofiber örtüler, köpük (foam) örtüler, alginat örtüler ve alginatlı yara doldurucular, silikon jel tabakalar, antibakteriyel örtüler, yara doldurucular, hidrojel örtüler, özel emici ve yapışmaz örtüler, Kkoku absorbe ediciler) ve aktif kapama ürünü (topikal negatif basınç, non-invaziv elektromanyetik pulse stimülasyonu, ışın tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, topikal oksijen tedavisi, topikal ozon tedavisi larva (maggot) tedavisi, jet lavaj irrigasyon sistemleri, kök hücre teknolojileri, lazer tedavisi, ultrason tedavisi, biyolojik büyüme faktörlü yara örtüleri, hypericum perforatum uygulaması tercihi yapılabilmektedir. (Gürsoy A. 2007) (Fonder E. 2008) (Altay P. ve Başal G. 2010) (NPAUP 2014) (Topalan M. ve Aktaş Ş.2010) (Yücel A. 2017). (Marti- Carvajal ve ark. 2015) (Mutlu S. ve Yılmaz E. 2019) Bakterisidal solüsyonlar enfeksiyon gelişimi önleyebilir ve oluşan enfeksiyonu geriletebilmektedir fakat cilt üzerinde toksik etki de yapabilirler.

Dekübit ülserlerinin tedavisinde en son aşamada cerrahi tedavi düşünülmelidir. Konservatif tedavinin takibi de bir plastik cerrah tarafından olmalıdır. (NPAUP 2014) (Altındaş M. 2021) (Topalan M. ve Aktaş Ş. 2010) (Yücel A. 2017). Dekübit ülserlerinde cerrahi tedavide yapılan işlemler; eksizyonel debridman (cerrahi, otolitik, emzimatik, larval ya da mekanik yolla yapılabilir), kemik çıkıntıların uzaklaştırılması ve yaranın kalıcı bir örtü ile örtülmesinden oluşur. Cerrahi debridman konservatif tedavinin etkin olmayacağı, nekrotik, biyofilm oluşmuş yaralarda ilk seçenektir. Debridmanın ameliyathane şartlarında steril bir ortamda, uygun ışık, yeterli malzeme ve koter varlığında yapılması daha doğrudur. Debridmanın ardından topikal yara bakımı yapılabilir. Debridman sonrası topikal yara bakımının amacı yarayı cerrahi olarak kapatmaya hazır hale getirmektir. (Ünal D. ve Tayfur M. 2017) (NPAUP 2014) (Altındaş M. 2021) (Goldman L. ve Schafer A.I. 1927)

2-8 Apiterapi Tanımı Ve Tarihçesi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) “geleneksel tıp” ın tanımını aralarında biraz farklılık olsa da, hem her yönden sağlık halinin devamı hemde hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılabilecek ve ülkenin sağlık sistemi içinde yer almayan sağlık bakım hizmetleri grubu olarak tanımlamışlardır. (Yıldırım A. ve Tekeoğlu İ. 2018) (Karahancı ON. ve ark. 2015) Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygula-

maları (GETAT) Yönetmeliği 27 Ekim 2014'te yayınlanmıştır ve ülkemizde de arı ürünlerinin sağlıkta kullanımı artmıştır. (Ünal M. ve Dağdeviren HN. 2019) (Çelik K. ve ark. 2019) (Bıyıklı Sarı E. 2019).

Latince arı anlamına gelen 'apis' teriminden köken alan apiterapi başka bir ifade ile arı terapisi, terapötik amaçlar için sağlık alanında arı ürünlerinin kullanılmasıdır. Bir başka tanım ise; arı ve arı ürünlerini koruyucu ve bazı hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı uygulama yöntemi olarak kullanılması biçimidir. Arı ürünleri bal, balmumu, arı poleni, propolis, arı sütü, apilarnil ve arı zehiri olarak sıralanabilir. (Çelik K. ve ark. 2019) (Özdemir G. ve ark. 2021)

Arıların ürettiği çok fazla ürün bulunmaktadır. Bu ürünler birçok farklı özellikteki durumlarda olumlu sonuçlar göstermektedir. Bu olumlu etkilerden bazıları antimikrobiyal özellikleri, iştah açıcı olması, sindirimi kolaylaştırması, metabolizmayı hızlandırması ve yağ birikimini azaltması, anti-tümör etkisi bulunması gibi sıralanabilir ek olarak bilinen diğer bir husus arı ürünlerinin tedaviden çok koruyucu amaçlı kullanımının daha yaygın olduğudur. Apiterapi ürünlerinin hastalıkların önlenmesinde bağışıklık sisteminin güçlendirildiği için kullanımı her geçen gün artmaktadır. (Çelik K. ve ark. 2019) Apiterapi ürünleri güvenilir kaynaklardan doğal olarak elde edilmesi önemlidir. Bu ürünlerin doğru miktarlarda, uygun yaş gruplarında ve allerjisi olmayan bireylerde ve ayrıca kontrollü olarak kullanımı önemlidir. Bu amaçlara dikkat ederek kullanımı sağlığı korumak, geliştirmek ve tedaviye yardımcı olarak sağlıkta tercih edilebilir. (Özdemir G. ve ark. 2021)

Apiterapi ürünlerinin sağlık üzerinde yararlı etkileri olduğu kadar toksik etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Allerjik bireylerde ve arı sokması ya da arı ürünlerine karşı allerjisi bilenen bireylerde dikkatli olunmalıdır. Arı ürünlerinin toksik bileşenleri içerme durumu da kullanılmadan önce dikkat edilmesi gereken noktalardan biridir. (Özdemir G. ve ark. 2021) Bir yaşının altındaki bebeklerde allerji riski nedeniyle bağışıklık sistemi tam olgunlaşmadığı için apiterapi uygulamaları önerilmemektedir. (Çelik K. ve ark. 2019).

Antik çağlardan itibaren arı ürünlerinin insan sağlığını korumak ve geliştirmek için kullanımına ait ilk bilgiler bulunmaktadır. Anadolu'da Çatalhöyük kazılarında (M.Ö 7000) arı ürünlerinin kullanımına ait izler bulunmuştur Apiterapi tarihi eski Mısır, Yunanlılar, Romalılar, Çin'e kadar gitmektedir. (Çelik K. ve ark. 2019) Bal mumu ile ilgili tarihi dönemlere ait birçok kanıt içinde en önemlisi mumyalardır. Antik Mısır kültürü içindeki balmumunun en büyük kullanım alanı mumyalar olmuştur. (Topal E. ve ark. 2020). M.Ö. 1500'ler de ki Ebers Papirusunda da keten tiftiği, hayvan yağları ve balın, yaraların topikal tedavisinden bahsedilmektedir. (Topalan M. ve. Aktaş Ş. 2010)

Güneş yanığının ve ülserlerin bal ile tedavisi, Roma döneminde yaşamış Yunanlı hekim Dioscorides (MS yaklaşık 50) tarafından *De Materia Medica*’da belirtilmiştir (Molan, 2001 aktaran Çelik K. ve ark. 2019). Yara tedavisinde bal kullanımı; ünlü hekim İbn-i Sina’nın notlarında belirtilmiştir. (Topalan M. ve Aktaş Ş. 2010) Hipokrat (MÖ 460-370), artrit ve diğer eklem rahatsızlıklarında arı zehrini kullanmıştır. (Çelik K. ve ark. 2019) Slovenya’da kazılarda bulunan insan çene fosillerinde 6500 yıl önce diş dolgusu olarak balmumunun kullanıldığı aktarılmaktadır. (Bernardini F. ve ark. 2012)

Görüldüğü gibi çok kaynakta tek başına ya da bitkilerle karıştırarak veya şurup, merhem haline getirerek bal tedavisine yer verildiği görülmüştür.

2-8.1 Bal Ve Bal Mumunun Kimyasal Yapısı, Bileşimi

Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği’nde bal; bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımları salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının bal arısı tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirilerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı doğal bir ürün olarak tanımlanmaktadır. (Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği) (Silici S. 2019)

İçerisinde farklı biyoaktif maddeler bulunduran ve doğal bir gıda olan bal ürünlerine katkı yapılması ya da doğal yapısındaki maddelerin azaltılması/çıkartılması kanun ve yönetmelikler uyarınca yasaklanmıştır. %82 karbonhidrat, %17 su, %0.7 mineral, %0.3 protein, vitamin (B6, C, tiamin, niasin, riboflavin, nikotinik asit ve pantotenik asit), organik asit, fenolik bileşikler ve serbest aminoasit gibi makro ve mikro bileşenlerden oluşmaktadır. Oligosakkaritler ve monosakkaritlerce zengin, içeriğindeki organik asitler nedeni ile titrasyon asitliği yaklaşık %0.57 ve pH yaklaşık 3.5-5.5 olan; minerallerce zengin yapıda bir üründür. Diastaz, invertaz ve β -glikozidaz enzimlerini içerdiği gösterilmiştir. İçeriğinde bulunan flavonoidler (luteolin, kuersetin, apigenin, galangin vd), fenolik asitler’in (kafeik asit, ferulik asit vd) balın fonksiyonel yapısını etkilediği bildirilmiştir. (Çelik K. ve ark. 2019) (Karadal F. ve Yıldırım Y. 2012) (Chua, L.S. ve ark. 2013) (Özmen N. ve Alkın E., 2006) (Sak-Bosnar M. ve Sakaç N. 2012) (Yusoff K.M. ve ark. 2015)

Bal mumunun içeriğinde 300 ‘den fazla madde bulunmaktadır. Çok karmaşık bir yapısı vardır. İçeriğinde ortalama 50 aroma maddesi belirlenmiştir. Glikoz, fruktoz ve sakaroz gibi balın ham maddelerini içerir (Alvarez-Suarez ve ark. 2013 aktaran Çelik K ve ark. 2019) Kimyasal yapı olarak esterler, hidrokarbonlar, yağ asitleri ve az miktarda su içermektedir. Ergime sıcaklığı 62-65 °C, donma sıcaklığı 60,5 °C ve özgül ağırlığı ortalama 0,960 ile 0,970 dir. Bal mumu arıla-

rın yaşaması için gerekli olan fonksiyonlarını sağladığı peteğin ham maddesini oluşturur. Bal mumu diğer arı ürünleri olan bal, polen, arı sütü ve arı zehri gibi doğal bir üründür. Bal mumunun çok geniş bir kullanım alanı vardır. Bal mumu sabun, krem, tekstil sektöründe, boya, kayıt sanayinde ve sağlıkta kullanımı bulunmaktadır. Ayrıca bal mumu süs eşyası yapımında da kullanıldığı ifade edilmiştir (Topal E. ve ark. 2020) (Çelik K. ve ark. 2019). Kollajen üretimini arttırma, dejeneratif süreçleri geciktirme ve immun mekanizmaları destekleme özellikleri Bal mumunun kozmetik alanda geniş kullanım alanı bulmasını sağlamıştır (Çelik K. ve ark. 2019)

Yapılan araştırmalarda birçok farklı kombinasyon ile bal ve bal mumlu karışımların antimikrobiyal ve antifungal etkinliği ortaya konmuştur. (Fratini F. ve ark. 2016) Farklı çalışmalarda Bal mumu-zeytinyağı-tereyağı ve bal mumu, zeytinyağı ve *A. tinctoria* (L.) Tausch birleşimleri ikinci derece yanık yaralarında denenmiştir. Sonuçta büyüme faktörlerinin salgılanmasını arttırmış epitelizasyonu hızlandırmış, pansuman yenileme esnasındaki ağrıyı azaltmış ve hastaların taburculuğunu hızlandırmıştır. (Gümüş K. ve Özlü ZK. 2017). (Bayır Y. ve ark. 2019). Bal, bal mumu ve zeytinyağı karışımı kullanımının bez dermatiti, sedef hastalığı ve egzama tedavisinde, kemoterapinin etkisi ile oluşan oral mukozit tedavisinde mantar enfeksiyonlarının tedavisinde, hemoroid ve anal fissür tedavisinde, birçok cilt rahatsızlıklarında Pitriyazis versikolor hastaları, Tinea cruris ve corporis' tedavisine fayda sağladığı bildirilmiştir. (Al-Waili 2004)

Bal uygulanan yaraların candida albicans ajanlarının hücre duvarında yıkıcı etki yaptığı belirlenmiş ve bu ajanların tedavisinde önerilmiştir (Canonico B. ve ark. 2014) Diyabetik yaralarda bakteriler balın ihtiva ettiği bol miktarda glikozu oksijensiz ortamda metabolize edip laktik aside çevirerek kötü koku yerine amonyak, amin ve sülfür komponenti oluşmasına neden olduğu belirtilmiştir. (Çürük NG. ve Savsar A. 2016)

Martinotti ve Ranzato 2015 yaptıkları bir çalışmada propolisin antimikrobiyal ve antienflamatuvar özelliklerinden dolayı birçok hastalıkta korunma ve hastalıkların tedavisi için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, toksisitesi nadir görülen propolisin, yanık yönetimi, cilt hücresi proliferasyonunu, aktivasyonunu ve büyüme kapasitesini arttırmak için mükemmel bir aday olarak göstermektedirler. (Martinotti S.ve Ranzato E. 2015)

Türkiye de yapılan bir çalışmada yara bölgesinin temizliği yapılırken bal sarıgısı kullanılmış bu hastalarda ağrı algısı olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca balın yapışmama özelliği yara yerinde oluşan yeni granülasyon dokusunun hasarlanmasını engellemiştir. (Yusoff KM. ve ark. 2015).

Yusoff KM. ve ark 2015 de yaptığı çalışmada mikroorganizma üremeleri azal-

mış, nekrozlu alanda debridman sağladığı, kötü kokuyu azalttığı, ödemi engellediği, ampütasyon ihtiyacını azalttığı sonuçlarını ortaya koymuştur. (Yusoff KM. ve ark. 2015).

Başka bir çalışmada balmumunun ülseratif kolitli sıçanlarda kolon mukozasını koruduğu, diyare üzerinde etkinliği olduğu, makroskopik ve histolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir. (Cuevas VM. ve ark. 2017)

Post op tonsillektomili çocuklarda ballı süt verilmesi kanamanın önlenmesinde, ağrının azaltılmasında ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında etkili olmuştur. (Gülbetekin E. 2015)

2-8.2 Bal Ve Bal Mumunun Yara Bakımında Kullanımı

Aşağıda bal ve bal mumunun hangi etki mekanizmaları üzerinden yara bakımı için tercih sebebi olduğu ve bakımda hangi yönleri ile olumlu etkiler sağladığına değinilmiştir.

Bal ürünlerinin açık kesikler, yanıklar dahil olmak üzere birçok alanda kullanımı mevcuttur. Yaraların tedavisi için antibakteriyel, anti-enflamatuar ve ağrı giderici özellikleri sayesinde topikal olarak uygulanması tercih edilmektedir. Bal içerikli ürünler kronik enfekte yaralarda, vasküler yeterlilik varsa kullanılabilir. Uygulamada balın günde 1-4 kez kullanılabileceği belirtilmekle birlikte, bal yara örtüsünün ise günde değiştirilme sıklığına ilişkin çalışma bulunmamaktadır (Türsen Ü. 2013)

Balın ozmotik etki sağlayarak ve düşük pH değerine sahip olarak ayrıca kimyasal içeriğinde bulunan bazı maddeler sayesinde antibakteriyel özellik sergilemektedir. Bal pH'sı 3,2-4,5' arasında bulunur. Patojen mikroorganizmaların ortalama üreme pH'ları 6.0-7,4' aralığında olduğu bildirilmektedir. Saf balda doğal olarak olan asidik özelliği antibakteriyel etkisini sağlamaktadır. Antibakteriyel etkinliğe sahip olmasının temel nedenleri flavonoid ve fenolik asit varlığının yanı sıra, içerisinde enzimatik bir etkiyle açığa çıkan normalde sitotoksik etki gösteren hidrojen peroksit (H_2O_2)tir. İçeriğindeki antioksidanlar H_2O_2 nedeni ile oluşacak oksidan etkiyi dengelemektedir. Aynı zamanda H_2O_2 içeriğinin endotelial büyüme faktörlerinin salınımını tetiklediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada takip edilen yaralarda toplam on dört farklı tip mikroorganizma izole edilmiş ve başlanan topikal bal uygulamasının üçüncü haftasında yaradaki tüm patojenik mikroorganizmaların (dirençli bakteriler dahil) erdike olduğu belirlenmiştir. Enfekte yaralardaki antibiyotik-rezistan bakterilere (Özellikle de methicillin-resistan staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) ve pseudomonas suşlarına karşı olan etkinliği nedeni ile bal enfekte yaralarda kullanılabilen bir üründür. Bazı kaynaklarda balın virüs, mantar ve parazitlere karşı

da inhibe edici özellikleri olduğu vurgulanmaktadır (Yusoff, K.M. ve ark. 2015). (Çelik K. ve ark. 2019) (Aksoy Z. ve Dığrak M. 2006) Yara bakımında bal içe-rikli yara örtüleri kullanılabilir. Kullanımları oldukça kolaydır fakat bu ürünlerin pahalı ürünler olması kullanım sınırlılığına neden olmaktadır. (Topalan M. ve Ak-taş Ş. 2010)

Yara pansumanında kullanılan bal, antibakteriyel özelliği bulunmasının ya-nında, oluşan kokunun giderilmesini sağlar. Ayrıca kabuk ve nekrotik dokuyu ya-radan uzaklaştırılmasını sağlar ve cerrahi debritleme ihtiyacını geciktirir. Fibrob-lastların, epitelial hücrelerin ve yeni damarların gelişimini hızlandırılığı için deri greft tedavisi ertelenebilir. Yapılan çalışmalarda yüzeysel yanıkların daha hızlı iyileştiği, hipertrofik skar ve yanık sonrası kontraktür gelişimini azalttığı göste-rilmiştir. Kronik yaraların geleneksel tedaviye cevap vermediği durumlarda kul-lanımını da çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca balın doğal bir fonksiyonu olan hidrojen peroksit üretmesi ile yara dokusunda bulunan proteazlar etkinleşir ve yaralarda hızlı bir şekilde otolitik debridman yapılır. Yapılan hayvan deneyle-rinde yanıklarda, enfekte olmamış tam kat yaralarda ve Staphylococcus aureus ile enfekte yaralarda balın yarada iyileşme hızını arttırdığı, inflamasyonu azalt-tığı bildirilmiştir. (Molan P.C. 2001) (Özmen N. ve Alkın E. 2006) Balın yarala-rın sterilizasyonundaki etkinliği, yaranın iyileşme sürecine katkıda bulunan çok önemli bir faktördür. (Yusoff K.M. ve ark. 2015) Balla yapılan pansumanlar yara-ya yapışmadığından kolay ve ağrısız şekilde çıkarılabilir. Yara temizliğinde yeni oluşan dokular da hasar görmemiş olur. Yaraların nemi korunarak balla sterilize edilmiştir. Kemiiği ortaya çıkmış (ekspoze) yaralar için bal, kemikleri sağlam tut-mak için gerekli nemi sağlamaktadır. Bal granülasyon dokularını olağanüstü hız-la kemikleri kapatacak şekilde uyarmaktadır. (Yusoff, K.M. ve ark. 2015). Bal, aşırı skar oluşumunu azaltarak yara iyileşmesini hızlandırır. Bu nedenle doğal bir ürün olan balın kullanımı, büyük ve komplike yaraların tedavisinde maliyet et-kin, güvenli ve verimli olabilir. (Taşkandı H. 2021).

Yara iyileşmesinde etkili olan faktörlerden biri hücre içine glikoz girişine yardımcı olan hidrojen peroksittir. Hidrojen peroksitin, insülin reseptörünün tiro-zin fosforilasyonunu ve sağlam hücrelerde tirozin kinaz aktivitesini stimüle ettiği bilinmektedir. (Yusoff, K.M. ve ark. 2015) Bal ünlü pansumanlar anjiyogenezi uyarmaktadır. Hidrojen peroksitin düşük konsantrasyonda salınması anjiyogene-zi ve fibroblast gelişimini arttırmaktadır. (Yusoff, K.M. ve ark. 2015) Balın içinde bulunan bileşikler, yaranın oluşun dokunun beslenmesini sağlar ve granülas-yon dokusu oluşumunu hızlandırır. (Molan P.C. 2001)

Bal mumu yaraya doğrudan ya da pansuman ile uygulandığında nem ve mik-roorganizmalara karşı yalıtkan olarak görev yapar. Bal mumunun sindirilmeden

atılması ayrıca balmumunda çözünen maddelerin yavaş salınımı sağlık alanında tıbbi ilaçların yapımında tercih edilmesini sağlar (Çelik K. ve ark. 2019, Topal E ve ark. 2020)

Balın kendi doğal formunda yüksek şeker konsantrasyonu bulunduğu için bal, bakteri hücrelerini kurutan güçlü ozmotik etkiye sahiptir. Ozmotik etkisi ile çevre dokuda ve yaranın altındaki dolaşımda bulunan sıvının yaraya doğru hareket etmesini artırır. Ödemin azaltılıp sönmesi de balın higroskopik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu şekilde yara yüzey alanı azalmaktadır. (Yusoff, K.M. ve ark. 2015) (Molan P.C. 2001)

Bal serbest radikalleri ortamdan temizler, oksidasyon sürecini önler veya antioksidan enzimlerin üretimini artırır ve oksidatif stresin azalmasını sağlayan indirgeyici kimyasallardır. (Becker et al., 2014; López-Alarcón & Denicola, 2013 aktaran Çelik K ve ark. 2019) (Köksel H. 2007)

Bal ürünü uygulamalarının antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır. Bu etki, yarada ödemi azaltır, azalan ödem bölgesinde dolaşımı artırarak oksijenlenmesini sağlar. Balda bulunan az miktardaki su, gerekli nemi sağlarken eş zamanlı olarak ozmotik etki ile yara içindeki fazla sıvıyı yara dokusundan uzaklaştırır bu durum doku dehidratasyonunu engellemesinin yanı sıra yaranın pansuman malzemesi ile yapışmasını önleyerek pansuman değişimindeki ağrıyı azaltır (Yapucu Güneş Ü. 2005) (Molan P.C. 2001) (Vandamme L. ve ark. 2013)

2-8.3 Bal ve Bal Mumunda Temel Sorunlar

Arılarda görülen hastalıklara ve arılara karşı olan zararlılara arıcıların kullandığı veteriner ilaçları iç kaynaklı olarak bal mumunu etkilemektedir. Ayrıca çiftçilerin kullandığı bitki koruma ilaçları da dış kaynaklı bal mumunu etkilemektedir. Bu etkenler bal mumunun yapısında kalırlar ve sorunlarına yol açabilirler. (Topal E. ve ark. 2020)

3-Sonuç

Dekübit ülseri risk grubunda olan hastalarda sık takip edilmesi gereken önemli hemşirelik bakım hizmetlerinden birisidir. Bu nedenle erken dönemde risk değerlendirmesi, dekübit ülseri oluşmadan önce gerekli önlemlerin alınması ve oluştu ise uygun pansumanının yapılması oldukça önemlidir. Ülkemizde yara bakımı yapılırken pansuman ürünlerinin seçimi çoğunlukla hemşire tercihinine bırakılmaktadır. Bilinen pansuman türlerinin kullanımına ek olarak alternatif yöntemlere de sıklıkla başvurulduğu bilinmektedir. Dekübit pansumanında kullanılan alternatif yöntemlerden bir tanesi de balmumu pansumanıdır. Bal ve Balmumu pansumanının özellikle Evre 2-3-4 derin yaralarda granülasyon dokusunu destek-

leyerek daha hızlı bir kapanmaya destek olduğu belirtilmektedir. Bal ya da diğer arı ürünleri ile yapılan çalışmalar olmasına karşın balmumu ile hasta bireyler üzerinde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Klinikte kullanımın yaygınlaşabilmesi için balmumu pansumanı ile ilgili daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Agrawal K, Chauhan N. Pressure ulcers: Back to the basics. *Indian J Plast Surg* 2012;45(2):244-54.
2. Aksoy, Z. ve Dığrak, M. Bingöl Yöresinde Toplanan Bal ve Propolisin Antimikrobiyal Etkisi Üzerinde İn Vitro A6raştırmalar. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*.2006;18(4): 471-478.
3. Altay P. ve Başal G. Yara Örtüleri. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*. 2010; 4(1), 109-121
4. Altındaş M. (2021). Bası Yaraları ve Güncel Tedavisi. 5. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*. 2021;1-4
5. Altunel CT. ve Kartal SP. Dekübit ve Bası Ülserleri. *Türkiye Klinikleri*. 1. Baskı. Ankara. 2019; 87-94.
6. Al-Waili, NS. An Alternative Treatment For Pityriasis Versicolor, Tinea Cruris, Tinea Corporis and Tinea Facie With Topical Application Of Honey, Olive Oil and Beeswax Mixture: An Open Pilot Study. *Complementary Therapies İn Medicine*. 2004; 12(1): 45-47.
7. Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr Med Chem* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 14];20(5):621–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298140> aktaran Çelik K. ve ark. Apiterapi El Kitabı. *Son çağ Akademi Yayınları*. 1. Baskı. 2019;225-271
8. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Profener F, von Renteln- Kruse W. Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. *Dtsch Arztebl* 2010;107(21):371-81.
9. Bayır Y, Ün H, Ugan RA, Akpınar E, Çadırcı E, Çalık İ, Halici Z. The Effects Of Beeswax, Olive Oil and Butter Impregnated Bandage On Burn Wound Healing. *Burns*, 2019; 45(6):1410-1417
10. Bernardini, F., Tuniz, C., Coppa, A., Mancini, L. & Dreossi, D. Et al. (2012). Beeswax as dental filling on a neolithic human tooth. *Plos ONE*, 7(9): e44904
11. Bıyıklı Sarı E. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 6 Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) İle İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. Aile Hekimliği Anabilim Dalı *Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2019; 1-8
12. Canonico B, Candiracci M, Citterio B, Curci R, Squarzone S, Mazzoni A, et al. Honey Flavonoids İnhibit Candida Albicans Morphogenesis By Affecting DNA Behavior and Mitochondrial Function. *Future Microbiol*.

2014;9(4):445-56).

13. Chua L.S., Rahaman N.L.A., Adnan N.A., Tijh T., Tan E. Antioxidant Activity Of Three Honey Samples İn Relation With Their Biochemical Components. Journal Of Analytical Methods İn Chemistry. 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/313798>)
14. Cuevas V.M, Ravelo-Calzado Y, Zamora-Rodriguez Z, Puig MN, Valle-Clara M, Perez-Guerra-Y, Oyarzabal-Yera A, Jiménez-Despaigne S, Mas Ferreiro R. Dekstran sülfat ve etanol ile indüklenen ülseratif kolit üzerinde bal mumu alkollerinin (D-002) sıçanlardaki etkileri]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. Nisan-Haziran 2017;34(2):176-182.
15. Çelik K. ve ark. Apiterapi El Kitabı. *Son çağ Akademi Yayınları*. 1. Baskı. 2019;225-271
16. Çınar F. Kula Şahin S. Eti Aslan, F. Yoğun Bakım Ünitesi'nde Basınç Yaralarının Önlenmeye Yönelik Türkiye'de Yapılmış Çalışmaların İncelenmesi; Sistematik Derleme. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018; 7 (1), 42-50
17. Çürük NG.ve Savsar A. Diyabetik Ayak Ülserinde Bal Kullanımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2016;32 (2): 143-152
18. Donlan RM, Costerton JW. Biyofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:167-93
19. Fonder E. Treating The Chronic Wound: A Practical Approach To The Care Of Nonhealing Wounds And Wound Care Dressing. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. 2008; 58 (2), 185-206
20. Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., Felicioli, A. 2016. Beeswax: A minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9): 839-843.
21. Goldman L. ve Schafer A.I. Goldman's Cecil Medicine Kitabı.1927. Çeviri Editörü Serhat Ünal. Güneş Tıp Kitapevi. Baskı 24. 2015;109
22. Gülbetekin E. Tonsillektomi operasyonu yapılan çocuklarda ballı sütün kanama ağrı ve yara iyileşmesine etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2015
23. Gümüş K, Özlü Z.K. The effect of a beeswax, olive oil and Alkanna tinctoria (L.) Tausch mixture on burn injuries: an experimental study with a control group. *Complementary Therapies in Medicine*, 2017;34:66-73.
24. Gürsoy A. Yara Örtüsü Seçimi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2007;4(1), 6-9
25. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/12/20051217-9.htm>; Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (Tebliğ No: 2005/49) Erişim Tarihi 01.03.2022
26. Karadağ A. Basınç Ülserleri: Değerlendirme, Önleme ve Tedavi. *Cumhuri-*

- yet. *Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*. 2003;7 (2) 41-48
27. Karahancı ON, Öztoprak YÜ, Ersoy M, Ünsal ZÇ, Hayırlıdağ M, Örnek Büken N. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ile Yönetmelik Taslağı'nın Karşılaştırılması. *Türkiye Biyoetik Dergisi*. 2015;2(2):117-26
 28. Köksel H. Karbonhidratlar. Gıda Kimyası, Editör İ. Saldamlı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 3. Baskı, Ankara. 2007;7 2-77
 29. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1390-6
 30. Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Growth Faktors For Treating Diabetic Foot Ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 1, 8548
 31. Martinotti S, Ranzato E. Propolis: A new frontier for wound healing? *Burns- Trauma. Oxford University Press*. 2015; 3: 9.
 32. Molan PC. Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *Am J Clin Dermatol*.2001;2(1):13-9
 33. Mutlu S. ve Yılmaz E. Yara Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019; 8(4), 481-494
 34. Özdemir G, Ersöz E, Dilek N.M. Apiterapi ve Sağlık. *Black Sea Journal of Health Science*. 2021; 4(2):1-5
 35. Özmen, N. Alkın, E. Balın Antimikrobiyel Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2006;(4): 155-160
 36. Sak-Bosnar M., Sakaç N. Direct potentiometric determination of diastase activity in honey. *Food Chemistry* 2012. 135(2): 827-831).
 37. Silici S. Bal Arısı Ürünleri ve Apiterapi. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2019;7(9): 1249-1262,
 38. Şahin S. ve Akçiçek F. Yaşlı hastada bası yaraları önleme, tanı ve tedavisi. *Akademik Geriatri Dergisi*. 2009;1308-5115
 39. Tokgöz OS, Demir O. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Bası Yara İnsidansı ve Risk Faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2010;26(3):95-8.
 40. Topalan M. ve. Aktaş Ş. Güncel Yönleri İle Kronik Yara. Ankara, Türkiye, *Aygül Ofset Matbaacılık*, 2010;143-171
 41. Topal E, Ceylan Ö, Kösoğlu M, Margaoan R, Cornea-cipcigan M. Bal Mumunun Yapısı, Kullanım Alanları ve Bazı Temel Sorunları. *U.Arı.D.-U.Be-e.J*.2020; 20(2): 209-220, DOI:10.31467/uluaricilik.781259
 42. The National Pressure Ulcer Advisory Panel.Pressure Ulcer Stages Revised by NPUAP.Erişim. <http://www.npuap.org/> 10.12.2021
 43. Türsen Ü. Ülser Tedavisinde Yara Örtüleri. *Turkisk Lournal of Dermatology* 2013;7:61).

44. Usanma Koban B.A. Palyatif Bakım Hastalarında Bası Yarası Oluşumunu Etkileyen Faktörlerin Analizi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2018; 7-19
45. Uzun Ö. Tan M. A Prospective, Descriptive Pressure Ulcer Risk Factor and Prevalence Study At A University Hospital In Turkey. *Ostomy Wound Management* 2007; 53: 44-56.
46. Ünal D. ve Tayfur M. Biyofilm. *Güncel Gastroenteroloji* 21/2. Haziran.2017; 108-114
47. Ünal M. ve Dağdeviren H.N. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri. *Fam Med*. 2019;8(1):1-9
48. Yapucu Güneş Ü. Balın Yara Bakımında Etkinliği. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2005;9(2):35-40
49. Yıldırar A. ve Tekeoğlu İ. Tamamlayıcı Tıp ve Güncel Apiterapi Uygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2018;2(2):64-73
50. Yusoff KM, Bekdemir Y, Öztürk F, Akka ZS, Suhaimi A, Ali MRM, Yusoff MYBM. Bal Sargısının Kronik Yaralar ve Ülserlerin İyileşmesindeki Etkinliği. Arı Ürünleri ve Sağlık (Apiterapi). Editörler Yücel B. ve Akçiçek E. 11. Bölüm. Sidas Yayınevi. Ekim 2015;78-89
51. Yücel A. Hypericum Perforatum Yağının Dekübitis Ülserinin İyileşmesi Üzerindeki Etkisi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilimdalı. Yüksek Lisans Tezi.2017;18-48
52. Yücel A. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı; Ed: Aydemir E H., Altındaş M. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum dizisi. İstanbul. 2001;131-150
53. Vandamme L., Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S. Honey In Modern Wound Care: A Systematic Review. *Burns* 2013;39(8):1514-25

Bölüm 20

İyi Huylu (Benign) Kemik Tümörleri

Tuğrul Ergün¹

¹ Dr., İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Liv Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 34000, İstanbul, Türkiye. drergun@gmail.com. Telefon: +09 5315722661 Orcid No:0000-0002-5615-3394

Benign kemik tümörleri kendi içinde çeşitlilik gösteren semptomlar bulundurur ve farklı patolojik formlarda ortaya çıkmaktadırlar. Klinik davranışları ve prognozlar farklılık göstermekte olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedirler. Bu yaklaşım ortopedi ve travmatoloji uzmanı, radyoloji uzmanı, onkoloji uzmanı ve patoloji uzmanından oluşmaktadır.(1) Bu tümörler genellikle asemptomatik olup, tedavileri tartışmalıdır.

1 Kemik Oluşturan Tümörler

1.1 Osteoid Osteoma

Osteoid osteoma ilk olarak 1935'te Jaffe tarafından tanımlanmıştır ve tüm iyi huylu kemik tümörlerinin %10'unu oluşturur.(2) Ne lokal olarak agresiftir ne de malign transformasyon potansiyeline sahiptir.(3) Osteoid osteomalar tipik olarak çocuklarda (özellikle ergenlerde) görülen iyi huylu kemik oluşturan tümörlerdir. Sıklıkla 10-20 yaşları etkileyen ve kalça ve diz arası alanda yerleşen iyi huylu tümördür.(4) Klasik olarak geceleri şiddetli ağrıya neden olur ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar(NSAİİ) ile rahatlar.(3)

Osteoid osteomanın etiyolojisi belirsizliğini koruyor. Bazıları bunun iyi huylu bir neoplazm olduğuna inanırken, diğerleri bunun travma veya inflamatuvar bir süreçten kaynaklandığını iddia ediyor.(3)

Osteoid osteoma gelişmesinin patofizyolojisinde bir çok hipotez mevcuttur. Bir görüşe göre, tümörün oluşumunda bölgeye önceden uygulanan travmanın sonucu olabileceğidir.(5) Bilinen olguların üçte birinde bir travma öyküsü belirgin olmasına rağmen, ilişkiyi araştırmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.(5) Nidus içinde sinir lifleri olduğu tanımlanmıştır ve nidus çevreleyen skleroz alanı içinde yoğunlaşır.(6) Sinir lifleri, prostaglandinlerin salınımından bölgeye artan kan akışıyla uyarılırlar. Osteoid osteomalı kemikte prostaglandin düzeylerinin normal kemikte bulunan düzeylerden 100 ila 1000 kat daha fazla olduğu ve bunun patolojik bölgede lokal ağrıya neden olduğunu göstermiştir.(6)

Gece şiddetlenen ve aspirin veya NSAİİ ile hafifleyen aralıklı lokalize ağrı, osteoid osteomanın en yaygın şikayetidir. Şişme ikinci en sık semptomdur. Nidus içindeki prostaglandin salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir.(6) Diğer semptomlar arasında kemik deformitesi, kas atrofisi ve yürüme bozuklukları yer alır. Tümör eklem içi ise veya bir ekleme yakın yerleşimliyse; sinovit, efüzyon, artritik değişiklikler ve kontraktürler görülebilir. Femur ve tibia'yı etkileyen osteoid osteomaların uzuv uzunluklarında tutarsızlığa neden olduğu bildirilmiştir olup; etkilenen uzuvun etkilenmeyen uzuvdan daha uzun olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar, bunun büyüme palağının normalden fazla beslenmesi ve gelişmesi sebebiyle oluştuğunu bildirmişlerdir.(7)

Radyolojik görünümü, x-rayde klasik küçük, yuvarlak, radyolüsent bir nidus görünümü ve onu çevreleyen sklerozdur. Nidusun kendisi kalsifikasyon alanları içerebilir. Üç fazlı kemik-iskelet sintigrafisi, geleneksel radyograflerin yetersiz kaldığı durumlarda bir seçenektir. "Çift yoğunluk işareti", üç fazlı kemik sintigrafisini değerlendirirken bir osteoid osteomanın karakteristik özelliğidir. Bu özellik, çevresel olarak daha az yoğun bir alım alanı ile merkezi olarak çevrili yoğun bir odak alımı olarak gösterilmiştir(4).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramaları, nidusun anatomik konumunu belirlemede etkilidir. BT taramasındaki karakteristik bulgu, hedef şeklinde bir nidustur.(8) Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) değerlendirilen kemik iliği ödemi, tümörün tipik özelliklerini maskeleyebilir ve bu nedenle MRG, osteoid osteomların değerlendirilmesinde BT'den daha az faydalıdır. Bununla birlikte, MRG süngerimsi lezyonların teşhisinde BT'den daha doğrudur. Hoşalkar ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif bir çalışmada MRI ile BT'nin tanısal doğruluğunu karşılaştırdığı bir çalışmada, BT görüntülerinin %67'sine karşılık MR görüntülerinde osteoid osteoma tanısının sadece %3 olduğu sonucuna varmışlardır.(7)

NSAİİ'lerle konservatif tedavi rejimi, osteoid osteomların tedavisinde makul bir seçenek olarak kabul edilir. Konservatif tedaviden kaynaklanan semptomların çözülmesinin 33 ayda gerçekleştiği bildirilmiştir.(7)

Bununla birlikte, uzun süreli NSAİİ kullanımının olumsuz etkileri, kesin bir tedavi olmasını engellemektedir. Ayrıca, NSAİİ'lerin kesilmesini takiben nüks oranları, literatürde net bir dokümantasyona sahip değildir.

Osteoid osteoma için cerrahi eksizyon tercih edilen en sık tedavi rejimidir. Tarihsel olarak, nidus dokusunun açık cerrahi teknikle en blok rezeksiyon osteid osteoma tedavisi için küratif olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte yük taşıyan bir kemiğin geniş blok rezeksiyonu; uzun süreli fiziksel aktivite kısıtlaması, patolojik kırılma potansiyeli ve profilaktik kemik fiksasyon kemik grefti gerekliliği gibi dezavantajlar oluşturur.

Osteid osteoma çevresindeki sağlıklı kemiğe verilen hasarı en aza indirmek için daha az invaziv cerrahi seçenekler ilgi çekmiştir. Şu anda tercih edilen tedavi rejimi BT kılavuzluğunda perkütan radyofrekans ablasyondur. BT rehberliğinde radyofrekans elektrotu nidusa yerleştirilir ve nidus termal olarak ablasyona tabi tutulur. Bu tedavi rejimi ile elde edilen başarı %90 kadar yüksektir.(6)

Bir osteoid osteomanın başlıca ayırıcı tanıları arasında kondroblastom, kemik enfarktüsü, brodie apsesi, stres kırığı, kronik osteomyelit, fokal kortikal kemik apsesi, glomus tümörü, sklerozan osteit, soliter enostoz ve Ewing sarkomunun erken evresi düşünülmelidir.

Osteoid osteoma, malign dejenerasyon potansiyeli olmayan iyi huylu bir süreç olduğu için iyi bir prognoza sahiptir. Konservatif tedavi başarısız olursa, tam cerrahi eksizyon küratiftir.(3,6)

1.2 Osteoblastom

Osteoblastom nadir gözlenen ve benign karakterli kemik üreten iyi huylu kemik tümörüdür. İyi huylu kemik tümörleri arasında %1 oranında rastlanır. (9) %30-40 oranında omurga posterior bölgesinin tutulumu görülür. Diğer yaygın görülen yerler ise mandibula gövdesi ve alt ekstremitte uzun kemikleridir.(10)

Histolojik olarak osteoid osteomaya benzerler. Osteoblastomanın doğru tanı alması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak konulmaktadır. Klinik seyri lokal-sınırlıdan agresiv yayımlı olan formlar şeklinde geniş spekturumda bulunmaktadır.(9)

Genel olarak intralezyonel küretaj ve cerrahi en blok rezeksiyondan fayda görmekle birlikte agresiv yerleşimli olan ve cerrahi için uygun olmayan olgulara radyoterapi uygulanmaktadır.

Osteoblastomlar agresiv yayımlı (epiteloid) osteoblastom ve osteoblastom benzeri osteosarkomlardan ayırt edilmelidir.

Sıklıkla adölesan erkek bireyleri etkiler ancak ileri yaş erkeklerde daha agresiv seyrettiği de gözlenmiştir. Kemik dokuda sıklıkla kortikal ve medullar yerleşimli olduğu gibi nadir de olsa periostal tutulum da gözlenebilir. Benign karakterde olması sebebiyle çoğu olgular ince ve düzgün sınırları ile kendini sınırlar.

Osteoblastom davranış olarak osteoid osteomaya benzer ve kemik doku oluşturur. Ancak vaskuleritesi fazla olması sebebiyle miktar olarak daha fazla kemik formasyonu oluşturdıkları gözlenir. Bu arada prostaglandin salınımı içermemesi ağrı karakterini etkiler. Birçoğu tesadüfen tanı alır. Her iki kemik üreten tümörde transkripsiyon faktörlerinden olan RUNX2 ve Osteriz faktörleri içerir.(7)

Radyolojik olarak 3-3.5. cm boyutunda olsalarda 15cm'ye kadar büyüebildikleri gösterilmiştir. Kemik korteksi ekspansiyon etmesine bağlı olarak periost reaksiyonu gözlenir. Bu arada eşlik eden kemik kistleri ve hemarajik kistlerle birlikte olabilir.(9)

Osteoblastom ve osteoid osteomalar olgunlaşmamış kemik üretirler. Ayrıca osteoblastom daha fazla miktarda üretir ve vasküler içeriği fazla olduğu için nidus formasyonu oluşmaz. Bazen kıkırdaklı matriksde üretebilir. Mikroskopik incelemede mitotik oranı yüksek olabilirken, atipik mitozlar mevcut değildir. Yaygın olarak dağılmış osteoklastlar ve çok çekirdekli dev hücreler bulunur.

Osteoblastomlar, osteosarkomlarda olduğu gibi önceden var olan lameller kemik yapılarına tutunmazlar. Osteoblastomu osteosarkomdan ayırt etmek için lezyon ile önceden var olan korteks veya kemik iliği trabekülleri arasındaki sınıra dikkat edilmelidir. (9) Osteoblastomlar büyük boyutlu anevrimal kemik kistleri ile birliktelik gösterebilmektedir.

Beta-katenin, osteoblastom ve osteosarkom ayrımında kullanılır.. Osteoblastom nükleer beta-katenin osteosarkomu ise sitoplazmik veya membranöz boyanması ile karakterizedir.(11)

Osteoblastom ve osteosarkomu ayırt etmek için başarılı bir tanısal belirteç olarak hipoksi ile ilişkili microRNA-210'un kullanılmasını önermiştir.(12)

Osteoblastomlar genellikle asemptomatik olarak yavaş büyürler ve çoğunluğu tesadüfen tanı alır. Bu semptomatoloji eksikliği, genç hastalarda görülen salisilatlarla hafifleyen gece ağrıları osteoid osteoma ile çelişmektedir.

Hastalar semptomatik olduğunda, genellikle lokalize ağrı ve hassasiyet bildirirler. Yumuşak dokuya ilerlemesi sonrası kızarıklık ve ödem gelişmiş haldedir. Omurganın osteoblastomları, osteoid osteoma benzer semptomlara sahiptir. Sırt ağrısı, skolyoz ve sinir kökü basısı gibi semptomlar görülür. Sinir kökü basısı kas zayıflığına veya paraplejiye neden olabilir. Ateş, kilo kaybı gibi yaygın sistemik semptomlarla ilişkili osteoblastom çeşidi de toksik osteoblastomdur.

Osteoblastomlar genellikle iyi prognoza sahiptirler. Ancak lokal nüks oranı %25 kadar yüksek olarak rapor edilmiştir. Son zamanlardaki genomik çalışmalar bu raporlarla çelişmesine rağmen, malign dejenerasyon gelişen nadir vaka raporları bildirilmiştir.

Radyolojik değerlendirme

Rotgenegram tetkikinde osteoblastom ile osteoid osteoma net ayrımı yapılamayabilir. Osteoblastomlar daha büyük (3-15 cm) lezyonlardır. Radyolojik görüntü özelliği hastanın yaşı ile birlikte değişkenlik gösterebilir. Genel olarak sınırları keskin sınırla belirlenmiş, yuvarlak-oval şekilli ve radyolüsent reaktif sklerozan lezyonlardır. Lezyonlar korteksi ekspanse edebilir, ancak nadiren korteksi geçer. Bu lezyonlar malign lezyonlarla karışabilir. Periost reaksiyonları iyi huylu olup %80-90 kadar hastada sık görülen bir görüntü paternidir.

BT görüntüleme lezyonun sınırlarını daha iyi saptanmasını ve lezyonun korteksle olan ilişkisini inceleme daha seçici rol oynar. Özellikle omurga ve pelvis yerleşimli kemiklerde BT, tanı ve tedaviye yön vermede etkin rol oynar.

MR görüntülemeye BT gibi lezyonların genel yapısını, korteks ve çevre yumuşak doku tutulumu ve periost reaksiyonu daha iyi gösterir.

Nükleer tıp görüntülemesinde Teknesyum-99m görüntüleme osteoid oluşturan kitlede aktivasyonu ve tümörün davranışı ve yayılımı gösterir.

Tedavi

Osteoblastomlu olguların temel yaklaşım kitlenin blok halinde çıkarılarak küretaj yapılmasıdır. Malignite şüphesi ve nüks (%25) her zaman akılda olmalıdır. Mümkün olduğu sürece rezeksiyon ön plana tutulmalıdır. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin kesin bir etkisi gösterilememiştir.

1.3 Osteofibröz Displazi

Osteofibröz displazi uzun kemiklerin çok nadir gözlenen fibroosseöz bir tümörüdür. Sıklıkla yaşamın ilk dekatında gözlenir. (13)

2. Kıkırdak Oluşturan Tümörler

2.1 Multipl Enkondromatozis

Multipl enkondromatozis (Olier Hastalığı) hereditör bir hastalıktır. Yaygın enkondromların varlığı ile ilişkilidir. Özellikler uzun kemiklerde ve kısa tübüler kemiklerde yerleşirler. Multipl enkondromatozis, erken yaşta semptom vermeye başlar ve bu semptomla kemiklerde oluşan kırıklar ve bunlara bağlı gelişen kemik deformiteleri ile ilişkili semptomlar gelişir. Gelişen deformitelerle ilişkin cerrahi planlanır. Multipl enkondromatozis olan hastalar kondrosarkom açısından takip edilmelidir.(14)

2.2 Perostal Kondrom

Periosteal kondroma nadir görülür. Benign kıkırdak üreten tümördür. Periosteal kaynaklı sıklıkla metafizer yerleşim gösteren lezyonlardır. Malign tümörlerle karışabilir. Boyutları 5 cm'yi nadiren geçer, 7 cm ve üzeri lezyonlar malignite ile ilişkili olabilmektedir. Büyük boyutlu olan ağrı ve ele gelen kitle şeklinde bulgu verirken küçük ve derin yerleşimli olanlar rastlantısal olarak tanı alır. Tedavide semptomatik olanlar cerrahi eksiyonu şeklinde olmaktadır.(15)

2.3. Osteokondrom

Kemiğin en sık görülen benign tümörüdür. Uzun ve düzgün yüzeyli kemiklerde yer almaya meyillidirler. Saplı ve sapsız formları mevcuttur. Köken aldığı kemikle medullar ve kortikal kemik devamlılığı olması tanıda patognomiktir. Sıklıkla tanı almazlar rastgele tanı alırlar. Büyük boyutlara ulaşırlarsa bursit, noroavasküler bası, ağrı ve ele gelen kitle şeklinde bulgu verirler. Nadir olarak malign forma dönüşebilir.(16)

Osteokondromlar tekli ve çoklu olabilir. Altta yatan genetik ve çevresel faktörler bulunmaktadır. Özellikle çoklu osteokondromların bulunduğu multiple herediter ostetokondromla ilişkili olanlar otozomal dominant geçişli olduğu bilinmektedir. Vakaların bir kısmında geçirilmiş travma öyküsü ve radyasyona maruziyet mevcuttur.

Osteokondrom tüm iyi huylu kemik tümörlerinin %30-50' sini oluşturmaktadır(17). Herediter multiple kondromatosisle birliktelik gösteren tipi ise 50000 ile 100000 de 1 vaka olarak bulunmaktadır.(18) Tekli olan osteokondromlar sıklıkla genç erkeklerde bulunmakla birlikte herediter çoklu osteokondromlar genç kadınlarda görülür.

Sıklıkla alt ekstremitelerde, en sık diz çevresinde yer alırlar. Nadir olarak da yassı kemiklerde(skapula, pelvis ve omurga) yerleşimlidirler.

Patogeneizde genetik ve çevresel etkenler suçlanmaktadır. Travma ve radyasyon maruziyeti sonrası büyüme plağının bir kısmının kemik periostan fitiklaşak büyümeye devam etmesi 5-15 yıl içinde saplı veya sapsız osteokondrom gelişimine yol açmaktadır. Ancak tekli osteokondromlar üzerinde yapılan genetik çalışmalarda ekzostozin 1'i (EXT1) kodlayan gen varlığı gösterilmiş olup çoklu olgularda olduğu gibi tekli olgularında alta yatan genetik rol olduğu rapor edilmiştir.(19)

Osteokondromun (HME) kalıtsal formu, heparan sülfat proteoglikanlarının (HSPG) sentezinden sorumlu olan tümör baskılayıcı genler EXT1 ve EXT2'de, HSPG eksikliği ve sonraki gelişme ile sonuçlanan fonksiyon kaybı tipi bir mutasyon ile ilişkilidir.(19) EXT1 genle ilişkili olanlar daha fazla sayıda osteokondromla birlikte olduğu rapor edilmiştir.

Osteokondrom makroskopik olarak köken aldığı kemikle saplı veya sapsız formda olup karnıbahar görünümünde olmaya meyillidir. Mikroskopi olarak ise tümörü örten kıkırdak başlık, büyüme plağı ile benzer histolojik özelliğe sahiptir. Kıkırdak kapak ile alttaki kemiğin birleştiği yerde, endokondral ossifikasyonun kanıtı görülebilir. Medüller kısım genellikle endokondral ossifikasyon süreci boyunca hematopoetik ilikten ziyade sarı ilik tarafından oluşturulur.(20) Çocukluk çağında sıklıkla kıkırdak sapka mevcut olup erişkinlerde de nadiren kıkırda sapka içerir.

Osteokondrom immatur bireylerde fizyolojik olarak büyürler. Ancak matür bireylerde büyümesi malignite ile ilişkili olabilir. Tekli osteokondromlar sıklıkla asemptomatik seyrederler. Ailesel çoklu olanlar ve tekli olgularda ise çevre dokuya bası oluşturan, periostit ve bursit patolojilerine ikincil olarak septom verirler.

Hastanın septomatik seyretmesi ileri kesitsel araştırmayı (CT, MR)gerektirir. MR kıkırdak şapkeyi en iyi gösteren kesitsel tanı aracı olarak bilinmektedir.

Erişkin hastalarda MR da 2cm boyutunu geçen kırıkda şapkaya sahip olunması malignite açısından şüphe oluşturur.(17)

Tedavide asemptomatik bireyler takip edilir. Semptomatik ve büyüme yapan olgular kesitsel araştırma yapılır. İskelet olgunluğa erişmiş bir hastada büyüme, düzensiz veya belirsiz sınırlar, fokal radyolüsens alanları, kemik erozyonları veya yıkımı gibi büyük, semptomatik lezyonlar veya şüpheli görüntüleme özelliklerine sahip lezyonlar cerrahi rezeksiyon gerektirir.

Osteokontrom prognozdan tekli olanlar %1 oranında malignite gelişebilir ve prognozu iyidir. Çoğunluğu konservatif takip edilir. Herediter formu ise % 5- 25 oranında malignite gelişme oranı bildirilmiştir.(18) Daha sık cerrahi geçirme öyküleri mevcuttur.

2.4 Kondroblastom

Kondroblastom immatur kırıkda üreten kondrositler ve matriksten oluşan iyi huylu kemik neoplazmi olup tüm kemik tümörlerin % 1 den azını oluşturmaktadır. Sıklıkla uzun kemiklerin (proksimal humerus ve distal femur) olgunlaşmamış epifiz ve apofiz hatlarında gözlenir. Kondroblastomlar cerrahi tedavi gerektirir. Genel olarak, kondroblastom iyi bir prognoza sahiptir ve hastalar genellikle cerrahi tedaviden sonra tam iyileşme yaşarlar.

Etiyolojide genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Alt yatan bazı gen anormallikleri(2q35, 3q21-23, 8q21, 18q21, p53, chromosome 5, 8, 11, 17) ile olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur.(8,21,22)

Kondroblastom sıklıkla uzun kemiklerde yerleşir. 20-30 yaş erkeklerde daha sık olarak gözlenir. Nadir olaraktan küçük ve yassı kemiklerde rastlanmaktadır.(23)

Histolojide kırıkda germ hücrelerini veya epifiz kırıkda hücrelerini içerir.(24) Genel olarak kondroblastomlar, kalsifikasyon, kanama veya kistik değişiklik alanları gösterebilen çok sayıda pembemsi-ten rengi yumuşak doku parçaları olarak görünür. Histolojik olarak bir kondroblastom, karakteristik olarak küçük ila orta boyutlu yuvarlak poligonal hücrelerin tabaka benzeri bir proliferasyonu ile kendini gösterir. Bu hücreler iyi tanımlanmış sitoplazmik sınırlara, berrak ila hafif bazofilik sitoplazmaya ve yuvarlak ila oval nükleusa (kondroblastlar) sahiptir. Tekrarlayan kondroblastomlar, klinisyenin malign transformasyon belirtisi olarak yorumlamaması gereken sitolojik atipi gösterebilir.(23)

İmmünohistokimyasal olarak kondroblastlar vimentin, nörona özgü enolaz ve S100 proteinini için pozitifdir. Sox9, kondroblastomlarda pozitiflik gösteren bir transkripsiyonel faktördür.(25)

Kondroblastom genellikle patoloji gelişikten aylar sonra tanı alır. Sinsi başlayan bir kemik ağrısı ile başlar. Tanıya özgü semptom bildirmez. Patolojinin

geliştiği lokalizasyona göre klinik bulgu verip bunlar; lokal şişlik, eklem sertliği ve/veya efüzyon ve topallama gelişimi şeklinde olmaktadır. Gene kafatası yerleşimli tümörlerde <ni işitme kaybı ve nöbetler ile birliktelik gösterebilir.

Tanıda farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Düz radyografiler bulanık, yuvarlak-oval, iyi sınırlı, sklerotik kenarlı bir lezyon gösteriyor. Bilgisayarlı tomografi, düz radyografilerde saptanamayan kalsifikasyonları gösterebilir. Kortikal erozyonu, matriks mineralizasyonunu ve yumuşak doku uzantısını gösterebilir. Kondroblastomlarda, MRG lezyonu çevreleyen geniş ödemi gösterir.(26,27).

Kondroblastom tedavisi cerrahi olarak yapılır. Cerrahi se enkler arasında erken evrelerde küretaj yapılp,alana greft uygulanması olup ileri evrelerde ise en blok kitlenin çıkarılması ve nadiren de amputasyon şeklinde olmaktadır.(22)

Kondroblastom nadir olarak malign transformasyon gelişir. Hastalığın cerrahi müdehale olmadan gerileme olmayıp cerrahi ile tedavi edilenlerde de % 8-22 oranlarında n ks olabilmektedir. Akciğer metatazları genellikle iyi huylu kondroblastonlar sonucu gelişmektedir.(28).

2.5 Kondromiksoid Fibroma

Kondromiksoid Fibroma(KMF) nadiren görülen iyi huylu bir kıkırdak üreten tümördür. Kondromiksoid fibroma ilk olarak 1948 yılında Jaffe ve Lichtenstein tarafından önerilen ve ayrıntılı olarak a ıklananmıştır. KMF'nin başlangıcı sinsidir ve hastalığın seyri yıllarca hatta on yıllarca sürer. Kitlenin bulunduğu alanda lokal bulgı verir bu yaygın olarak ağrı şekline olmakla birlikte kafada yerleşenler baş ağrısı, işitme kaybı, y zağrı, fasiyal sinir felci, kulak ağrısı, kulak çınlaması ve diplopi gibi semptomlar içerir. (22) Etiyolojide genetik ve immunolojik alt yapı bildirilmiş olup 30 yaş altında ve erkelerde daha sık görülür.Nadiren malign transformasyona dönüşür. Çocuklarda daha ağresiv seyreder. Sıklıkla uzun kemik metafizleri ve yassı kemikleri tutmakta olup en çok tibia yerleşimli görülmektedir. Tedavisi küretaj- grefonaj, en blok rezeksizyon şeklinde olmaktadır.(22,29)

3.Kemiğin İyi Huylu Fibröz Tümörleri

3.1 Fibröz Kortikal Defekt(FKD) ve Non Ossifiye Fibrom(NOF)

NOF ve FKD radyolojik olarak eş anlamlı olan kemiğin en sık görülen fokal kemik lezyonlarıdır. Dünya sağlık  rg t  gelişimsel bir anomali olarak tanımlar. Toplumda % 30 oranında asemptomatik olarak rastlanmaktadır. Genellikle travma sonrası çekilen r tgen sonrası tanı alırlar ve asemptomatik davranırlar.

Histopatolojik incelemesinde benign iğsi hücreli fibroblast ve histiositler, ayrıca az miktarda ksantomatik hücreleri gözlenir.

FKD, küçük lezyonlar olup kendiliğinden gerilemektedirler. Bazıları büyüyerek NOF'a benzeyebilirler. NOF FKD'den daha büyük hacimli(>3 cm) lezyonlar olup metafizden kortekse dayanır ve intrameduller yerleşimli olarak bulunurlar. İki kemik defektinin santralinde fibröz doku komponenti içerirler. Lezyonların büyümesi kortekste zayıflama oluşturmaları patolojik kırıklara yol açabilir.(30)

FKD VE NOF tanısında röntgenogram yeterli olup BT ve MR çekimine ihtiyaç yoktur. Histolojik incelemede kemik oluşumu görülmeyen merkezinde fibroz bağ dokusu bulunan metafizde ekzantrik yerleşimli ovoid şekilli lezyonlar şeklinde bulunurlar.(31)

Tedavi gerektirmemekte olup röntgen ile birkaç yıl takibi yeterli olmaktadır. Kortekse yakın olan ve büyük lezyonlarda gelişen kırıklara kırık tedavisi uygulanmalıdır.

3.2 Fibröz Dizplazi

Fibröz displazi (FD,) altta yatan sebebin bilinmediği mezenkimal orjinli kemik dokunun gelişim anomalisidir. FD'de normal kemik dokusu fibröz doku ile yer değiştirir. Hastalığın 3 farklı versiyonu olup bunlar; Monostotik form, Polyostotik form ve McCune-Albright sendromu şeklindedirler. Monostotik form en sık görülen tip olup tek kemiği etkiler. Polyostotik form birden çok kemiği etkiler. Buna eşlik eden cilt ve hormonal bulgular eşlik ederse bu form McCune-Albright sendromu olarak isimlendirilir. (32)

4.Kemiğin Kistik Lezyonları

4.1 Basit Kemik Kisti

Basit kemik kistleri çocuklarda görülen iyi huylu kemik lezyonlarıdır. Etiyolojide travma, vasküler malformasyonlar ve bazı sitokinlerin (prostaglandin, IL-1) bulunduğu çalışmalar olmakla birlikte altta yatan sebep net olarak bilinmemektedir. Çoğunlukla asemptomatik seyrederek iskelet olgunlaşması sonrası kendiliğinden kaybolmaktadırlar. Bununla birlikte kemikte oluşturduğu zayıflama sonrası patolojik kırıklar ile semptomatik hale gelebilmektedir. Tedavisi kistin radyolojik olarak takibi olup büyük boyutlara gelen kistler kürete edilerek kırık oluşmadan kemiğin profilaktik tespiti önerilmektedir. Yaygın olarak humerus proksimali ve tibia distali yerleşim gösterirler. Kist büyüme plaklarında uzanabilir. Fizis arresti sonrası kemikte kısalık ve iskelet deformitelerine yol açabilir.(33)

4.2 Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti etiyoloji tam da aydınlatılamayan iyi huylu kemik lezyonudur. Primer kemik tümörlerin %15 inden sorumludur. Uzun kemikler meteafizer, vertebral kolonu tutmakla birlikte nadir olarakta kranial kemiklerde rastlanmaktadır.(33–35)

Primer kemik tümörlerinin yaklaşık %15 ini oluştururlar. Lezyonlar ekspansil, osteolitik, içi kan ile dolu boşluklardan oluşan kistik görünümlü lezyonlardır. Nadir rastlanan lezyonlar olup sıklıkla ağrı ile tanı alırlar. X-ray, BT ve MR tanıda yardımcıdır. Vertebral yerleşim gösteren olanlar nörolojik bulgu ile ortaya çıkabilir. Tedavisi cerrahidir.

4.3 Dev Hücreli Kemik Tümörü

Dev hücreli tümör iyi huylu ancak agresiv seyreden kemik lezyonlardır. Lezyon metafiz yerleşimli olur ve ekzantrik yerleşimli kemik korteksi ile birlikte yumuşak dokuyuda etkilemesinden dolayı agresiv iyi huylu tümör olarak tanımlanır. Hastalar eklem çevresini etkilenmesi nedeniyle sıklıkla ağrı ve eklem hareket kısıtlılığı şikayeti ile başvururlar. %30 hastada patolojik kırık ile tanı alırlar.(36)

Sıklıkla 3. ve 4. Dekat yaş grubunu ve diz çevresini etkilemektedir. Lezyonun röntgen görüntüsünde tipik görünümü coğrafi tarzda litif görünüm ve sınırlarında skleroz yoktur. BT de lezyonun sınırları ve patolojik kırık değerlendirilmesi MR da yumuşak doku komponentini incelenir. Tanıda üç fazlı kemik sintigrafisi ve 18-fluorodeoksiglukoz-PET (18FDG-PET) de kullanılır. Sintigrafide merkezi fotopenik, kenarlarında artmış radyonükleid tutulumu ile tümör metabolizması ve anjiyogenezi hakkında bilgi verir. Olguların %1-6 sında akciğer metastazı gelişir. Tedavide lezyonun kürete edilerek defektin metilmetakrilat ile doldurulması önerilir. %5-25 nüks gelişebilmektedir. Büyük boyutlu lezyonlarda endoprotezlar kullanılmaktadır. Cerrahi olarak en blok çıkarılamayan lezyonlarda radyoterapi ve kemoterapi de kullanılabilir. Akciğer metatazların cerrahi tedavisi gerekmez takibi yeterlidir.

Kaynaklar

1. Atif M, Ali Hasan OH, Ashraf U, Mustafa M, Umer M. Benign tumours and tumour like lesions of bone. *J Pak Med Assoc.* 2018 Oct;68(10):1502–7.
2. Ren X, Yang L, Duan X-J. Three-dimensional printing in the surgical treatment of osteoid osteoma of the calcaneus: A case report. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):372–80.
3. Dookie AL, Joseph RM. Osteoid Osteoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537279/>
4. Kumar R, Chandrashekhar N, Dasan JB, Ashok S, Rastogi S, Gupta V, et al. Recurrent osteoid osteoma: a case report with imaging features. *Clin Imaging.* 2003 Aug;27(4):269–72.
5. Jordan RW, Koç T, Chapman AWP, Taylor HP. Osteoid osteoma of the foot and ankle--A systematic review. *Foot Ankle Surg.* 2015 Dec;21(4):228–34.
6. Laurence N, Epelman M, Markowitz RI, Jaimes C, Jaramillo D, Chauvin NA. Osteoid osteomas: a pain in the night diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2012 Dec;42(12):1490–501; quiz 1540–2.
7. Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Nov;19(11):678–89.
8. Lewis VO, Morris CD, Parsons TW. Malignant and benign bone tumors that you are likely to see. *Instr Course Lect.* 2013;62:535–49.
9. Limaïem F, Byerly DW, Singh R. Osteoblastoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536954/>
10. Rovere G, Stramazzo L, Pavan D, Cioffi A, Orlando E, D'Arienzo A, et al. Isolated osteoblastoma of the cuboid bone: A case report and review of the literature. *Foot (Edinb).* 2020 Dec;45:101691.
11. β -catenin is a valuable marker for differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817714001087>
12. Azouz EM, Kozlowski K, Marton D, Sprague P, Zerhouni A, Asselah F. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine in children. *Pediatr Radiol.* 1986 Jan 1;16(1):25–31.
13. Yaz Z. Yenidoğanda osteofibröz displazi. :3.

14. Erol B, Tet C. Multipl enkondromatoziste görülen el deformitelerinin cerrahi tedavisi: Olgu sunumu. *Acta Orthop Traumatol Turc.* :5.
15. Okay E, Toksoz A, ZengiNkiNet T, Baysal B, Gümüştas SA, Özkan K. Clinical Outcomes after En Bloc Resection of Periosteal Chondroma: A Retrospective Clinical Study. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* [Internet]. 2021 Aug 6 [cited 2022 Feb 8]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.18678/dtfd.939661>
16. Tepelenis K, Papathanakos G, Kitsouli A, Troupis T, Barbouti A, Vlachos K, et al. Osteochondromas: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Radiological Features and Treatment Options. *In Vivo.* 2021 Apr;35(2):681–91.
17. Garcia SA, Ng VY, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M. Osteochondroma Pathogenesis: Mouse Models and Mechanistic Insights into Interactions with Retinoid Signaling. *Am J Pathol.* 2021 Dec;191(12):2042–51.
18. Wuyts W, Schmale GA, Chansky HA, Raskind WH. Hereditary Multiple Osteochondromas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1235/>
19. The pathogenic roles of heparan sulfate deficiency in hereditary multiple exostoses - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X17303621>
20. Alabdullrahman LW, Byerly DW. Osteochondroma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544296/>
21. Limaïem F, Tafti D, Rawla P. Chondroblastoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536947/>
22. De Mattos CBR, Angsanuntsukh C, Arkader A, Dormans JP. Chondroblastoma and chondromyxoid fibroma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Apr;21(4):225–33.
23. Chen W, DiFrancesco LM. Chondroblastoma: An Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Jun;141(6):867–71.
24. Radiofrequency ablation of two femoral head chondroblastomas - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X07001647>
25. Konishi E, Nakashima Y, Iwasa Y, Nakao R, Yanagisawa A. Immunohistochemical analysis for Sox9 reveals the cartilaginous character

- of chondroblastoma and chondromyxoid fibroma of the bone. *Human Pathology*. 2010 ubat;41(2):208–13.
26. MRI characteristics of chondroblastoma - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009926096802133>
 27. Yang J, Tian W, Zhu X, Wang J. Chondroblastoma in the long bone diaphysis: a report of two cases with literature review. *Chin J Cancer*. 2012 May;31(5):257–64.
 28. Treatment and Prognosis of Chondroblastoma : Clinical Orthopaedics and Related Research® [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from:
https://journals.lww.com/clinorthop/fulltext/2005/09000/treatment_and_prognosis_of_chondroblastoma.19.aspx
 29. Atalar H, Basarir K, Uras I, Yildiz Y, Ereku S, Saglik Y. Chondromyxoid fibroma: an evaluation of 11 patients. *Acta Orthop Traumatol Turc.* :5.
 30. Erler K. Fibröz kortikal defekt ve non-ossifiye fibrom. *TOTBID Dergisi*. 2013 Jan 1;12.
 31. TURKISH JOURNAL OF ONCOLOGY [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <http://onkoloji.dergisi.org/text.php?&id=226>
 32. Duzce Medical Journal » Submission » Fibröz Displazi: (2 Olgu Nedeniyle) [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from:
<https://dergipark.org.tr/en/pub/dtfd/issue/48265/610996>
 33. Bozbu M, Süslü HT. Çocukta Etmoid Sinus, Nasal Kavite ve Orbitaya Uzanan Sfenoid Kemiğın Anevrizmal Kemik Kisti. *Turkish Neurosurgery*. 2009;19(2):5.
 34. Kutluhan S, Kerman M, Kara N, Yesildag A, Akhan G, Sarý A. Aneurysmal cyst of frontal bone : A Case Report. :3.
 35. Yilmaz G, Aksoy MC, Alanay A, Yazici M, Alpaslan AM. Çocukluk çağında basit kemik kistlerinin metilprednisolon asetat ile tedavisi. *Acta Orthop Traumatol Turc.* :5.
 36. Deveci MA. Kemiğın dev hücreli tümörü. *TOTBID [İnternet]*. 2013 [cited 2022 Feb 10];12(6). Available from:
<https://dergi.citius.technology/Journal/PView/14996/totbid-dergi>

BÖLÜM 21

Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım: Tanı, Tedavi ve Yönetim

Usame RAKİP¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi Afyonkarahisar sağlık bilimleri üniversitesi – beyin ve sinir cerrahisi AD

Subarakonid Kanama

1. Tanım

Bir çok çeşit patolojilere bağlı olarak araknoid zar ile pia mater arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid aralıkta kan bulunması Subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanır(1).

2. Epidemiyoloji

Farklı sebepler nedeniyle SAK 'ın gerçek insidans ve prevalansını söylemek imkansızdır. Bu nedenlerden ırk, yaşam tarzı coğrafya ve iklim gibi faktörlerin SAK prevalansı ve insidansını etkilemesidir. SAK'ın %30 mortalitesi, %40-50 oranında morbiditesi bulunmaktadır.

Kabaca SAK geçiren 10 hastadan bir veya ikisi kanama öncesi durumunu geri kazanabilmektedir(2). SAK geçiren hastaların yaklaşık %10-15'i herhangi bir tıbbi müdahale göremeden kaybedildiği için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında son kırk yıl içinde SAK insidansında kayıta değer bir değişiklik olmadığı anlaşılmaktadır.

SAK'ın görülme sıklığı coğrafi değişiklik göstermekte olup ortalama olarak 11-16/100.000'dür(3). SAK en sık 60 yaş ve üzeri kişilerde görülür. Bazı çalışmalarda erkeklerde sonbahar, kadınlarda ise ilkbaharda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(4).

3. Etiyoloji

SAK, Serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamayı takiben dördüncü sıklıkta yer almakta. SAK, inme olgularının yaklaşık %4-5'ini oluşturur (5).

SAK nedenleri arasında en sık travma gelir. Travmaya örnek olarak kapalı kafa travması, elektrik yaralanması, ateşli silah yaralanmaları, penetran kafa travmaları, ısıya bağlı hasar, radyasyon, trafik kazaları gibi nedenlerdir.

Travma dışı Sak'lar, Spontan SAK veya primer SAK olarak adlandırılır.

Spontan/primer SAK etiyolojisinde ise, rüptüre olmuş intraserebral anevrizmalar %80'lik oran ile en sık nedenidir(6). Birçok neden SAK'a sebebiyeti olabilir. Aşağıda SAK'a neden olabilecek sebepler bir liste halinde sunulmuştur(7).

a. Anevrizmalar: Spontan/primer SAK'ın es sık nedenidir.

b. Arteriyovenöz malformasyonlar:

c. Diğer damar anomalileri

- I. Kavernom
- II. Kapiller hemanjiom
- III. Arteriovenöz fistül
- IV. Venöz anjiom

d. Tümörler

- I. Glioma
- II. Meningioma
- III. Hemanjioblastoma
- IV. Kordoma
- V. Koroid pleksus papillomu
- VI. Hemanjioma
- VII. Hipofiz adenomu
- VIII. Sarkoma
- IX. Osteokondroma
- X. Ependimoma
- XI. Nörofibroma
- XII. Bronşial karsinoma
- XIII. Koryokarsinoma
- XIV. Melanoma

e. Enfeksiyonlar

- I. Bakteriyel menenjit
- II. Tüberküloz menenjit
- III. Fungal menenjit
- IV. Leptospirozis
- V. Listeriozis
- VI. Brusellosis
- VII. Tifo
- VIII. Malarya
- IX. Antraks
- X. Viral ensefalitler
- XI. Sitomegalik inklüzyon hastalığı
- XII. Paraziter etkenler

f. Vaskülitler

- I. Lupus eritamatozis
- II. Dev hücreli arterit
- III. Amiloidozis
- IV. Fokal vasküler nekroz
- V. Poliarteritis nodosa
- VI. Takayasu hastalığı
- VII. Tromboangitis obliterans
- VIII. Wegener granülomatozisi

g. İntoksikasyonlar

- I. Epinefrin
- II. Amfetamin
- III. Alkol
- IV. Eter
- V. Karbon monoksit
- VI. Morfin
- VII. Nikotin : Sigarayı bırakanlarda, içenlere oranla daha az SAK görüldüğü gösterilmiştir (10).
- VIII. Kurşun
- IX. Kinin
- X. Fosfor
- XI. İnsülin
- XII. Hidrosiyamik asit
- XIII. Venom yılan zehiri
- XIV. Monoamin oksidaz inhibitörleri

h. Hematolojik Hastalıklar

- I. Lösemi
- II. Hemofili
- III. Orak hücreli anemi
- IV. Agranülositozis
- V. Aplastik anemi
- VI. Pernisiyöz anemi
- VII. Trombositopenik purpura
- VIII. Polisitemia vera
- IX. Waldenström makroglobulinemisi
- X. Lenfoma
- XI. Myeloma

- XII. Herediter sferositozis
- XIII. Afibrinogenemi
- XIV. Antikoagülanlar
- XV. Koagülopatiler
- XVI. Hodgkin hastalığı

i. Çeşitli farklı etkenler

- I. Elektrokonvülsif tedavi
- II. Güneş çarpması
- III. Valsalva manevrası
- IV. K vitamini eksikliği
- V. Hiperbilirubinemi
- VI. Eklampsi
- VII. Travmalar
- VIII. Alerjik hastalıklar
- IX. Dalgıç hastalığı
- X. Üremi
- XI. Gebelik

j. Nedeni saptanamayan olgular

4. Serebral Kan Akımı

Erişkin insan beyni toplam vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya rağmen, kalp atımının %15'ini alır. Normal olarak serebral kan akımı 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olup, bu değer 15ml'nin altına indiği zaman nöronal fonksiyonlarda azalma başlar. 3 saat 10ml/100gr/dk kadar sürmesi halinde beyin ölümü gerçekleşir. Azalma birkaç dakika veya saat içinde iskemik alanın kollateraller tarafından beslenmesi veya oklüzyona neden olan parçaların doğal fibrinolitik yollarla devre dışı bırakılması ile normale dönebilirse, yavaşlamış olan nöronal fonksiyonlar da normale dönebilir. Bu duruma geçici iskemik atak adı verilmektedir. Eğer serebral perfüzyon bu sürede regüle edilemez ve hipoperfüzyon devam ederse iskemik enfarkt, klinik strok ile sonlanır. Yukarıda da belirtildiği gibi normal olarak ortalama 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olan serebral kan akımı, 20-25 ml'nin altına indiğinde beyin işlevleri bozulmaya ve EEG(Elektroensefalogram) yavaşlamaya başlar. 15-20 ml olduğunda EEG düz çizer, 10 ml'nin altına indiğinde ise dönüşümsüz beyin hasarı oluşur. Burada ikinci önemli kavram “iskemik penumbra”dır. Bu bölge elektriksel olarak sessiz ancak iyon pompaları bozulmamış bölgedir. Yani kan akımı yeniden sağlanabilir veya çeşitli koruyucu metotlar ile uygun müdahalede bulunulabilirse bu bölge

canlılığını tekrar kazanabilir. İskemik stroktaki tedavilerin hedefi debu bölgenin canlılığını tekrar kazandırmaktır(8).

Tüm çalışmalar SAK'ta global serebral kan akımının azaldığını göstermektedir(8). Kan akımının evre 1 ve 2 SAK'lı hastalarda 54ml/100gr/dk.'dan 42ml/100gr/dk'ya, evre 3 ve 4 hastalarda 36 ml/100gr/dk'ya kadar, hem de vazospazm olmaksızın düştüğü gösterilmiştir. İleri evre komadaki hastalarda serebral kan akımındaki azalmanın uzun sürdüğü saptanmıştır(9).

5. Serebral Vasküler Değişiklikler

Beyin dokusunda kollateral dolaşımda normalde basınç sıfırdır. Yaşlılarda skleroz sebebi ile bu bağlantılar tam çalışmayabilir. Yaşlılarda tek karotis ligasyonu gençlere nazaran daha fazla nörolojik belirti verir, bazen iki karotid arterin tıkanmasında bile beyin total kan akımının değişmediği görülür. Beyine oksijen sağlayan yegane faktör kan basıncı değildir. Serebral kan akımı 100 gr beyin bir dakikada, aldığı kan miktarı olarak ml cinsinden hesaplanır. Serebral kan akımı, kanı damara iten güç ve karşılaştığı direnç neticesinde değişir. Serebral dolaşım etkileyen faktörler arasında venöz basınç değişikliği de önemlidir.

Vasküler direnci etkileyen faktörler;

- Damarların fonksiyonel tonusları.
- Duvarlarının yapısı.
- Duvarın çapı.
- Artmış kafa içi basınç (ICP)'ın damar duvarına yansması.
- Kan viskozitesi.

Serebral kan akımı; kan basıncının Serebrovasküler dirence bölümüne eşittir.

Serebral dolaşım hakkındaki bilgilerimizin çoğunu Kety ve Somidt'in Nitrozdioksit metodunu buluşlarıyla öğrendik(10).

Bir anevrizmanın oluşumunda arter duvarında bir zayıflık ve bu zayıf noktayı iterek genişlemeye yol açan dinamik bir güç gerekir. Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde, kan basıncının ve türbülansın artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar. İntima tabakası damar duvarı içine doğru herniye olur ve lezyon giderek büyür. Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır(10).

6. Risk Faktörler

I. Genetik faktörler: Hastaların %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır, Ayrıca SAK'lı olguların birinci derece akrabalarında SAK görülme riski normal popülasyona göre 3-7 kat daha fazladır(11). Bağı dokusunun özel ailesel geçiş gösteren bazı hastalıklarına sahip olanlar SAK'lı hastaların çok az bir kısmını oluşturur. Bunların arasında en sık görüleni otozomal dominant geçiş gösteren polikistik böbrek hastalığıdır. Ayrıca sık olarak, AVM, moyamoya hastalığı, Ehler-Danlos sendromu, aort koarktasyonu ve fibromusküler displazi gibi başka konjenital malformasyonlarla da beraber bulunabilirler(12).

II. Hipertansiyon

III. Alkol: Orta ve aşırı alkol alımının hemorajik stroke için predominant bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

IV. Sigara: Sigarayla bırakanlarda, içenlere oranla daha az SAK görüldüğü gösterilmiştir.

V. Oral kontraseptif kullanımı: SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki diğer risk faktörlerinden bağımsız çalışma olmadığı için net değildir,

VI. Madde bağımlılığı: Kokain alışkanlığı olanların % 50 sinde yapısal anomalilerden anevrizma ve AVM 'nın birlikte bulunduğu gösterilmiştir.

7. Klinik Belirtileri Ve Bulgular

SAK geçiren hastalar, geniş bir klinik spektrumu ile karşımıza çıkmaktadırlar. Nörolojik muayenesinde baş ağrısı dışında hiçbir patoloji bulunmayan hastaların yanında koma tablosunda acil servise getirilen hastalar da görülebilmektedir.

SAK olgularında klinik belirtiler çok değişken olabilir. SAK'a ait belirtiler ön belirtiler ve asıl belirtiler olmak üzere iki farklı grupta incelenebilir. Ön belirtiler veya öncü bulgular daha çok uyarıcı nitelikte belirtilerdir. SAK'lı hastalarda ön belirtileri görülme olasılığı %30-70 arasındadır. Bunların arasında en sık ve en belirgin olanı ani başlangıçlı, şiddetli ve yaygın baş ağrısıdır ve %97 oranında izlenir. Hastaların daha önce hiç hissetmediği şiddette baş ağrısı olarak tarif ederler. İkinci sıklıkla görülen belirti hastaların yaklaşık %90'da genellikle kanamanın ilk 5-7 saati içinde ense sertliği, kerning ve Brudzinski gibi meninks irritasyon belirtileri ortaya çıkar. Bu bulgular genellikle üç günden on beş güne kadar devam edebilir(13).

Bilinç bozukluğu (%30), bulantı-kusma (%90), baş dönmesi, çift görme ve halsizlik diğer sık görülen belirtilerdir. Bu öncü veya ön belirtilerin nedeni ağır kanamadan çok genellikle anevrizma domundan kaynaklanan sızıntılara veya domun genişlemesi sonucunda meydana gelebilecek nöronal yapıların basısına bağlı olabilmektedir(14).

Domun genişlemesiyle, örneğin; özellikle posterior sirkülasyon anevrizmalarında 3. cü kranial sinir felci ve görme alanı defektleri ile karşılaşılabilir. Ön belirtilerin

olduğu dönemde, belirtilerin nonspesifik ve silik olması nedeniyle yanlış tanı ve tedavi sıkça görülür. Bu dönemde yapılacak lomber ponksiyon ile bazen BOS da hafif bir ksantokromiye rastlanılabilir(14).

Asıl belirtiler ise kanamanın yaygınlığı ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Daha önce bahsi geçen belirtiler yanında konvülsiyonlar, kranial sinir bulguları, motor ve sensoriyel bulgular SAK'ın görülebilecek diğer bulgularıdır. Bunların yanında sıvı-elektrolit dengesizlikleri, sempatik sistem deşarjı sonucunda gelişen subendokardiyal iskemi nedeni ile meydana gelen EKG değişiklikleri, sistemik problemler ortaya çıkabilir. SAK'ların üçte birinde Retina ve vitreusa olan intraoküler kanamalar oluşabilir ve bu durumda SAK için oldukça karakteristik olan subhiyaloid kanamalar görülür. Subhiyaloid kanamanın nadiren vitreus içerisine genişlemesiyle görme keskinliğinde kayıp oluşur ki bu tabloya Terson sendromu denilmektedir. Kanamaların %70'i efor esnasında ve hipertansiyon zemininde gelişir. SAK'da klinik tabloya göre hastanın durumunu sınıflayan ve prognoz hakkında da bilgi veren Hunt Hess, Yaşargil gibi evrelendirme sistemleri bulunmaktadır(2).

8. PROGNOZ

SAK'a neden olan anevrizmanın yerleşim yeri ve boyutu prognozda büyük ölçüde önem göstermektedir(15).

SAK da prognoz etkileyen temel faktörler:

- I. İlk kanamanın hızı, lokalizasyonu ve hacmi.
- II. Hastanın yaşı ve beyin'in kompliansı (uyum kapasitesi).
- III. Hastanın genel sağlık durumu (Eşlik eden hastalıklar ve alışkanlıklar).
- IV. Müdahale ve takip edecek ekip ve bakım kalitesi.

Anevrizmanın yerleşim yeri ve boyutu prognozda büyük ölçüde önem göstermektedir. 65 yaş üstü olgularda prognoz genç gruba göre daha kötüdür (15).

Başlangıçta çekilmiş olan beyin BT sonuçları prognoz için bilgi verir. Genelde BBT sonuçları hastanın kliniği ile paralel olup, tomografilerde hidrocefali, kitle etkisi yapan kanama, intraserebral hematoma, intraventriküler kanama veya yaygın subaraknoid kanama bulguları taşıyan olgularda prognoz normal veya lokal subaraknoid kanama bulgusu taşıyanlara oranla daha kötüdür(15).

9. Komplikasyonlar

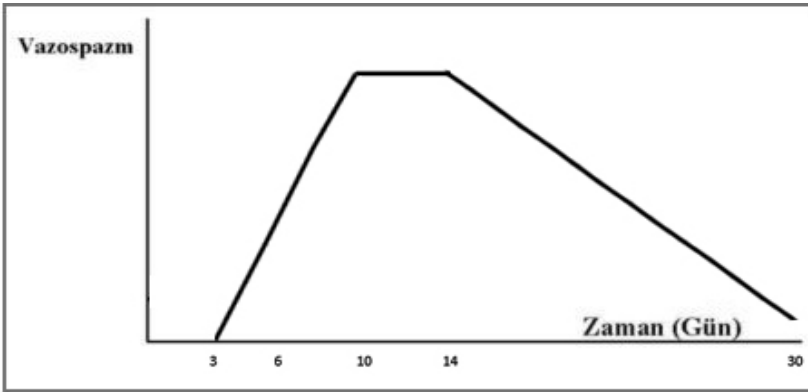
I- Rebleeding: SAK'lı hastalarda yeniden kanama en sık ve en ölümcül komplikasyondur. Yapılan çok uluslu ortak bir çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi olarak tedavi edilen 3521 hastadan 381'inde (%9) yeniden kanama saptanmıştır. İlk 24 saat içerisinde en yüksek olan bu risk (%4) ikinci günün sonundan itibaren günde %1,5

civarında azalır. İlk 14 günün sonunda toplam kanama riski %19 olarak saptanmıştır. Kanamadan 6-12 ay sonrasında risk yıllık %3 düzeyine iner.

II- Vasospazm: geçmişte SAK sonrası yenide kanama mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli etkenlerden biriyken anevrizma tedavisinde erken cerrahinin yaygınlaşmasıyla beraber günümüzde yerini vazospazma bırakmaya başlamıştır. Serebral vazospazm, serebral tabanından geçen büyük arterlerinin geç dönem (üçüncü günden sonra gelişmeye başlar ve 4. ile 12. günler arasında gelişme olasılığı ve şiddeti artar. şekil 1’de zaman çizelgesi verilmiştir.) , değişken şiddetli, reversible, patolojik daralması ve beyinde iskemi ya da enfarkt gelişmesi sonucu nörolojik kayıp veya her ikisinin beraber olduğu patolojik olaylar zinciridir(16).

Sıklıkla arter distalinde perfüzyon azalması mevcuttur. Subaraknoid aralıktaki kan miktarı ile vazospazm şiddeti ilişkilidir. Kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni serebral vazospazmıdır.

Serebral vazospazm genellikle anevrizma rüptürüne bağlı SAK’ın komplikasyonu olmasına rağmen %5-10 oranında ağır kafa travması ve daha az oranlarla menengial enfeksiyon, tümöral kanama ve diğer serebrovasküler hastalıklarda da görülebilir(17).



Şekil 1: Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazm'ın zamansal çizelgesi.

III- Hidrosefali

IV- Serebral iskemi, enfarkt

V- Terson Sendromu: Subhyaloid kanamanın nadiren vitreus içerisine genişlemesiyle görme keskinliğinde kaybı.

VI- Nöbet: SAK'lı hastalarının %4-15'inde nöbet görülebilir.

VII- Serebral ödem ve KİBAS

VIII-Nöropsikiyatrik bozukluklar

IX- Kardiyak komplikasyonlar (disritmiler, AMI)

X-Hipertansiyon: Neden olabildiği gibi sonuç da olabilir. Anevrizmaya bağlı oluşan SAK'lı hastaların yaklaşık % 16'sında HT birlikteliği saptanmıştır(18).

Özgeçmişinde HT yoksa bile ağrı ve strese bağlı sempatik sistemin aktivasyonu sonucu artmış arteriyal kan basıncı saptanabilir ya da yüksek İKB ve düşük serebral perfüzyon basıncına yanıt olarak da arter basıncı artmış bulunabilir. Bu duruma bradikardi de eşlik eder (Cushing yanıtı).

XI- Pulmoner komplikasyonlar (pulmoner emboli, aspirasyon pnömonisi, nörojenik pulmoner ödem, iatrojenik pulmoner ödem),

XII- Gastrointestinal bozukluklar (motilite değişiklikleri, kanama),

XIII- Elektrolit imbalansı (uygunsuz ADH sendromu, diabetes insipidus,serebral tuz kaybı)

XIV- subdural, intraserebral ve intraventriküler kanama: Inagawa ve Hirano anevrizma kanaması sonucu ölen 133 hastada yaptıkları otopsi çalışmasında %40 intraventriküler kanama saptamışlardır(19).

10. Ayırıcı Tanı

SAK olgularına değişken ve geniş semptomları nedeniyle özellikle uyarıcı nitelikteki ön belirtilerin olduğu dönemde yanlış tanı konabilir. SAK'ta konulan yanlış tanıları bildiren pek çok çalışmaya rastlanmaktadır.

Akut gastroenterit, gıda zehirlenmesi, peptikülser, akut apendisit ve AMI gibi bulantı-kusmanın eşlik edebileceği hastalıklar; migren, sinüzit, gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon gibi baş ağrısı ile seyreden hastalıklar, servikal artroz ve servikal disk hernisi, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu hastalıklar, serebral iskemik veya spontan intraserebral hematoma gibi fokal nörolojik defisitlerle seyreden hastalıklar, uyuşturucu kullanımı, alkol intoksikasyonu, akut psikoz gibi konfüzyon, letarji ve kişilik değişikliklerinin varlığıyla seyreden hastalıklar SAK hastalarında ayırıcı tanılardır.

11. Tanı

SAK'ın tanısında altın değerinde anahtar, hastanın SAK geçiriyor olabileceğinden şüphelenmektir.

I. LP (Lomber Ponksiyon): Kullanılan en eski yöntemdir. Ardışık üç BOS örneği santrifüjü sonrası ksantokromik görülür. SAK 'lı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ksantokromik görünümündedir.

BOS'ta kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular. BOS'ta makroskopik kan 10-14.günlerde, ksantokromi ise 20-30. günlerde kaybolur, Rebleeding durumunda BOS'ta tekrar taze kırmızı kan görülür. Ancak LP sonrası subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayacaktır ve bu durum herniasyona yol açabilir. Özellikle intraserebral hematoma olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler oluşabilmektedir. Muayenesinde papil ödemi olan ve intraserebral hematoma şüphesi taşıyan olgularda LP yapılmamalıdır, ekarte edildikten sonra yapılması önerilmektedir.

II. Beyin Bilgisayarlı tomografi (BT): Tanı amacı ile kullanılan en önemli yöntemdir. Günümüzde birçok merkezde kolaylıkla bulunabilmesi, erken dönemde tanı konulmasında yardımcı olması, kanama ile beraber hidrosefali, intraserebral kanama, subdural kanama gibi İntrakraniyal patolojileri de hızlı bir şekilde gösterebilmesi BT'nin öneminin korunmasında etkilidir.

III. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA)/Çok kesitli bilgisayarlı tomografi anjiyografi (ÇKBTA): Günümüzde BBT teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte noninvazif bir yöntem olan ve hızlı sonuç veren BTA anevrizma tanısında kullanıma girmiştir. BTA'nın en önemli avantajı, 3 boyutlu anjiyografi görüntülerinin istenilen düzlemde ve açıda oluşturulabilmesine olanak sağlamasıdır. BTA'da elde edilebilen multipl projeksiyonlar sayesinde anevrizmanın boyutu, boynu, oryantasyonu ve komşu yapılarla ilişkisi, sınırlı sayıda projeksiyonun alındığı serebral anjiyografiye göre daha iyi değerlendirilebilir. BTA, anevrizmanın kafa tabanı, sella tursika veya klinoid projesi gibi komşu kemik yapılarla ilişkisini net bir şekilde gösterir ki bu ek bilgiler cerrahi girişim için önemlidir. Literatürde ÇKBTA ile bildirilen sensitivite ve spesifisite değerleri anevrizma boyutuna ve lokalizasyonuna göre %81-%99 arasında değişmektedir (20).

IV. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Erken dönemde SAK tanısı konulması önemli rol oynamakta. Ancak acil kullanım zorluğu, işlemin uzun sürmesi ve SAK geçiren hastaların büyük kısmının klinik tablosunun stabil

olmaması nedeni ile bu süreyi tolere edememeleri dezavantajlı duruma düşürmektedir.

V. MR anjiyografi (MRA): Anevrizmaların lokalizasyonu ve karakteri hakkında yararlı bilgiler sağlayan non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca hem zararlı X ışınları kullanılmadan hemde kontrast madde kullanımı gerekmeden vasküler yapılar ile ilgili ayrıntı bilgi verir.

VI. Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA): Kanamanın nedeninin anlaşılmasında en etkili yöntemdir. Bununla birlikte, kanama nedeninin bulunması dışında aynı zamanda birden fazla anevrizmanın da tespit edilmesinde, vasküler anatomisinin detaylı bir şekilde ortaya konulmasında da büyük katkı sağlamaktadır. Ayrıca DSA serebral vazospazmı göstermede altın standarttır. İnvaziv bir yöntem olmasına karşılık, son yıllarda özellikle anevrizmanın tamamen kapanıp kapanmadığını anlamak için ameliyat sonrası anjiyografi yapılması giderek yaygın hale gelmektedir. DSA'nın bir yararıda işlem sırasında endovasküler tedavi yollarını deneme olanağı sağlamasıdır.

12. Hastaya Yaklaşım, Klinik Evreleme Ve Sınıflandırmalar

SAK sebepleri incelendiğinde çoğu cerrahi tedavi gerektiren patolojilerdir. Cerrahi tedavinin primer amacı etiyolojiyi ortadan kaldırmaktır. Geçmişte SAK'lı olgularda anevrizma cerrahisi; kanama sonrası ikinci haftaya kadar ertelenirken, günümüzde mümkün olduğu kadar erken dönemde cerrahi tedavi önerilmektedir. Erken dönemde cerrahi tedavi yapılmasının asıl nedeni tekrar kanama ihtimalini ortadan kaldırmaktır. Erken cerrahi tedavide rüptüre anevrizma çevresindeki pıhtının ve sisternlerdeki kanın temizlenmeside gelişebilecek ölümcül komplikasyon olan serebral vazospazm riskini azaltmaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi sonrası bu hastalara 3H (hipervolemi, hemodilüsyon, hipertansiyon) tedavisi agresif bir şekilde uygulanabilmektedir.

Başvuru anında yapılan anjiyografide radyolojik olarak vazospazmın rapor edildiği, genel durumu bozuk ve/veya nörolojik düzeyi kötü hastalarda cerrahi tedavi geç döneme bırakılabilmektedir, bunun nedeni ise bu hastalarda perioperatif komplikasyon riskinin yüksek olmasıdır.

Anevrizma rüptürü sonrası SAK tanısı konan olgularda cerrahi risk ve prognozu belirleme amacı ile değişik klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemleri Botterel 'in (1965) (Tablo 1), Hunt- Hess 'in 1968 (Tablo 2), M.G. Yasargil'in (Tablo 3), Fisher'in (Tablo 4), ve son olarak Dünya Nöroşirurji Federasyonu WFNS'nin (Tablo 5) sınıflandırmalarıdır.

Tablo 1: Botterel SAK sınıflandırması

Evre 1	Şuur açık	Menengial irritasyon belirtileri var.
Evre 2	Uykuya eğilimli	Nörolojik defisit yok.
Evre 3	Uykuya eğilimli	Nörolojik defisit ve bazen intraserebral hematoma var.
Evre 4	Şuur kapalı	Nörolojik defisit var.
Evre 5	Derin koma	Deserebrasyon rijiditesi var.

Tablo 2: Hunt-Hess SAK sınıflandırması

Grade 0	Rüptüre olmamış anevrizma.
Grade 1	Asemptomatik veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği.
Grade 1a	Akut menengial reaksiyon yok, fakat nörolojik defisiti var.
Grade 2	Baş ağrısı, ense sertliği var, kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok.
Grade 3	Uykuya eğilim, konfüzyon veya hafif fokal defisit var.
Grade 4	Stupor orta veya ciddi derecede hemiparezi erken deserebrasyon rijiditesi ve vejetatif durum.
Grade 5	Deserebrasyon rijiditesi ve derin koma.

Tablo 3: M.G Yaşargil sınıflandırması

Evre 0	
A: Kanamamış anevrizma	B: Kanamamış anevrizma, FND* (+)
Evre 1	
A: Şuur açık, SAK (+), MİB*(-), FND(-)	B: Şuur açık, SAK (+), MİB(-), FND(+)
Evre 2	
A: Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(-)	B: Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(+)
Evre 3	
A: Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(-)	B: Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(+)
Evre 4	Evre 5
Koma, genel durumu stabil, pupilla ışık reaksiyonu var ve ağırlı uyararı lokalize eder.	Derin koma, genel durumu unstabil, pupilla ışık reaksiyonu yok, ağırlı uyarana ekstansör yanıt mevcut.

MİB*: Menengial irritasyon bulgusu FND*: Fokal nörolojik defisit.

Tablo 4: Fisher sınıflandırılması: SAK'lı hastada bilgisayarlı tomografi görüntüsünü baz alan derecelendirme.

1.Derece	Saptanabilen subaraknoid kan yok.
2.Derece	1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar*.
3.Derece	1 mm pıhtı ve/veya 1 mm vertikal tabaka *.
4.Derece	Diffüz SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler pıhtı.

*Vertikal tabaka interhemisferik fissür, insular sisterna, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder.

Tablo 5: Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflandırılması.

Evre 1 #	GKS* 15	Motor defisit yok
Evre 2	GKS13-14	Motor defisit yok
Evre 3	GKS13-14	Motor defisit var
Evre 4	GKS 7-12	Motor defisit var veya yok
Evre 5	GKS 3-6	Motor defisit var veya yok

* GKS: Glaskow Koma Skalası#: İntakt Anevrizma

SAK'lı hastanın takibinde karanlık ve sessiz odada takip edilmesi, mutlak yatak istirahati yapılması, başının 30 derece elevasyonda olması DVT oluşması engellemek amacıyla alt ekstremitelere emboli çorap gibi önlem alınması, genel durumu bozuk hastalarda AÇT (aldığı-çıkardığı takibi) amacıyla idrar foley sonda uygulanması, yine genel durumu bozuk hastalarda enteral beslenmeyi sağlamak için nazogastrik veya nazojejunal kateter uygulanması gibi hasta bakımı uygulamaları şiddetle önerilmektedir.

SAK'lı hastalarda genel ilaç tedavisinde antikonvülzanlar, antiemetikler, analjezikler, intravenöz sıvı desteği, antihipertansifler, sedatifler, laksatifler, mide koruyucu tedaviler kullanılabilir.

SAK'lı hastanın takibinde arteriyel kateter ile kan basıncı monitörizasyonu, elektrokardiyografik telemetri, pulse oksimetre ile transkutanöz oksijen satürasyonu takibi, günlük kan elektrolitleri ve kan glukoz düzeyleri, kan sayımı, koagülasyon parametrelerinin takibi, endikasyonu olduğu zaman karaciğer enzimleri ve kardiyak enzim düzeyleri, arter kan gazı takibi, santral venöz kateter ve santral venöz basınç takibi, pulmoner arter takibi, ICP(intrakranial basınç takibi) ve EVD (external ventriküler drenaj) BOS drenajı, bilgisayarlı tomografi takibi, transkranyal dopler (TCD), serebral oksimetri ve serebral mikrodializ önerilen monitorizasyon ve tekniklerdir.

Kısaltmalar

- BT:** Bilgisayarlı tomografi
BBT: Beyin Bilgisayarlı Tomografi
SAK: Subaraknoid kanama
ADH: Antidiüretik hormon
AÇT: Aldığı-Çıkardığı Takibi
AMI: Akut miyokard enfarktüsü
AVM: Arteriovenöz malformasyon
BOS: Beyin omurilik sıvısı
BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
ÇKBTA: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi anjiografi
DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
DVT: Derin ven trombozu
EEG: Elektroensefalogram
EKG: Elektrokardiyografi
EVD: Eksternal Ventriküler Drenaj
GKS: Glasgow koma skoru
HT: Hipertansiyon
İCP: İntrakraniyal basınç takibi
İKB: İntrakraniyal basınç
LP: Lomber ponksiyon
MRA: MR anjiografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
TCD: Transkraniyal dopler

13. Kaynaklar

1. Weir B. Patients with small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms and no history of subarachnoid hemorrhage should be treated conservatively: against. *Stroke* [Internet]. 2005 Feb;36(2):410–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618442>
2. Kocaeli H KE. Anevrizmal subaraknoid kanama ve komplikasyonları. In: Korfalı E ZM, editor. *Temel Nöroşirürji*. Ankara; 2010. p. 803–14.
3. Pakarinen S. Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand*. 1967;43:Suppl 29:1-28.
4. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg*. 1996 Sep;85(3):410–8.
5. Vinall PE, Maislin G, Michele JJ, Deitch C, Simeone FA. Seasonal and latitudinal occurrence of cerebral vasospasm and subarachnoid hemorrhage in the northern hemisphere. *Epidemiology*. 1994 May;5(3):302–8.
6. Wilkins RH. Update-subarachnoid hemorrhage and saccular intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1981 Feb;15(2):92–101.
7. Farag E, Ebrahim Z, Traul D, Katzan I, Manno E. Perioperative management of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *Curr Pharm Des*. 2013;19(32):5792–808.
8. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*. 2005 Apr;56(4):633-54-54.
9. MacDonald R, Weir B. Perioperative management of subarachnoid hemorrhage. In: HR W, editor. *Youmans Neurological Surgery*, vol 2. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2004. p. 1823.
10. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg*. 1978 Apr;48(4):505–14.
11. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Limburg M, van Gijn J. Outcome in familial subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):961–3.
12. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J, van Crevel H. Respiratory arrest in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1984 Nov;34(11):1501–3.
13. W B. Vascular disease of central nervous system. In: Edward Arnold, editor. *Greenfield's Neuropathology*. London; 1971. p. 71–137.
14. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlati-

- on with outcome at four institutions. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1558–63.
15. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H. Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1988 Sep;69(3):332–9.
 16. Mayberg MR. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. 1998 Jul;9(3):615–27.
 17. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1463–9.
 18. Kiriş T, Sencer A, Sahinbaş M, Sencer S, Imer M, Izgi N. Surgical results in pediatric Spetzler-Martin grades I-III intracranial arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst*. 2005 Jan;21(1):69-74-6.
 19. DeLong WB. The diagnostic pitfalls of subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. *West J Med*. 1975 Aug;123(2):92–100.
 20. Young N, Dorsch NW, Kingston RJ, Markson G, McMahon J. Intracranial aneurysms: evaluation in 200 patients with spiral CT angiography. *Eur Radiol*. 2001;11(1):123–30.

Bölüm 22

Hayvancılık İşletmelerinde Biyogüvenliğin ve İş Hijyenin Önemi

Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ¹

Gülşen GONCAGÜL²

1 sevilcirakoglu@uludag.edu.tr, Bursa Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0001-6124-0954

2 goncagul@uludag.edu.tr, Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0003-4331-9698

Yüzyıllardır, insanlar pek çok hayvan ile yaşamlarını paylaşarak iç içe olmuşlardır. Hatta avcı-toplayıcı dönemden itibaren temel gıda ihtiyaçlarını tarım ve hayvancılıktan sağlamaktadır. Tarih boyunca insanoğlu yaşadıkları coğrafi konum ve iklimsel özelliklere göre yetiştirdikleri hayvanlarla ve bunlardan elde ettikleri hayvansal ürünlerle yakın temasta olmuşlardır. Günümüzde de kentsel ve kırsal yaşam içerisinde evcil hayvanlarla birlikte yaşam tarzı sürdürmektedirler. Bu birlikte yaşam neticesinde insan ve hayvan sağlığını tehdit eden tehlikeler belirmiştir. Bu sebeple büyük, orta ve özellikle de küçük işletmelerde hem biyogüvenlik uygulamaları hem de hijyenin önemi daha da artmaktadır. Örneğin; aile sigortası olarak görülen küçük hayvancılık işletmeleri, doğası gereği, evlerin yakınında kurulan hayvan barınaklarında yapılmaktadır. Hayvan barınma sistemi oldukça zayıf, kırsal kesimdeki çiftçiler saman yardımı ile hayvan barınakları inşa etmektedirler. Çoğunlukla beton malzemelerin kullanımı sadece kentsel alanlarda ticarileştirilmiş tarımda görülmektedir. Kırsal alanlarda, hastalıklı hayvan ile sağlıklı hayvanın izolasyonu yoktur. Bu, hastalıkların hızla yayılmasına sebep olmaktadır. Çiftçiler hayvan temizliği ve hijyeni konusunda bilinçlilik seviyeleri düşük olmaktadır. En büyük sorun, ahır dezenfeksiyonu ve ahır temizliğinin olmamasıdır. Okuma yazma bilmeme, hayvan sağlığı ve hijyeni ile ilgili farkındalığın olmaması, malzemelerin bulunmaması insan ve hayvan sağlığını kötü etkilemektedir (Bhandari, 2011).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerin ekonomisinde büyük yere sahip olan tarım ve hayvancılık faaliyetleri, küresel boyutta gıda riskleri düşünülürse aslında her ülke için öneme sahiptir. Ekonominin büyümesi ve gelişmesi beraberinde ülkenin kalkınmasını tetikleyecektir. Ekonominin büyümesinde ve özellikle de esansiyel aminoasitlerin ana kaynağı olan hayvansal protein nedeniyle hayvancılığın bu süreçte önemli olduğu aşikardır. Hayvancılık sektörü et-süt ve mamuller sanayi, dericilik, tekstil, veteriner ilaçları ve hayvancılık ekipman sanayiler ve yem sanayi vb. bileşenleri ile istihdam alanları oluşturmaktadır. Aynı zamanda hayvansal ürünlerin işlenmesi ile katma değer de yaratmaktadır. Bu unsurlar dikkate alındığında tarım ve hayvancılık sektörü sosyo-ekonomik açıdan oldukça önemlidir. Dünyada tarım, ormancılık ve balıkçılık sektörünün Gayri safi yurt içi hasıla içindeki payına bakıldığında bu değer ülkelere göre çeşitlilik göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde bu oran daha düşük iken, düşük gelirli ülkelerde ise daha yüksektir (Yaman, Sungur, & Dulupçu, 2021).

Türkiye’de son on beş yılda hayvancılık sektörüne verilen hibe, kredi ve desteklemeler ile çoğunlukla büyük ölçekli işletmelerin faydalandığı bir yapı oluşturulmaya çalışılmış, böylece et ve süt verimliliğinin arttırılarak ülkenin ihtiyacı olan hayvansal ürünlerin yurt içinden temin edilmesi, dolayısıyla ürün fiyatları-

nın yükselmesinin önlenmesi amaçlanmıştır. Hayvancılık ile ilgili desteklemeler özellikle 2005 yılından sonra çeşitlenmiş, yem bitkileri, süt teşvik primi, suni tohumlama ve buzağı destekleri en önemli destekleme araçları olmuştur (Acıbuca & Budak, 2021).

İşsizlik nedeniyle köylerden göç eden aileler, göçtükleri merkezlerde geçimlerine katkı sağlamak ve alışkanlıklarını devam ettirmek istemeleriyle hayvancılık faaliyetlerini sürdürmüşlerdir. Bu durum şehrsel yerleşim alanlarına hayvan barınaklarının yapılmasına neden olmaktadır. İlçe merkezinde alanın kısıtlı olması yeni yerleşim alanlarının kırsal alanlara ve bitkisel üretim yapılan verimli arazilere doğru kaymasına neden olmaktadır. Bu durum, hayvancılık faaliyetlerinde bulunan işletmeler ile şehrsel yerleşmelerin iç içe girmesine neden olmaktadır. Şehrsel yerleşim alanlarında yoğun olarak hayvancılık faaliyetlerinin yapılması ve kırsal alanlara plansız olarak kaydırılan şehrsel yerleşmeler bölgede çevre kirliliği riskini arttırmaktadır. Yine hayvancılık işletmelerinin şehir yerleşmelerinin bulunduğu yerlerde olması çevre ve halk sağlığı açısından bir tehlike oluşturmaktadır. Hayvan barınaklarında ortaya çıkan atıkları doğrudan dereye boşaltan hayvancılık işletmeleri, su kaynaklarını büyük ölçüde kirliletmektedirler (Polat & Olgun, 2009). Bunlara bağlı olarak su kirliliğine sebep olan etmenler sağlık sorunları doğurmakla birlikte kirlenmiş suların bulunduğu yerlerde yaşayan canlılar için de sıkıntı oluşturmaktadır. Bu problemlere çözüm amacıyla Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından hayvan refahı ve sağlığını koruyucu önlemler alınmış ve bu kapsamda: 2019-2023 yılları için yayınlanmış olan ‘Ulusal Su Planı’nda bu önlemlere değinilmiştir. Bunun yanı sıra yine aynı plan çerçevesinde ‘Su Kaynaklarının Miktar, Kalite ve Ekosistemler Açısından Korunması ve İyileştirilmesi’ başlığı da yer almaktadır. Tarım ve Orman Bakanlığı 2018-2022 Stratejik Planı içerisindeki stratejilerden hayvan sağlığı ve refahının sağlanması için gerekli sistemlerin ve standartların oluşturulması’ hedefler arasında öncelikli olarak yer almaktadır (Sarıkaya, Yıldırım, & Baydan, 2022).

2006 yılında yayınlanan Hayvancılık İşletmelerinin Kuruluş, Çalışma, Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinde, hayvancılık işletmesi “*aynı adreste bir tür veya değişik türlerdeki hayvanların barındırıldığı, yetiştirildiği, bakım ve beslemesinin yapıldığı gerçek ve tüzel kişilere ait ticari ve/veya zatî ihtiyaç amaçlı*” hayvancılık işletmelerini olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere hayvancılık işletmesi yaygın bir perspektife sahiptir. Hayvancılık işletmelerinde çalışma ortamında, çalışanların sağlığını olumsuz etkileyebilecek, meslek hastalıklarına sebep olan fiziksel, kimyasal, psikolojik, ergonomik ve biyolojik risk etmenlerinden çalışanları korumak ve meslek hastalıklarını önlemek biyogüvenliğin, iş hijyenin, iş sağlığı ve güvenliğinin en temel amaçlarından bi-

ridir. Örneğin zoonozlar; hayvanlarla ilişki kurulan mesleklerde bir meslek hastalığıdır. Ülkemizin hayvansal ürün ihtiyacını karşılayan hayvancılık işletmeleri ve/veya hayvancılık hobi işletmeleri ile hayvansal gıdaların elde edilmesi, hazırlanması, paketlenmesi, depolanması ve dağıtılması görevini yapan insanlar için, zoonoz enfeksiyonlar oldukça önemlidir. Ancak bu sektörlerde çalışan çoğu görevli, bu enfeksiyonların farkında olmadığı gibi, bu enfeksiyonlardan nasıl korunacağını hem kendi hem de hayvan sağlığı açısından nasıl hareket edeceğini bilememektedir. Hayvancılık alanında hizmet veren kasaplardan, veteriner hekimliğe geniş spektrumda görev yapan insanlar açısından zoonozların önemi oldukça fazladır. Çünkü hayvancılıkla uğraşanlar genellikle, hayvan dışkısı veya yan ürünleri ile kirlenmiş bir ortamda bulundukları için zoonotik hastalık açısından daha yüksek risk altında olabilirler (Şahin, Nazlıcan, & Akbaba, 2019). Hayvancılık işletmelerindeki zoonotik enfeksiyonların belirlenmesi ve bu enfeksiyonlara karşı, “6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu” ve ona bağlı düzenlenmiş olan “Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmeliğine” göre hayvancılık sektöründe rastlanılan önemli zoonoz hastalıklarının bazıları ciddi düzeyde bulaşıcı ve ölümcül olabilmektedir. Hatta zoonotik enfeksiyöz etkenleri, biyolojik savaş ajanları olarak kullanım potansiyeline sahiptirler. Biyolojik ajanların çevreye yanlışlıkla salınmasını veya patojenlere farkında olmadan maruz kalmayı önlemek için biyokoruyucu politikalar oluşturulmalıdır. Biyokoruyucu önlemlerine örnek olarak koruyucu kıyafetler, sterilizasyon işlemleri verilebilir. Biyokoruyucu ve biyogüvenlik politikaları, sınırlı sayıda biyolojik tehdidi önlemek için tasarlanmıştır (Özkoç & Mannion, 2020).

Biyogüvenlik tarımdan hayvancılığa, çevreden sağlığa kadar geniş bir yelpazedeki çeşitli konuları ilgilendirmektedir. Örneğin; genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) uygulamalarının özellikle bitkiler üzerinde yoğunlaştığı dikkate alındığında ‘tarım’ alanında, gen teknik uygulamalarının toprağı ve çevreyi olumsuz etkilediği öngörüldüğünde bu durum ‘çevre’ kaynaklı olarak hayvan sağlığını etkileyerek risk doğuracaktır. İşletmeden sofraya kadar hayvancılık sektörünün tüm aşamalarını kapsayan ve hayvan refahı ile ilgili bir konu olan biyogüvenlik, hastalık etkenlerinin canlıların yaşam alanlarına girişini ve yayılmasını engellemeye yönelik önlemlerin tamamı kapsamaktadır.

Türkiye’de 26.09.2010 tarihinde yürürlüğe girmiş olan, 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu’nda biyogüvenlik; “*insan, hayvan ve bitki sağlığı ile çevre ve biyolojik çeşitliliği korumak için genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO) ve ürünleri ile ilgili faaliyetlerin güvenli bir şekilde yapılmasını*” ifade etmektedir. Biyogüvenlik, modern biyoteknoloji uygulama tekniklerini ve modern biyoteknoloji ürünlerinin insan ve hayvan sağlığı ile çevre üzerinde oluşturabileceği

olumsuz etkilerin belirlenmesini ve belirlenen risklerin oluşma olasılığının ortadan kaldırılmasını ya da risklerin ortaya çıkması durumunda oluşacak zararların kontrol altında tutulması için alınacak önlemleri kapsamaktadır. Türkiye’de biyogüvenlikle ilgili bir protokol Türkiye Biyogüvenlik Protokolü ve Biyogüvenlik Yasası adı altında Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından yürürlüğe konmuştur. Biyogüvenlik “*Modern biyoteknoloji tekniklerinin uygulamalarının ve ürünlerinin insan, hayvan ve çevre sağlığı ile biyolojik çeşitlilik üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkilerin belirlenmesi ve belirlenen risklerin meydana gelmemesi için nasıl önlemler alınacağını, belirlenen risklerin meydana gelme durumunda oluşacak zararların nasıl kontrol altında tutulması gerektiğini belirten tedbirleri*” ifade etmektedir. Bu tanım ve kanun çerçevesinde amaç; modern biyoteknoloji yöntemleri kullanılarak elde edilen GDO ürünlerden dolayı ortaya çıkabilecek riskleri engellemekle birlikte insan, hayvan ve bitki sağlığı ile çevrenin biyolojik çeşitliliğin korunması ve sürdürülebilirliğinin sağlanmasıdır. Dolayısı ile Devlet Planlama Teşkilatı tarafından biyogüvenlik “risk değerlendirme” ve “risk yönetimi” olarak tanımlanmaktadır (Arvas & Kocaçalışkan, 2020). Risk tanımı, risk analizi, risk değerlendirme, risk yönetimi ve risk iletişimi üzere biyogüvenlik unsurları beş ana bileşeni içermektedir. Bunlar arasında en önemlileri risk değerlendirme ve yönetme sürecidir. 6331, Madde 10/1’e ve 6331 kanuna dayanak gösterilerek çıkarılan İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirmesi Yönetmeliği’ne göre; işveren; “*insan sağlığına zararlı olan veya olabilecek biyolojik etkenlerin sınıflandırılması, yetkili makamların, çalışanların sağlığını korumak için biyolojik etkenlerin denetim altına alınması hakkındaki önerileri ile, çalışanların yaptıkları işler sonucunda ortaya çıkabilecek hastalıklarla ilgili bilgiler, çalışanların yaptıkları işler sonucunda ortaya çıkabilecek alerjik veya toksik etkiler ile ilgili ve yaptıkları işle doğrudan bağlantılı olarak çalışanların yakalandığı hastalıklar ile ilgili bilgiler dahil ederek*” risk değerlendirmesi yapar ve yaptırır. Aynı yönetmelik Madde 11/1 ve Madde 12/22’ye göre de risk değerlendirmesi yönetmeliğe uygun formatta dokümanite edilmeli ve tehlike sınıfına göre periyodik olarak yenilenmelidir (Çırakoğlu & Goncagül, 2021). İlgili yönetmeliğin Madde 10’nun da risklerin kontrol hiyerarşisinde; risklerin kontrolünde öncelikle planlama yapılmalıdır. Sonra risk kontrol tedbirlerinin kararlaştırılması yapılmalıdır. Bunun takibinde risk kontrol tedbirlerinin uygulanmalı ve uygulamaların izlenmesi gerekmektedir. Uygulama aşamasında ise şu adımlara dikkat edilmelidir. Risk kontrol adımları uygulanırken toplu korunma önlemlerine, kişisel korunma önlemlerine göre öncelik verilmesi ve uygulanacak önlemlerin yeni risklere neden olmaması sağlanır. Belirlenen risk için kontrol tedbirlerinin hayata geçirilmesinden sonra yeniden risk seviyesi tespiti yapılır. Yeni seviye, kabul edilebilir risk

seviyesinin üzerinde ise bu maddedeki adımlar tekrarlanır.

Koruma süreci iki teknik savunma hattından oluşmaktadır. İlki biyogüvenlik açısından işletmelerde gerekli önlemlerin alınması ile risk altındaki personelin korunması, diğeri ise, tek sağlık içinde olan çevrenin korunmasıdır. Bu biyogüvenlik uygulamaları, pek çok açıdan alınacak önlemlerle gerek bireysel gerekse kurumsal birçok faydayı beraberinde getirmektedir.(Kılıç, Doğan, & Saraçlı, 2019). Biyogüvenlik programları birçok açıdan tartışılabilir. Çoğu durumda, biyogüvenlik, amaçları “ulusal” hayvancılık kaynaklarını korumak ve tüketici çıkarlarını korumak olan kanun yaptırımı ile düzenlenmiş eyalet veya federal programlar olabilir. alternatif olarak, bu programlar, kişisel hayvancılık yatırımlarının korunması için gönüllü olarak oluşturulmuş üretici düzeyinde programlar olabilir. “Biyogüvenlik” tanımındaki temel ilke, hastalığın ortaya çıkmasını önleme arzusudur. Bir hayvancılık işletmesinde veya bir bölgede bulaşıcı hastalık mevcut olduğunda, “biyo-muhafaza” terimi, hastalıkların diğer işletmelere yayılmayacak şekilde o işletme veya bölgeye hapsedilmesini amaçlayan programları tanımlamak için kullanılabilir. Devam eden bir hastalık teşhisi ve tedavisi durumuyla karşı karşıya kalındığında, etkileri belirgin olduğu için biyolojik koruma kolayca uygulanabilir. Ancak sağlıklı bir sürünün bakımı için çalışırken biyogüvenlik uygulamaları uygulamak daha zor olabilir çünkü tehdit ne belirgindir ne de belirgin değildir (Anderson, 2010). İş Sağlığı ve Güvenliği Risk

Değerlendirmesi Yönetmeliği’ne göre, hayvancılık işletmesine yeni bir ekipman veya cihaz alındığında, bu değişikliklerin beraberinde getirdiği teknolojik ve uygulama farklılıkları işletmelerde iş kazası, meslek hastalığı veya ramak kala olay meydana gelmesine beraberinde de çalışma ortamına ait sınır değerlere ilişkin bir mevzuat değişikliğine ihtiyaç doğurabilir. Risk değerlendirmesi; tehlike sınıfına göre çok tehlikeli, tehlikeli ve az tehlikeli işyerlerinde sırasıyla en geç iki, dört ve altı yılda bir yenilenmelidir. Biyogüvenlik açısından giriş ve çıkışlar büyük önem arz etmektedir. Bu giriş ve çıkışların güvenli olarak sadece yetkili kişilerin girişine uygun olarak tasarlanması, mevzuata uygun olması bununla beraber çalışanların, çevrenin sağlığı ve güvenliği için son derece önem arz etmektedir. Her çalışan için ayrı ayrı giyinme soyunma alanı ve dolabı olması, gerekli kişisel koruyucu donanımların bulundurulup kullanılması, el ve göz temizliği için duşların bulundurulması, ortamın ergonomik olması, uyarı ve bilgilendirilme levhalarının bulundurulması gibi önlemler belirli başlı iş sağlığı ve güvenliği için önem arz eden biyogüvenlik uygulamalarıdır.

Hijyen olgusu, günümüzde hayatın her alanında olması gereken ve olmadığı takdirde beraberinde canlı sağlığı açısından pek çok riske neden açabileceği bilinen bir unsurdur. İşle ilgili süreçlerdeki hijyen ise iş hijyeni ile açıklanmakta-

dır. Çalışanların güvenliğini sağlamak iş hijyeni ile ilgili öne çıkan konulardan bir tanesidir. Ayrıca üretilen ürünlerin güvenliğinin sağlanması da iş hijyenini gerektiren konular arasındadır. İş hijyeni hakkında yapılan ölçümlerde kimyasal tehlikeler, biyolojik tehlikeler, fiziksel tehlikeler ve ergonomik tehlikeler dikkate alınarak ilerleme kaydedilmesi gerekir. Daha genel bir ifadeyle iş hijyeni ise çalışılan işle ilgili süreçlerdeki hijyeni ifade etmektedir. Çalışanların hijyenik bir ortamda çalışmaları gerekir. Her sektörün kendisine özgü koşulları nedeniyle iş hijyenini gerektiren farklı yönlerinin bulunduğunu söylemek mümkündür. Hijyen ve dezenfeksiyon, haşere kontrolü, yabani hayvanların çöp, atık ve gübreye erişimi, kemirgenlerin ve kuşların yem depolama alanına girişi, gübrenin uzaklaştırılması ve depolanması, içme suyu kontrolü, çalışan ve ziyaretçilerin takibi ve dezenfeksiyonu işlemlerini kapsamaktadır. Sağlık Bakanlığı, İçişleri Bakanlığı ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının hükümlerini yürüttüğü, 5 Temmuz 2013 tarihinde Resmî Gazetede yayınlanan 28698 sayı numaralı Hijyen Eğitimi Yönetmeliği'nde hijyen; *“her iş kolunun özelliğine göre çalışanın kendisinin ve halkın sağlığını tehlikeye sokmayacak biçimde hizmet vermesini sağlamak amacıyla yapılacak uygulamaların ve alınan temizlik önlemlerinin bütünü”* olarak tanımlanmaktadır. Türkiye’de iş hijyeni ile ilgili diğer önemli bir yönetmelikte, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından geliştirilen ve 29958 sayılı Resmi Gazetede 24.01.2017 tarihinde yayınlanan İş Hijyeni Ölçüm, Test ve Analiz Laboratuvarları Hakkında Yönetmelik’tir. Bu yönetmeliğin amacı; *“iş sağlığı ve güvenliği mevzuatı kapsamında çalışma ortamındaki kişisel maruziyetler ile çalışma ortamına yönelik fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerle ilgili iş hijyeni ölçüm, test ve analizini yapan laboratuvarların yetkilendirilmesine ilişkin usul ve esasları ile işverenin işyeri ortamında çalışanların maruz kaldığı risklerin belirlenmesi için gerekli iş hijyeni ölçüm, test ve analizlerine dair yükümlülüklerini”* düzenlemektir. İş hijyeni ölçüm, test ve analizleri ise çalışma ortamında bulunan, çalışanların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü gürültü, titreşim, aydınlatma, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon gibi fiziksel; toz, gaz, buhar gibi kimyasal ve virüs, bakteri, mantar gibi biyolojik etkenlerin nicelik ve nitelik tayininin yapılmasını ifade etmektedir. İş hijyeninin, halk sağlığı kadar önemli olduğu gibi çevre sağlığı açısından etkilidir. İş hijyeninin insan sağlığı ve çevre sağlığının gelişmesine katkıda bulunması beklenmektedir. Bu yönüyle iş güvenliği kapsamında iş hijyeninin çok boyutlu bir şekilde yer aldığı ve önem düzeyinin yüksek olduğu çıkarımı yapılabilir.

Türkiye’de özellikle hayvancılık faaliyetlerinde ırk ıslahı, kaba yem üretiminin artırılması, işletmelerin ihtisaslaşması, işletmelerde hijyen şartlarının sağlanması, hayvan sağlığı ve refahı, hayvan kimlik sisteminin teşviki, hayvansal ürün-

lerin işlenmesi ve pazarlanması ile ilgili kontrol ve standartların iyileştirilmesi, tarım ve hayvansal üretim teşvikleri geleneksel hayvancılıktan entansif hayvancılığa geçişi hızlandırmaktadır. İşletmeler almak istediği hayvanlardan kan örnekleri alarak tahlil yaptırmakta, temiz çıkan hayvanları alarak karantinada bekletmektedir. İşletmelerde hijyen ve koruyucu hekimlik uygulamalarına dikkat edilerek hayvan başına yüksek sağlık harcamalarının önüne geçilmektedir. Uzun ve yüksek maliyetli tedavi durumlarında hasta hayvan, en kısa ve uygun zamanda kesime gönderilmektedir. Ayrıca gebe hayvanlar doğum ve sonrası süt verimi için çok önemli son iki ay (kuru dönem) besleme ve bakımlarının işletme tarafından yapılamamış olması uzun vadede ciddi ekonomik ve hijyenik riskler oluşturabilmektedir (Kara, 2018).

Ekstansif üretim tipinin hala tercih ediliyor olmasından dolayı çoğu hayvancılık işletmelerinde biyogüvenlik uygulamaları yetersiz olabilmektedir. Buna ek olarak da işletme kapasitelerinin artmasıyla beraber entansif üretim tipini benimsenmesi ve biyogüvenlik uygulamalarının da artışı görülmektedir. İşletmelerde dezenfeksiyon çukuru/havuzu bulunmaması ölen hayvanlar kireçleme yapılmadan gelişi güzel, direk ya da su ortamına bırakma suretiyle bertaraf edilmesi zoonoz hastalıkların insanlara ve diğer canlılara bulaş riskini artırmaktadır. Hastalıklara karşı işletmelerde izolasyon gibi tecrit yöntemleri kullanılmadığında bu durum hastalıkların hayvanların yayılmasına davetiye çıkarmaktadır. Hayvan işleyicileri ve veteriner hekimler, normal günlük çalışma alışkanlıklarının bir parçası olarak hayvanlardan insanlara hastalık bulaşma riski altındadır. Bu kronik ve kalıcı maruziyet, ilgili kişilerin hiçbir zaman bilerek hastalığı olmaması durumunda risk konusunda rehavete yol açabilir. Bu nedenle biyogüvenlik, çiftlik yöneticileri ve veterinerler için tarla ortamlarında uygulanması zor bir kavram olabilir. Diğer taraftan biyogüvenlik, çiftlik yönetimi ve rutin sağlık koruma uygulamaları olarak da öne çıkmaktadır (Anderson, 2010).

Barınak tasarımında, çevrenin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkilerini ekonomik sınırlar dâhilinde ortadan kaldırmak ve davranışlarına uygun konforlu yaşam koşulları sağlamak temel amaçtır. Bu bağlamda barınaklar, hayvanların normal davranışlarını sergileyebilmeleri için yeterli alan ve iç detaylar sağlayacak şekilde boyutlandırılmalı, bakım yönetimi ve hijyen koşulları ekonomik ve optimal sınırlar içinde tutulmalıdır. Hayvanlara davranışsal ihtiyaçlarını karşılayabilecekleri bir ortam sağlamak, onların yaşam kalitelerinin yanı sıra verimlilik performanslarını da artıracaktır. Temizlik ve hijyen koşulları biyogüvenlik için en kaçınılmaz önlemlerden biridir. Bundan dolayı işletmelerdeki temizlik ve hijyen koşulları sürdürülebilir bir hayvancılığın ön koşuludur. İşletmelerde sağlıklı üretimin gerçekleşmesi için işletmenin iç yapısındaki önlemler kadar işletmenin

dışardan ya da dışarı ile teması olacak süreçlerin kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bu nedenle işletmelerde barınakların girişlerinde dezenfeksiyon havuzları/çukurlarının bulunması içlerinde sürekli uygun bir dezenfektan bulundurulmalıdır. Büyük ölçekli işletmelerin biyogüvenlik önlemleri diğer işletmelere göre daha fazla gerçekleşmektedir. Orta ölçekli işletmelerde küçük ölçekli işletmelere göre biyogüvenlik uygulamaları daha fazla gerçekleşmiştir. Doğal olarak hijyen ve sağlık noktasında en çok sıkıntı yaşayan işletmeler küçük ölçekli işletmelerdir. Çünkü büyük işletmelerde hem modernizasyon süreçleri daha fazla gerçekleştirilmiş hem de küçük ölçekli işletmelerde ekstansif üretim yöntemini daha fazla gerçekleşmesinden kaynaklıdır. Hijyen ve temizlik yetersiz yapıldığından sinek oluşumu görülmekte ve dış parazitlerin ortamda yayılması artmaktadır. Hayvancılık işletmelerinde uygulanan barındırma yöntemlerinde hayvanlara refah ve sağlık koşullarına uygun rahat, temiz ve kuru bir bireysel dinlenme alan sağlanması ayrı bir öneme sahiptir. Biyolojik risk yönetimini sağlamak için bir hayvancılık işletmesine giren veya yayılan bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkarabileceği unsurlara karşı genel farkındalık eğitimler verilmelidir (Yılmaz, 2019).

Diğer önemli etmenlerden biri de insan sağlığı ve onun dengeli beslenmesinde en önemli bileşenlerden biri hayvansal gıdalardır.

Bu elzem gıdanın sağlıklı ve kaliteli olarak tüketime arzı ancak hayvan refahı düşünülerek biyogüvenlik unsurlarının uygulandığı sağlıklı hayvan yetiştiriciliği ile mümkün olabilir. Bu nedenle uzun vadede karlı ve sürdürülebilir yetiştiricilik yapılması, tüketici algısına ilişkin memnuniyet sağlanması, gıda güvenliği ve gıda güvencesi biyogüvenlik ile doğrudan ilişkilidir.

Hayvancılığın süreç içerisinde tüketici odaklı bir sektörel faaliyete dönüşmesi, ekosistemi dikkate alan ekolojik tarım ve tarımsal iyi kaliteli uygulamalar ile sürdürülebilir tarım politikalarının son zamanlarda değer kazanmasıyla biyogüvenlik konusu ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte, yetiştiricilikte teknolojik olanaklar kullanarak hayvandan en yüksek derecede verim almayı amaçlayan işletmelerin entansif süreci benimsemeleri ve yığinsal veya yoğun üretimin yaygınlaşması da biyogüvenlik ve buna bağlı konuları daha da önemli hale getirmektedir (Köseman & Şeker, 2016).

Hayvan sağlığını ve refahını bozan koşulların başında enfeksiyonlar, yönetim hataları, biyogüvenlik kurallarına uyulmaması ve bakım-beslenmede yapılan hatalar gibi sorunlardan kaynaklanabilmektedir. Hastalıklar ile mücadelede hijyen ve temel biyogüvenlik önlemlerinin ortak strateji olarak uygulanmasının yanı sıra, her bir hastalık için farklı koruma ve kontrol stratejileri geliştirilmesi zorunluluğu göz ardı edilmemelidir. Hastalıklarla mücadele; kontrol ve/veya eradikasyon programının oluşturulması, hastalıkların durumunun izlenmesi (moni-

toring ve surveillance), gerekli koruma önlemlerin belirlenmesi, aşılama, kontrol ve testlere bağlı olarak sürüden ayırma şeklinde beş başlık altında toplanabilir. Hayvan sahiplerinin bilinçlendirilmesi, hastalıklara neden olan etkenlerin doğru tespiti, kolostrum yönetimi, biyogüvenlik uygulamaları, aşılama ve hayvan refahının artırılması ve veteriner hekimlerin rolleri önemlidir (Azkur & Aksoy, 2018). Hayvancılık işletmelerinde spesifik enfeksiyon risklerini en aza indirmek için biyogüvenlik bulaşıcı hastalıkların kontrolü için vazgeçilmez bir araç ve bir sürü için bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltmak için uygulanan tüm yönetim sistemleri en küçük ayrıntısına kadar incelenmelidir (Yılmaz, 2019). Ahır içinde hayvan hareketleri, iş kolaylığı, iş etkinliği ve hijyen gibi konular dikkate alınmalıdır. Biyogüvenlik, hastalık etkenlerinin canlıların yaşam alanlarına girişini ve yayılmasını engellemeye yönelik tedbirlerin toplamıdır. Hayvanlarda biyogüvenlik, sürü sağlığı ve verimliliğin sigortasıdır. Hastalıkların çıkışını ve yayılmasını minimize etmek için koruyucu tedbirlerin alınması gerekmektedir. İşletmelerde koruyucu tedbirler alınmaması halinde hastalıkların ortaya çıktığı ve kolaylıkla yayıldığı görülmektedir. Hijyen uygulamalarındaki yüksek etki ve kalıntı bırakmaması nedeniyle ozon, çiftlik hijyeni ve biyogüvenlik için etkili bir dezenfektandır. Biyogüvenlik uygulamalarının temeli dezenfeksiyondur. Dezenfeksiyon, yüzeylerdeki veya nesnelerdeki mikropların sayısını kimyasallarla öldürerek ortadan kaldırmaktadır. (Narin, 2021). Dezenfeksiyon özellikle süt üretimi yönlü işletmelerde hastalık riskini azaltma noktasında daha da önemlidir. Ahır, bölme, yemlik ve sulukların temizliği için uygun dezenfektanlar kullanılmalı, uygulama esnasında hayvan sağlığı da dikkate alınarak riskler en aza indirilmelidir. Örneğin; dezenfeksiyon alanları süt hayvancılığında; doğum bölmeleri, sağım ve süt odaları, yavruların barındığı alanlar, hayvan yataklık alanlarıdır. Sağım ünitesinde çalışanlar sağımın temiz ve hijyeninden, diğer çalışanlar ise hayvanların bakımı ve yemlenmesi, yem hazırlama, buzağı bakımı ve diğer işlerden sorumlu tutulmaktadırlar. Bu noktada tüm çalışanların gerek kendilerinin ve gerekse işletme bileşenlerinin tümünün temizlik ve hijyenine gerekli önemi vermesi gerekir. İşletme personelinin yıl içinde periyodik zamanlarda eğitime tabii tutulması hem kendi güvenlikleri hem de hayvanların güvenliği ve işletme verimliliği açısından önemlidir. Hayvan, insan ve ekipmanlarda hijyen kurallarının uygulanması ile hastalıklardan korunmanın sağlanması verimlilik üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Hastalık kontrolü ve biyolojik risk yönetimi planlarını işletmeye yerleştirmek, hastalıkların ortaya çıkmasının ekonomik sonuçlarını hafifletmeye yardımcı olabilir.

Önemli diğer bir durum yine ortam temizliği yapılmadığından hayvanlarda mastitis ve topallık sık görülen rahatsızlıklardır. Bu hastalıklara karşı işletmeler-

de izolasyon gibi tecrit yöntemleri kullanılmamakta bu durum hastalıkların hayvanların yayılmasına davetiye çıkarmaktadır. Bunun yanı sıra hastalığı bulunan hayvanlar meralara çıkarılması diğer sürülere de hastalığın bulaşmasına sebep olacak niteliktedir (Şen, 2021). İşletmelerde kritik kontrol noktaları oluşturulmalı ve patojenlerin dolaylı ya da doğrudan hayvanlara geçişi yakından izlenmelidir. Temizlik işletmede rutine giren bir uygulama olmalıdır. Olası riskleri azaltmanın bir diğer önemli şekli de yakın işletmeler arası alet-ekipman ve personel değişimini en aza indirmektir. Bu değişimler zorunlu hallerde hijyen ve sanitasyona dikkat edilerek kontrollü olarak yapılmalıdır. Bulaşıcı mastitisi önlenmek için yeni hayvanların sağımı en son yapılmalıdır. Yeni gelen sığırların sağımından sonra da kullanılan ekipmanlar dezenfekte edilmelidir. İşletmede çalışan personelin kullandıkları çizme ve kıyafetlerin karantina uygulanan bölümlere giriş ve çıkışta değiştirilmesi sağlanmalı, eğer bu uygulanamıyorsa temizliğinden emin olunmalıdır.

Hayvancılık işletmesinde var olan önemli risk etmenlerinden bir diğeri ise tozdur. Bir hayvancılık içindeki toz konsantrasyonu ve havalandırma yoluyla çevreye hava tozu emisyonu, hayvan refahı ve çevre hijyeninin doğrulanması için önemli unsurlardır. Bir toz ölçüm cihazının seçimi ve kullanımı, partikül sayısı konsantrasyonuna ve boyut dağılımına, bu karakteristik niceliklerin zamansal ve uzamsal dalgalanmasına finansal koşullara bağlıdır (Schneider, Engelhardt, & Wieser, 2002). İş yerlerinin havalandırılması, iç havanın yenilenmesi, yeterli hava kalitesine sahip bir ortamın sağlanması için bir zorunluluktur. Kimyasal ajanların varlığı olmasa bile işyeri, bir odanın sakinlerinin solunması ve ayrıca içindeki nesnelerden yayılan emisyonlar, karbondioksit, su buharı, hoş olmayan kokular, aerosoller ve olası uçucu organik bileşikler ortadan kaldırmak için havanın yenilenmesini gerektirir. Özellikle COVID-19'un başlangıcından bu yana iç hava kalitesinin ölçümü büyük önem taşımaktadır. Birçok yerde sadece doğal havalandırma vardır. Havalandırma oranını bilmek ve bu bilgilerle bina sakinlerinin maruz kaldığı hijyen riskini değerlendirmek önemlidir. İzleyici gazların kullanımı, bu değeri ölçmek için kolay ve güvenilir bir yol sağlar (García, Turillas, & Andrés, 2021). Atmosferik tozun çevresel hijyendeki önemi, artan insan ölüm ve hastalık vakalarının, artan partikül hava kirliliği seviyeleri ile ilişkili olduğu gerçeğidir. Bu etkiler esas olarak partiküllerin fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır, ancak kimyasal ve mikrobiyolojik bileşimleri de çevresel endişe kaynağı olabilir. Bu özellikle organik hayvancılıkla ilgili tozlar için geçerlidir ve biyolojik etkileri olan çok çeşitli bileşenler (endotoksin, mikotoksin, alerjen, vb.) için bir vektör olarak işlev görür (Seedorf, 2004).

Taşımacılık araçları çiftlikler arasında hastalık taşıma riski en yüksek olan

unsurdur ve işletmelerin kötü hijyen alışkanlıkları ve uyguladığı kurallar sonuçta işletmeleri ziyaret eden araç ve insan trafiği bulaşıcı hastalıkların yayılmasına neden olabilir. İşletme faaliyeti kapsamında kullanılan araçların dışında olanlar, bir işletmede gerekli olmadıkça ve kesinlikle kullanılmamalı eğer kullanılması gerekiyorsa, temiz ve gübreden arındırılmış olmaları halinde kullanımına izin verilmelidir. Ölen hayvanları toplayanların genellikle hastalıklı hayvanlarla temas halinde olmaları nedeniyle yüksek bir biyogüvenlik riski taşıdıkları kabul edilmektedir. Bu araçların mümkün olduğunca işletme içine sokulmaması, sokulmasının zorunlu olduğu durumlarda ise geniş spektrumlu bir dezenfektan ile yüksek basınçlı yıkama yapılması bakteri, virüs, spor gibi daha az görünür tehditlerin getirilmesi riskini daha da azaltacaktır. Gelen ziyaretçileri de için hijyen kuralları uygulanmalıdır. Ziyaretçilerin doğrudan ahıra girmeleri yasaklanmalıdır. Ziyaretçiler için oluşturulan dezenfektan ayak banyoluğundan geçmeleri sağlanmalıdır. Ziyaretçilere temiz görünümlü bot ve dezenfektanlar, tek kullanımlık tulumlar verilmelidir.

İşletmelerde iş hijyenini sağlamak için; buzağılar ve gençler erginlerden ayrı tutulması gerekmektedir. Daima (düşük)abortus testi yaptırılmalıdır. Abort yapan hayvanlar sürüden ayrılır. Abort olgusundan sonra bölme temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Doğumlar ayrı bir bölmede yaptırılır. Hasta hayvanlar için ayrılmış bir bölme doğum bölmesi olarak kullanılmamalıdır. Her doğumdan sonra bölme temizlenmelidir. Her doğumdan sonra kullanılan malzemeler temizlenmeli, dezenfekte edilmeli veya tek kullanımlık malzemeler kullanılmalıdır. Hayvan bakıcıları, hayvan grupları arası geçişlerinde kıyafetlerini değiştirmeli, ellerini temizlemeli ve dezenfekte işlemlerinden geçmeleri gereklidir. Çalışanlar çalıştıkları yerde yemeklerini yememelidir, sularını içmemeleri gerekmektedir. Tüm çalışanların ulaşabileceği yerlerde ve yeterli sayıda el yıkama lavaboları bulundurulmalıdır. Çalışanların yaraları olup olmadığı sürekli kontrol edilmelidir. Çalışanların bilinçlilik seviyelerini oluşturmak ve artırmak için periyodik olarak farkındalık eğitimleri verilmelidir.

Hayvancılık işletmelerinden kaynaklanan sıvı atıkların doğrudan yüzey sularına deşarjı, yüzey ve yeraltı sularında nitrat ve fosfor konsantrasyonlarının artmasına neden olduğu, uygun olmayan atık yönetimi uygulamalarının yüzey ve yer altı su kaynaklarına zarar verdiği bildirilmiştir (Polat & Olgun, 2009). Biyogüvenlik önlemi olarak hayvan gübrelerinden sızan sıvılar için depolama tanklarının yapılması istenmekte, yarı sıvı şekilde elde edilen gübre tamamen betonarme havuzlarda, katı atıkların ise kapalı ve betonarme rampalı havuzlarda depolanması önerilmektedir.

Hayvan yetiştiriciliği farklı amaçlar için yapılıyor olsa da yetiştiriciliğin te-

melini, sağlıklı hayvanlar ve kârlı bir hayvansal üretim oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda gelişmiş ülkelerdeki hayvancılık işletmelerinde tanımlanamayan hastalık etkenlerinin bulaşma endişesi beraberinde biyogüvenlik uygulamaları noktasında bir farkındalığın oluşmasını sağlamıştır. Biyogüvenlik ve biyolojik risk yönetimi birçok potansiyel tehdit içerdiğinden dolayı diğer sürü yönetim uygulamaları kadar önem taşımaktadır. Ortaya çıkan farkındalık ile biyolojik organizmaların hareketi en aza indirgenerek hayvancılık işletmelerinde iç ve dış tehditlerle mücadele edebilecek bir bariyer oluşturma imkânı ortaya çıkmaktadır. Hayvancılık işletmelerine içeriden ve dışarıdan gelebilecek tehditlere karşı bir planın oluşturulması noktasında biyogüvenlik uygulamaları genellikle ihmal edilebilmektedir. Bu durum salgın hastalık ya da zararlıların işletmelerde ekonomik kayıplar oluşturmalarının yanında, karantina gibi uzun ve sıkıntılı bir süreci kapsayan uygulamaların takibini de zorunlu hale getirmektedir. Oysa alınacak basit biyogüvenlik önlemleri ile sadece işletmede salgın hastalıkların önlenmesi değil, aynı zamanda hayvanlara yeni hastalıkların bulaşmasının da önüne geçilebilmektedir. Hastalık ajanları hayvanlara doğrudan ya da dolaylı olarak bulaşabilmektedir. Doğrudan bulaşma; tükürük, burun ve göz akıntısı, genital akıntı, fötal sıvılar, dışkı, idrar, süt veya kan yoluyla gerçekleşirken, dolaylı yolla bulaşma ise enfekte cansız nesneler, çevrede enfeksiyonla teması olan herhangi bir cisim veya canlı vektörler ile hayvanların temas etmesi sonucu olmaktadır. Büyük ölçekli hayvancılık işletmelerine genel olarak hastalıkları önleme, veya zoonotik riskler de dahil olmak üzere spesifik enfeksiyon risklerini en aza indirmeye yönelik çeşitli biyogüvenlik uygulamalarını içeren tavsiyelerde bulunmaktadır (Yılmaz, 2019).

Biyogüvenliğin kurumsal, bölgesel ve ulusal düzeylerde başarısı için eğitim, öğretim ve tüm paydaşların katılımı esastır; bu paydaşlar, hayvancılık işletmeleri, endüstri kuruluşları ve kırsal ve kentsel topluluklardaki sahipleri, yöneticileri ve çalışanları içerir. Hayvanların komşu veya vahşi/yabani hayvanlarla teması aynı tür ayrıca hastalık girişi için bir risk yönetimi olarak alınmalıdır. Bu risk yönetiminde risk, vahşi ve vahşi hayvanlar söz konusu olduğunda bariyer çitleme ve popülasyon kontrolü yoluyla en aza indirilebilir. Diğer hayvanların, insanların ve araçların girişini en aza indirmek için özellikle yoğun hayvancılık endüstrileri için güvenli çevre çitleri gerekli kabul edilir. Hayvancılık işletmelerinde çalışanların, diğer hayvancılık işletmelerinde çalışması veya benzer hayvancılık yapması engellenmeli veya caydırılmalıdır. Personel ayrıca diğer canlı hayvan birimlerini, hayvan pazarlarını, hayvan gösterilerini ve mezbahaları ziyaret etmekten caydırılmalı veya varsa, bu tür olaylardan sonra en az üç gün boyunca işveren işletmedeki hayvanlarla temas etmemelidir. Hayvancılık işletmelerinin yoğunluğu, komşuya yakınlığı aynı türden birimler ve mezbahalara ve ana ulaşım yollarına

yakınlığın da bir sürüye/sürüye hastalık bulaştırma riskini etkilemektedir (Robertson, 2020). Vahşi hayattaki hayvanlarda da özellikle primatların ters zoonozlar açısından önemli bir kaynak olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında yetiştiriciliği yapılan ya da laboratuvar çalışmalarında kullanılan hayvanlardaki patojenlerin insanlar için de potansiyel risk oluşturduğunu bildirilmektedir. Kırsal kesimlerde doğa ve dolayısıyla hayvanlarla iç içe yaşayan insanlar, veteriner hekimler, laboratuvar çalışanları, çiftlik ve hayvanat bahçelerinde çalışanlar gibi hayvanlarla sık ve yakın temasta olan kişiler ters zoonotik enfeksiyonların bulaşmasında kritik role sahiptirler (Tamer & Gümüsova, 2018). İnfluenza virüsü, hepatit E virüsü, paramyxovirus, herpesvirus, rotavirus, adenovirus ve ebola virus enfeksiyonları gibi insanlardan hayvanlara bulaşan viral enfeksiyonların hayvan ve insan sağlığı açısından iş hijyeni ve biyogüvenlik çalışmaları önem arz etmektedir.

Herkesin kabul ettiği gibi “Tek Sağlık”, insan sağlığının korunması ve risklerin azaltılması açısından farklı bilim dallarının ve meslek gruplarının ortak çatı altında birleştikleri bu konseptin en önemli unsuru biyogüvenliktir. Bu anlamda hayvancılık sektöründe verimli ve katma değerli bir üretimin sürdürülebilmesi için hayvan sağlığının da korunması dolayısıyla insan sağlığının korunması sağlanmış olacaktır. Bu nedenle hayvancılık işletmelerinde sürü sağlığı ve verimliliğinin sigortası olan biyogüvenlik ve iş hijyeni uygulamalarına önem verilmesi elzemdir. Hayvancılık sektöründe biyogüvenlik ve iş hijyeni uygulamaları için hayvanların sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması, hastalık etkenlerinin yok edilmesi ve uzak tutulması, hijyen, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve bilgili personelin sağlanması şeklinde sıralanabilir. İşletme düzeyinde gerçekleştirilecek biyogüvenlik uygulamaları, gıda üretim zincirinde alınacak hijyenik önlemler ve etkenlerin periyodik izlenmesi, insanlarda enfeksiyonların insidansını azaltacak hamleler olarak öngörülmektedir.

Kaynakça

1. Acıbuca, V., & Budak, D. B. (2021). Mardin İlindeki Küçükbaş Hayvancılık İşletmelerinin Yapısal Durumu. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi, Cilt 31, Sayı 4,, 898 - 905.
2. Akbulut, N. (2019). Okul laboratuvarlarındaki biyolojik risklerin değerlendirilmesi ve farkındalık düzeylerinin tespiti, Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Ana Bilim Dalı. Ankara.
3. Anderson, D. E. (2010). Survey of Biosecurity Practices Utilized by Veterinarians Working with Farm Animal Species. Online J. Rural Res. Policy 5 (7), 1- 13.
4. Arvas, Y. E., & Kocaçalışkan, İ. (2020). Genetiği Değiştirilmiş Bitkilerin Biyogüvenlik Riskleri. Türk Doğa ve Fen Dergisi, Cilt 9, Sayı 2, 201 - 210.
5. Azkur, A. K., & Aksoy, E. (2018). Buzağı Hastalıklarında Koruyucu Önlemler. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, Cilt 58, Sayı 3, 56 - 63.
6. Bal, E. (2017). Trabzonda Yaşayan İnsanların Zoonoz Hastalıklarla İlgili Bilgi Tutum ve Davranışları . Trabzon.
7. Bhandari, M. (2011). Livestock production system-challenges in maintaining health and hygiene in rural Nepal. Institute of Agriculture and Animal Science, Nepal, 1407-1414 .
8. Budağ, C. (2011). The Hygiene Problems in Feed Factory and Zoonosis Disease. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 141-154.
9. Çakmur, H., Akoğlu, L., Kahraman, E., & Atasever, M. (2015). Evaluation of Farmers' Knowledge-Attitude-Practice About Zoonotic Diseases in Kars, Turkey. Kafkas Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi, 87-93.
10. Çırakoğlu, S., & Goncagül, G. (2021). At ve At Benzeri Diğer Hayvan Yetiştiriciliği İşletmelerinde Ruam Enfeksiyonunun İş Sağlığı ve Güvenliği Kapsamında Değerlendirilmesi. Çalışma İlişkileri Dergisi, 108-124.
11. Doğru, A. K. (2010). Yeni-Yeniden Önem Kazanan Gıda Zoonozları:Et-kili Faktörler. Veteriner Hekim Derneği Dergisi, 27-30.
12. García, M. D., Turrillas, F. A., & Andrés, J. V. (2021). Applications of the Photoionization Detector (PID) in Occupational Hygiene. Estimation of Air Changes per Hour in Premises with Natural Ventilation. Chemosensors, mdpi.com.
13. Kara, H. (2018). Gri Tam Sayılı Doğrusal Programlama Metodu İle Entansif Hayvancılık İşletmesinde Satın Alma Planlaması: Konya (Ereğli)

- Örneği, Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı,Doktora Tezi . Isparta .
14. Kılıç, İ., Doğan, İ., & Saraçlı, S. (2019). Laboratuvar Güvenliğinin Biyogüvenlik Açısından Değerlendirilmesi: Afyon Kocatepe Üniversitesi’nde Bir Uygulama. Kocatepe Veteriner Dergisi, Cilt 12, Sayı 1, 82 - 88.
 15. Köseman, A., & Şeker, İ. (2016). Malatya İlinde Sığırcılık İşletmelerinin Mevcut Durumu:II. Hayvan Sağlığı ve Ahır Hijyeni Perspektifinde Biyogüvenlik Uygulamaları. Kocatepe Veterinary Journal, 61-69.
 16. Narin, Ö. (2021). Hayvancılık işletmelerinde kullanılacak ozonlu su ile dezenfeksiyon sisteminin tasarım parametrelerinin belirlenmesi Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyosistem Mühendisliği Ana Bilim Dalı . Tekirdağ.
 17. Özkoç, E. E., & Mannion, M. (2020). Siberbiyogüvenlik Uygulamalarında DNA Dizilimleri için Özet Algoritmaları Karşılaştırılması. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, Sayı 18, , 656 - 663.
 18. Polat, H. E., & Olgun, M. (2009). Hayvancılık İşletmelerindeki Atık Yönetimi Uygulamalarının Su Kirliliği Üzerine Etkileri. GOÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi, 26(2), 71-80.
 19. Robertson, I. D. (2020). Disease Control, Prevention and On-Farm Biosecurity: The Role of Veterinary Epidemiology. Animal Disease Research—Review, Engineering, , 20–25.
 20. Sarıkaya, H. A., Yıldırım, E., & Baydan, E. (2022). Kırıkkale İlinde Ruminant İşletmelerinden Alınan Sularda Nitrat, Nitrit ve Amonyum Seviyelerinin Belirlenmesi. Black Sea Journal of Engineering and Science, 3-4.
 21. Schneider, F., Engelhardt, T., & Wieser, P. H. (2002). Properties of airborne dust from pig husbandries and their effects on measurement . F. Schneider et al. / Landbauforschung Völkenrode, 163-235.
 22. Seedorf, J. (2004). An emission inventory of livestock-related bioaerosols for Lower Saxony, Germany. Atmospheric Environment, Volume 38, Issue 38, , 6565-6581.
 23. Şahin, M., Nazlıcan, E., & Akbaba, M. (2019). A Cros Sectional Study On Knowledge, Attitude and Behavior About Zoonotic Diseases in Farmers. Sakarya Tıp Dergisi, 42-432.
 24. Şen, Ö. T. (2021). Niğde ilinde faaliyet gösteren koyun çiftliklerinde ti-poloji ve biyogüvenlik üzerine bir çalışma, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,. Adana.
 25. Tamer, C., & Gümüşova, S. (2018). Ters Zoonotik Viral Enfeksiyonlar.

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 154-60.

26. Yaman, H., Sungur, O., & Dulupçu, M. A. (2021). Dünyada Tarım ve Hayvancılığın Dönüşümü: Teknolojiye Dayalı Uygulamalar ve Devrimler. Tarım Ekonomisi Dergisi, Cilt 27, Sayı 2,, 123 - 133.
27. Yılmaz, Ş. (2019). Bursa ili süt sığırcılığı işletmelerinin biyogüvenlik uygulamaları açısından değerlendirilmesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Ana Bilim Dalı. Bursa.

Bölüm 23

Bebek Beslenme Ürünlerindeki Organik ve İnorganik Kontaminasyonlar

Hande YÜCE¹
Neşe BAŞAK TÜRKMEN²
Sümeyye ASLAN³
Songül ÜNÜVAR⁴

1 Araştırma Görevlisi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

2 Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

3 Doktora Öğrencisi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

4Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

GİRİŞ

Anne sütü, bebeklerin ilk altı ayında tüm gereksinimlerini sağlayacak besin değerine sahip tek gıdadır. Doğumdan sonraki bu süreç bebeğin motor-mental ve psiko-sosyal ihtiyaçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Bebeklerin doğumdan itibaren ilk altı ay boyunca anne sütü ile beslenmeleri, altıncı aydan sonra ek besinler olarak bilinen toz ve sıvı formüller devam formülleri olarak tanımlanır. Anne sütü ile birlikte bu devam formülleri verilerek emzirme sürecinin 2 yıla kadar devam etmesi sağlanmalıdır. Anne sütü ile beslenmenin faydaları sadece beslenme süreci ile sınırlı kalmaz, yaşam boyunca sağlık üzerine de önemli oranda olumlu etkiler sağlar (1). Bulaşıcı hastalıkların önlenmesi, nörogelişimin teşvik edilmesi, obezite, diyabet ve hipertansiyon riskinin azalması gibi sayısız sağlık avantajı nedeniyle bebekler için optimal beslenme şekli olarak kabul edilmektedir (2). İlk altı aydan sonra bebeğin beslenme ve psikolojik ihtiyaçları artmakta ve anne sütü yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle süttten kesilmiş bebekler için tamamlayıcı veya ek gıdaların kullanılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmektedir (3). Bebeklerin beslenmesinde kullanılan besin maddelerinin güvenli bir temele oturtulması gerekmektedir. Kontaminasyon kaynaklarına kronik ve akut maruziyet, bebeklerde gelişimsel gecikmelere, sinir, boşaltım ve gastrointestinal sistem bozukluklarına ve kardiyovasküler hastalığa yol açabilir. Fizyolojik açıdan duyarlı bireyler olan bebekler diyetle maruziyet açısından popülasyonun savunmasız kısmını oluştururlar ve diyetlerindeki kontaminasyonlar büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda bebek mamalarının denetimi ve periyodik olarak yapısındaki gıda bileşenlerinin test edilmesi gerekmektedir.

Bebek ve çocuklar, tüm besin elementlerine ve bunların sağlık üzerindeki etkilerine karşı savunmasızdırlar (4). Ayrıca bebekler, boşaltım ve bağışıklık sistemlerinin yetersiz olması, tam olarak gelişmemiş bir kan-beyin bariyeri ve detoksifikasyon mekanizmasının tam olarak oluşmadığından dolayı, yetişkinlere göre gıda kontaminantlarına karşı daha duyarlıdır (5). Bu bağlamda tamamlayıcı ve ek gıdalardaki organik ve inorganik kalıntılar, pediatrik grup için gıda ürünlerinin kalitesi ve güvenliği ile ilgili standartlar toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (6). Bebek mamalarına ilişkin standartlar ve düzenlemeler ileri düzeyde güvenlik gerektirir ve diğer gıda ürünleri düzenlemelerinden çok daha katıdırlar (7).

İNORGANİK KALINTILAR

Bebek mamaları bileşiminde inek sütü ve diğer hayvanların sütlerinin karışımını barındıran, bebek beslenmesinin ilk aylarında kullanılan tamamlayıcı gıdalardır. Bebek mamaları bebeklerin beslenme ve gelişmesini desteklemek için ye-

terli besin ögelerine sahip olmalıdır. Bebek mamalarına anne sütü ile benzer özelliklere sahip olması amacıyla farklı biyolojik işleve sahip ürünler eklenmektedir. Bu amaçla, alfa-laktoalbümin, uzun zincirli doymamış yağ asitleri, laktoferrin, nükleotidler, prebiyotikler gibi makro ve mikro besinler eklenebilir. Gıdalar nutrient kaynağıdır ancak petisit kalıntıları, veteriner ilaç kalıntıları, fitoöstrojenler benzeri kalıntıları içerebilir. Diyetle birlikte bu kirliliklere uzun süreli maruziyetler potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Bebekler fizyolojik süreç boyunca bu kirliliklere maruziyet konusunda hassas bir popülasyon oldukları için bebek maması üreticilere ürünlerin güvenlikleri sağlamak zorundadır.

Pediyatrik grup beslenme ürünlerindeki inorganik kalıntıların önlenmesi ile ilgili ilk yasal düzenlemeler 1980’de Amerika Birleşik Devleti’nde Bebek Formülü Yasası’nın kabul edilmesiyle yapılmıştır. ABD’deki büyük bir bebek maması üreticisi tarafından 1978’de piyasaya sürülen soya içeren bebek mamasının formülasyonunun değiştirilmesi ve sodyum içeriğinin azalması ile birlikte bebeklerde hipokloremik metabolik alkaloz belirlenmiştir. Bununla birlikte, gelişimsel ve davranışsal bozukluklara neden olmuştur (8). Bebek mamalarına ilişkin ulusal, bölgesel ve küresel standartların oluşturulması, günümüzde var olan bu tür ürünlerin güvenlik aralıklarının genişlemesine katkıda bulunmuştur (9) Bunun yanında, yerleşik standartlara ve düzenlemelere rağmen, bileşim ve içerik hatalarından kaynaklanan besin eksikliği halen devam etmektedir. 2003 yılında, tiamin eksikliği olan soya protein temelli bir bebek mamasına bağlı bebeklerde laktik asidoz, ensefalopati, kardiyomiopati ve ölüme neden olduğu gözlenmiş, hayatta kalan çocuklarda ise uzun vadeli nörolojik problemlerle birlikte ciddi tiamin eksikliği görülmüştür (10). Valevski ve ark. yaptığı bir çalışmada ise İsrail’de tiamin eksikliğine sebep olan bebek maması ile beslenen bireylerde beyin hasarı görülmüş ve ölüm ile sonuçlanmıştır (11).

Diyet bileşenlerindeki inorganik ve organik kalıntıların varlığı, bebeğin metabolik ve diğer işlevleri üzerinde olumsuz meydana getirebilir (12). Vücut tarafından kullanılmayan veya depolanmayan diyet bileşenleri, genellikle idrarla çözünen maddelerdir ve metabolitleri şeklinde vücuttan atılır. Ancak bebeklerin idrar oluşturmak için mevcut su miktarları sınırlı olduğundan idrarı konsantre etme yetenekleri düşüktür. Bu sebeple, bebek mamalarına limit değerlerini aşacak bir şekilde konulan besin maddesi bebekte ateş veya ishale neden olup, bebeğin hayatını tehlikeye sokabilir (13).

Ağır metaller endüstriyel faaliyetler sonucu oluşan yaygın hava kirleticiler olarak bilinir. Toprak, su, gıdalar ve besin zincirine dahil olması insanların sağlığını tehdit etmektedir. Süt ve süt ürünlerindeki ağır metal kalıntıları özellikle bebek ve çocukları için endişe kaynağıdır. Kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), arsenik (As),

cıva (Hg) gibi ağır metallerin maruziyet yolu gıdalardır. Demir (Fe), bakır (Cu) ve çinko (Zn) gibi mikro elementler biyolojik olarak birçok fonksiyonun gelişmesi açısından önemlidir. Ancak bazı mineraller ve ağır metallerin yüksek miktarlarda ve sürekli alındığında zararlı olduğu görülmüştür (14). Yapılan bir çalışmada, çok yüksek besin alımı ile birlikte 6 ve 9 aylıkken 1 mg /kg'lık ek günlük demir alımının, demir eksikliği sorunu olmayan bebeklerde büyüme üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir (15). Bu nedenle, bebek maması ürünlerinde sadece yeterli minimum içerik değil, aynı zamanda maksimum içeriklerinin de tanımlanması önemlidir (16). Metaller doğal olarak, endüstriyel ya da tarım faaliyetleri sonucunda oluşabilir. Özellikle süt bazlı mamalarda ağır metal kalıntıları kontamine yem ya da su ile beslenen hayvanlar aracılığıyla oluşmaktadır. Ek olarak ağır metaller, gıda zinciri boyunca, gıda işleme sırasında veya ambalaj malzemelerinden sızıntı şeklinde bebek mamalarında birikebilen kirleticilerdir (17).

As, Cd, Pb, Hg potansiyel olarak toksiktir ve bebeklerin gelişimleri sırasında bu maddelere maruz kalması geri dönüşümü olmayan hasarlar bırakabilir. Canlı organizmalar üzerindeki etkileri, ilgili elementin niteliğine ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (18). Kadmiyum Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IRAC) tarafından grup 1 sınıfında insan kanserojeni olarak tanımlanmıştır. Kadmiyum maruziyetinde en riskli grup bebekler ve küçük çocuklardır (19) ve böbrek, solunum ve iskelet sistemi üzerine toksik etkileri bulunmaktadır. (20). Kurşun ise bebekler için bilinen bir nörotoksindir ve IQ 'nun azalmasına, öğrenme güçlüklerine ve sinir sisteminin gelişimini geri döndürülemez şekilde etkilemesine neden olabilir. Yetişkinlere göre daha duyarlı olan bebek ve çocuklarda irreversibl nörolojik hasara sebep olabilir. Jannat ve ark. yaptığı bir çalışmada bebek mamaları ve bebek mamalarındaki kurşun ve kadmiyum miktarlarını, yasal veya standart seviyelerden önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır (21). Dolayısıyla Jannat ve ark. yaptığı çalışmada ki mevcut bebek mamalarının, kurşun ve kadmiyum sınırını aşmadığını göstermiştir. Anne sütünden kesilmeden önce kimyasalların gastrointestinal emilimi artarken, birçok organ tam olarak gelişimini tamamlamadığı için kimyasal kontaminantların toksik düzeye ulaşması bebek sağlığını risk altına sokar (22). Moraes ve ark.'da bebek mamasındaki ağır elementler üzerinde yaptıkları çalışmada çinko, bakır ve demir ile ilgili iki marka bebek mamasını analiz etmiş ve her iki bebek mamasında da kurşun ve kadmiyum seviyeleri standart sınırın altında olduğunu bulmuşlardır (23).

Alkhalifa ve ark. (2010), Suudi Arabistan'da ticari olarak bebek mamalarında ICP-OES ile ağır metal kalıntılarını incelediklerinde, uluslararası pediatrik bebek maması kılavuzu tarafından belirlenen sınırlarla, mevcut mamalarındaki miktarların uyuşmadığını bulmuştur. Pb ve Cd kalıntıları ortalama 5 ppm

aralığında neredeyse tüm örneklerde tespit edilmiştir (24). Kanada’da 437 ayrı bebek maması numunesi üzerinde yapılan bir başka çalışmada, Cd ve Pb konsantrasyonlarının sırasıyla 0.01 ve 0.04 ng/g altında olduğu belirlenmiştir (25). İspanya’da bebek mamaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise kadmiyum çok düşük konsantrasyonda bulunurken, kurşun tespit edilmemiştir (26). Sipahi ve ark. 63 bebek maması üzerinde yapmış oldukları çalışmada ağır metal olarak Cd, Pb, Al ve eser elementlerin (Mn, Cr, Co) seviyelerini değerlendirmiştir. Çalışma Sonuçlarına göre, Gıda Katkı Maddeleri Ortak Gıda ve Tarım Örgütü/DSÖ Uzman Komitesi tarafından önerilen Geçici Tolere Edilebilir Günlük Alım değerlerinin (Pb, Cd ve Al için sırasıyla 3.6, 0.83 ve 286 µg/kg vücut ağırlığı/gün) altında olduğu, ancak bu metal düzeylerinin anne sütüne göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.

Doğal olarak oluşan bir metaloid olan Arsenik (As), hem organik hem de inorganik formlarda havada, toprakta ve yeraltı sularında yaygın olarak bulunur. Ancak antropojenik aktiviteler sonucunda da meydana gelebilir. Mevcut bilgiler, As’ın organik formlarının nispeten düşük toksisiteye sahip olduğunu, ancak inorganik As’nin (iAs) bir insan kanserojen olduğunu göstermektedir (27). Yaşamın erken dönemlerinde düşük dozda As maruziyetinin bebek mortalitesi ve morbiditesi ile ilişkili bulunmuştur. Çünkü bebek ve çocuklar vücut ağırlıklarına kıyasla daha fazla gıda alımına sahiptir bu nedenle yetişkinlere göre daha yüksek dozda As maruziyetleri vardır. Pirinç ve pirinç bazlı bebek mamaları ise yumuşak tadı, demir takviyesi ve nispeten düşük alerjik potansiyeli nedeniyle bebekleri ve küçük çocukları beslemek için sıklıkla kullanılır (28). Bu nedenle, bebeklerde ve küçük çocuklarda genel popülasyondan daha yüksek düzeyde As maruziyeti potansiyeli vardır. Bebekler ve yeni yürümeye başlayan çocuklar, vücut ağırlığı temelinde daha yüksek gıda tüketim oranına sahiptir ve bu yaş grubu için pirinç yoluyla As’ya diyetle maruz kalma riskini daha da artırmaktadır. 2009 EFSA raporu, üç yaşın altındaki çocuklar için diyetle inorganik arseniğe maruz kalmanın yetişkinlerden ~ 2 ila 3 kat daha fazla olduğunu bulmuştur (29). Pirinç bazlı bebek mamalarındaki bir diğer kirlilik metil cıva (MeHg) kontaminasyonudur. Sarah ve ark. yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlar kapsamında pirinç bebek gevreği ve pirinç içeren diş çıkarma bisküvilerinin sık tüketilmesinin, bebek beyinlerinde MeHg ve iAs kalıntılarının olduğu gösterilmiştir (30).

Randomize bir klinik çalışmada, düşük alüminyum (Al) içeriği hazırlanmış solüsyonlara maruz kalan bebeklerin nörolojik gelişim bozukluğuna sahip olduğu görülmüştü. Bu nedenle, parenteral olarak beslenen çocukların alüminyuma maruziyetinin mümkün olduğunca sınırlandırılması önerilmektedir (31). Soya proteini bazlı formüllerin yanı sıra laktosuz, hipoalerjenik ve preterm formüller dahil

olmak üzere bazı bebek formüllerinde de önemli alüminyum içerikleri bulunmuştur, ancak bu alüminyum konsantrasyonlarına enteral maruziyetin herhangi bir biyolojik etkiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir (25). Bununla birlikte, toksik metallerin konsantrasyonları kullanılan gıda türüne göre değiştiği de gözlenmiştir. Vella ve ark. yaptığı bir çalışmada metal içerikleri açısından bebek mamalarının Mn, Zn, Fe, Cu ve Cr içerdiğini, bunun yanında düşük bir Ni varlığı ve ihmal edilebilir miktarlarda Hg varlığı bulmuştur (9).

Alkhalifa ve ark. bebek mamalarındaki Zn seviyesinin etiketli değerden ($P < 0.05$) yüksek olduğunu ancak diğer numulardan önemli bir farkın olmadığını tespit etmişlerdir (24). Zn ve Cu, insan vücudundaki iki temel elementtir, büyüme fonksiyonları için gereklidir, ancak bunların fazlası zararlı olabilir. Eksikliğinde bağışıklık sistemi ve hipogonadizm fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir (32). Fazla çinko bulantı, kusma ve baş ağrısına neden olur. Bunun yanında metabolizmadaki bakır yoksunluğu kollajen başarısızlıkları, elastin retikülasyonu ve özellikle arterlerde dokulardaki problemlere neden olurken, fazla miktarda kullanımı ishal, bulantı, kusma, siroz ve kansızlığa neden olabilir (33). Sadeghi ve ark. Zn, Cu, Pb ve Cd açısından 240 bebek maması numunesini analiz ederek kendi etiketindeki verileri, WHO / Unicef tarafından yayınlanan kılavuzlarla karşılaştırmış ve bebek mamasında en yüksek Zn, Cu ve Pb (Zn:14.830 mg / 100g, Cu:586.400 µg / 100g, Pb:0.069 mg / kg) elementlerini belirlemiş ve ek olarak Cd (0.080 mg / kg) tesbit edilmiştir (34).

ORGANİK KALINTILAR

Bebek mamaları farklı yapılarda bulunan madde içeriklerinin kullanılması ile bir araya getirilmiş ürünlerdir. Süt tüketimi devam ya da süten kesilen bebeklerin çeşitli gıda bileşenleri ile ilk temasında kullanılır. Gıda güvenliği açısından toplumun en savunmasız ve hassas kısmını oluşturdukları için güvenlik kontrollerini yapmak zordur. Ek olarak çevresel kaynaklı maruziyetlerde organik kirleticilerin (endokrin bozucu kimyasallar, kalıcı organik kirleticiler, pestisitler) varlığı gıda ürünlerinde gösterilmiştir. Melamin, yüzey kaplamaları, plastik, ticari filtre, yapıştırıcı ve mutfak malzemelerinin üretiminde kullanılan formaldehid reçinelerinin sentezinde kullanılmak üzere üretilen bir maddedir. Yüksek azot içeriğine sahip olduğundan düşük protein içeriğini maskeleyerek için süte katılabilir. Akut zehirliliği düşüktür, ama kronik olarak maruz kalan canlılarda çeşitli organ hasarlarına ve ölüme bile neden olabilir (35). 2008’de Çin’de şimdiki kadarki en büyük bebek maması güvenliği sorunu bebek mamasına eklenen melamin eklenmesiyle oluşmuştur. Çok sayıda bebekte ürolitiyazise neden olmuştur. Buna ek olarak 300.000’den fazla bebeğin hastaneye yatışı ile birlikte 6 ölüm vakası olmuştur (36).

2011’de Tayvan’da fitalatla kontamine olmuş gıda maddeleri, di- (2-etilhek-sil) fitalat ve diizoononil fitalat, olarak, bebekler tarafından tüketilebilen yiyecek-ler dahil olmak üzere bir emülgatör yerine kasıtlı olarak gıda maddelerine eklen-miştir (37). Bebek mamalarında ki fitalat kalıntıları birçok ülkeye ihraç edilen ürünlerde bulunmuştur. Yaşamın erken dönemlerinde fitalat maruziyeti endokrin bozucu etkiler, bozulmuş büyüme, zihinsel ve motor gelişim ve artmış kalp ku-surları riski ile ilişkili olduğu için bebeklere fitalat maruziyetinin endişe veri-ci olduğu gözlenmiştir (38). Bunun yanında gıda maddelerinin üretimi sırasında yeni oluşabilecek kirleticiler arasında furan ve akrilamid bulunmaktadır. Furan, karbonhidratlar, askorbik asit ve çoklu doymamış yağ asitlerinden ısıya maruz kalınarak oluşur. Furan, IRAC’ a göre “olası insan kanserojen” olarak sınıflandı-rılmıştır ve bazı bebek mamalarında düşük konsantrasyonlarda bulunur (39). Di-ğ er bir olası kanserojen olan akrilamid, nişastalı yiyeceklerin daha uzun süre ısı-tılması sırasında oluşur ve bebek mamalarında düşük miktarlarda tespit edilmiştir (40). Yapılan bir çalışmada ise bebek mamasında cam parçacıkları ve PVC plas-tik bulaştığı gözlenmiştir (41). Diğer bir kontaminasyon ürünü olan tetrasiklinler çocuklarda, özellikle büyüme çağında olan bebekler ve küçük çocuklarda yaygın olarak dağılan ve potansiyel olarak toksik elementlerdir. Önceki çalışmalar, ok-sitetetrasiklin’in alerjik reaksiyon (immünosupresif etkiler), mikrobiyal direnç, karaciğer toksisitesi ve fototoksiste etkisi olduğunu göstermiştir (42).

Pestisitler istenmeyen bitki, böcek, kemirgen ve mantarları yok etmek için kullanılan sentetik kimyasallardır. İnsanlar oral, deri ve inhalasyon yolu ile ma-ruz kalabilirler. Pestisitler organik yapıli çevrede ve hayvan dokularında yük-sek birikim potansiyeline sahip kimyasallardır. Bebek ve yenidoğanlar pestisitle-rin akut etkilerinin yanı sıra nörotoksiste, gelişimsel bozukluk, kanser gibi kro-nik etkilere maruz kalabilir. Bebek döneminde bu kimyasallara maruziyet ciddi sorunlara yol açabilir. Gıdalarda petisitlerin maksimum kalıntı limitleri (MRL) yasak düzenlemeler ile belirlenmektedir. Bu bağlamda Avrupa Komisyonu be-bekler ve küçük çocuklara yönelik, beslenme amaçlı gıda maddelerinde konta-mine edici seviyelerinin bulunmamasını şart koşmuştur. Bebek ve devam ma-malarında bulunan pestisit kalıntıları için MRL değerini 0,01 mg/kg olarak be-lirlemiştir (12). Ek olarak yüksek toksiste riski olan petisitlerin bebek maması formülasyonlarında kullanımı yasaklanmıştır. Yakın bir zamanda EFSA’ da 16 haftadan küçük bebekler için petisit kalıntı limitinin 0,01 mg/kg ‘ın altında olma-sı gerektiği belirlenmiştir (43). Pestisit kalıntı limitinin incelendiği çalışmalarda petisit miktarları izin verilen limitin altında belirlenmiştir. Süt bazlı mamalarda ki pestisit konsantrasyonunun farklı süt ürünlerinin kullanımı ile düşebileceği ya da ısı işlemler sırasında azaldığı düşünülmektedir.

Toz bebek mamaları ürünlerinin steril olarak hazırlanması zordur. Bebeklerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilen *Salmonella enterica*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* veya *Cronobacter sakazakii* gibi patojenler dahil canlı mikroorganizmalar içerebilir (44). Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırma, örneklenen «temizlenmiş» şişelerin % 60'ından fazlasının temiz olarak kabul edilemeyecek düzeyde bakteri ile kontamine olduğunu ortaya koymuştur (45). Bebek maması, bakteri proliferasyonu için mükemmel bir ortam sağlar ve uygunsuz koşullarda saklandığında bakteri çoğalması, bebekte ciddi enfeksiyonlara yol açabilir (46). Son yıllarda, *Cronobacter sakazakii* ile bakteriyemiye, nekrotizan enterokolit ve menenjitte yol açan ve bu bakterilerle kontamine olmuş tozdan yeniden oluşturulan bebek maması tüketimiyle ilişkili invaziv enfeksiyon tekrarlaması olmuştur (47). Bebeklerde *Cronobacter* enfeksiyonları Hollanda popülasyonunda yılda 19-24 sakatlığa göre sebep olmuştur ve bunun%95'i menenjitte bağlıdır. Bu tahminlere dayanarak, *Cronobacter* enfeksiyonlar, gıda kaynaklı zehirlenmelerin toplam tahmini yükünün %0,5-2,4'ünü temsil eder ve tüm Hollanda nüfusunun menenjit yükünün %0,5-0,7'sinden sorumludur. Bu tür endişelerden ötürü, *Cronobacter sakazakii*'nin düşük sayılarda bile tespit edildiği toz halindeki bebek mamalarının çok sayıda ürün geri çağırması meydana gelmiştir. Bazı uzmanlar ve yetkililer, canlı bakterileri etkisiz hale getirmek için tüm bebek mamalarının en az 70 ° C'ye ısıtılmış suyla hazırlanmasını da önermişlerdir (48). Bununla birlikte, uzun süreli mama depolamasından kaçınılması durumunda, bu önlemin yenidoğan veya daha büyük bebeklerde enfeksiyon risklerini azaltıp azaltmadığı açık değildir. Aynı zamanda, bebek mamasının en az 70 ° C'ye ısıtılmış su ile hazırlanması, beslenme kalitesini kesinlikle düşürecektir (46). Enfeksiyona bağlı ciddi morbidite, gelişmiş ülkelerde mama ile beslenme ile ilişkili yaygın bir risktir. Örneğin, İspanya'da bir bebek kohortunun %5,6'sı ishal veya solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır. Tüm bebeklerin dört ay boyunca tamamen anne sütüyle beslenmesi durumunda ise hastaneye yatışların yarısından fazlasının önlenebileceği hesaplanmıştır (49). Benzer şekilde, Birleşik Krallık'ta yapılan Kohort Çalışma'da, bebeklerin %4,5'inin alt solunum yolu enfeksiyonları veya ishal nedeniyle hastaneye kaldırıldığını bulmuştur. İshal nedeniyle hastaneye yatışların %53'ünün ve alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatışların %27'sinin sadece anne sütüyle beslenerek önlenebileceği tahmin edilmektedir (50). Gelişmiş ülkelerde bile, yüksek ölüm oranları mama ile beslenmeyle ilişkilidir (51).

On iki haftadan küçük mama ile beslenen bebeklerin ebeveynleri arasında, sadece%22'si süt tozu sulandırmak için 70 ° C'ye ısıtılmış su kullanıldığı görülmüştür. Çünkü sıcak su kullanımı, lor oluşumu ve başta vitaminler olmak

üzere bazı besin maddelerinin kaybı gibi istenmeyen sonuçların kabul edilmesi anlamına gelir (52, 53). Bu nedenle her hazırlıktan hemen sonra sütü tüketmek ve sulandırılmış sütün 5°C'nin altındaki sıcaklıkta saklanması gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin (EFSA) bebek mamalarındaki bileşenler için risk değerlendirmesi kılavuzunda belirttiği gibi doğumdan sonraki dönemde bebeklerin çoklu organ fonksiyonlarının tamamlanamadığı için bu bileşenlere maruziyet kalıcı etkilere sebep olabilir. Yetişkinlere oranla daha düşük dozlarda bu zararlı etkiler meydana gelebilir. Bebekler savunmasız bir yaş grubundadır ve diğer yaş gruplarına göre kısıtlı bir diyetle sahipsizler. Bu bağlamda gıdaların güvenli kullanımın sağlanması için yasal olarak izlenmesi önerilir. Bu savunmasız gruba ilişkin sınırların belirlenmesi, çeşitli koşullar altında maruz kalan daha geniş bir örnek çeşitlendirmesi kullanılarak daha ileri çalışmalar için düşünülmelidir. Sonuç olarak bebek beslenmesinin önemi göz önüne alındığında bebek formüllerindeki ürünlere yasal sınırların konulması ve rutin kontrollerin yapılması gerekmektedir. Bebek formüllerini satın alan tüketicilerin ürünün içeriğine, raf ömrüne, özel saklama koşullarına ve kullanım talimatlarına dikkat etmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- 1- Selimoğlu, M. S., Celiloğlu, Ö. S., & Celiloğlu, C. (2010). Anne sütü ile beslenmenin ileri yaşama etkileri.
- 2- Agostoni, C., Axelsson, I., Braegger, C., Goulet, O., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., ... & Weaver, L. T. (2004). Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 38(4), 365-374.
- 3- Khaghani, S., Ezzatpanah, H., Mazhari, N., Givianrad, M. H., Mirmiranpour, H., & Sadrabadi, F. S. (2010). Zinc and copper concentrations in human milk and infant formulas. *Iranian Journal of Pediatrics*, 20(1), 53.
- 4- Winiarska-Mieczan, A. (2009). Assessment of infant exposure to lead and cadmium content in infant formulas. *Journal of Elementology*, 14(3), 573-581.
- 5- Mania, M., Wojciechowska-Mazurek, M., Starska, K., Rebeniak, M., Szynal, T., Strzelecka, A., & Postupolski, J. (2015). Toxic Elements in Commercial Infant Food, Estimated Dietary Intake, and Risk Assessment in Poland. *Polish Journal of Environmental Studies*, 24(6).
- 6- Oskarsson, A., Hallén, I. P., Sundberg, J., & Grawé, K. P. (1998). Risk assessment in relation to neonatal metal exposure. *Analyst*, 123(1), 19-23.
- 7- Koletzko, B., Thiel, I., & Abiodun, P. O. (1992). The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *The Journal of Pediatrics*, 120(4), S62-S70.
- 8- Kaleita, T. A. (1986). Neurologic/behavioral syndrome associated with ingestion of chloride-deficient infant formula. *Pediatrics*, 78(4), 714-715.
- 9- Vella, C., & Attard, E. (2019). Consumption of minerals, toxic metals and hydroxymethylfurfural: Analysis of infant foods and formulae. *Toxics*, 7(2), 33.
- 10- Fattal-Valevski, A. V. I. V. A., Azouri-Fattal, I. R. I. S., Greenstein, Y. J., Guindy, M., Blau, A., & Zelnik, N. (2009). Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(8), 629-634.
- 11- Fattal-Valevski, A., Kesler, A., Sela, B. A., Nitzan-Kaluski, D., Rotstein, M., Mesterman, R., ... & Eshel, G. (2005). Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics*, 115(2), e233-e238.
- 12- Koletzko, B., Shamir, R., & Ashwell, M. (2012). Quality and safety aspects of infant nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(3), 179-184.

- 13- Vella, C., & Attard, E. (2019). Consumption of minerals, toxic metals and hydroxymethylfurfural: Analysis of infant foods and formulae. *Toxics*, 7(2), 33.
- 14- Szymlek-Gay, E. A., Domellöf, M., Hernell, O., Hurrell, R. F., Lind, T., Lönnerdal, B., ... & Egli, I. M. (2016). Mode of oral iron administration and the amount of iron habitually consumed do not affect iron absorption, systemic iron utilisation or zinc absorption in iron-sufficient infants: a randomised trial. *British journal of nutrition*, 116(6), 1046-1060.
- 15- Koletzko, B., Baker, S., Cleghorn, G., Neto, U. F., Gopalan, S., Hernell, O., ... & Zong-Yi, D. (2005). Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(5), 584-599.
- 16- Ojo, R. J., & Olabode, O. S. (2013). Analysis of heavy metals and hydrocyanic acid in selected infant formula in Abuja, Federal Capital Territory of Nigeria. *Sch. Acad. J. Biosci*, 1(6), 318-325.
- 17- Tamás, M. J., Sharma, S. K., Ibstedt, S., Jacobson, T., & Christen, P. (2014). Heavy metals and metalloids as a cause for protein misfolding and aggregation. *Biomolecules*, 4(1), 252-267.
- 18- Mania, M., Wojciechowska-Mazurek, M., Starska, K., Rebeniak, M., Szynal, T., Strzelecka, A., & Postupolski, J. (2015). Toxic Elements in Commercial Infant Food, Estimated Dietary Intake, and Risk Assessment in Poland. *Polish Journal of Environmental Studies*, 24(6).
- 19- Winiarska-Mieczan, A. (2009). Assessment of infant exposure to lead and cadmium content in infant formulas. *Journal of Elementology*, 14(3), 573-581.
- 20- Dabeka, R., Fouquet, A., Belisle, S., & Turcotte, S. (2011). Lead, cadmium and aluminum in Canadian infant formulae, oral electrolytes and glucose solutions. *Food Additives and Contaminants*, 28(6), 744-753.
- 21- Jannat, B., Sadeghi, N., Oveisi, M. R., Behfar, A. A., Komeilizadeh, H., & Shafaati, A. (2010). Simultaneous determination of lead, cadmium, copper and zinc in Infant formula by anodic stripping voltammetry. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (3), 159-162.
- 22- Oskarsson, A., Hallén, I. P., Sundberg, J., & Grawé, K. P. (1998). Risk assessment in relation to neonatal metal exposure. *Analyst*, 123(1), 19-23.
- 23- Moraes, M. L., Feijó, M., Melo, F. M., Campos, R. C., & Hauser-Davis, R. A. (2009). Iron, copper and zinc in substitute foods for maternal milk: comparison with infant nutritional requirements. *Journal of the Brazilian*

- Chemical Society*, 20(9), 1724-1731.
- 24- Al Khalifa, A. S., & Ahmad, D. (2010). Determination of key elements by ICP-OES in commercially available infant formulae and baby foods in Saudi Arabia. *African Journal of Food Science*, 4(7), 464-468.
 - 25- Dabeka, R., Fouquet, A., Belisle, S., & Turcotte, S. (2011). Lead, cadmium and aluminum in Canadian infant formulae, oral electrolytes and glucose solutions. *Food Additives and Contaminants*, 28(6), 744-753.
 - 26- Vinas, P., Pardo-Martinez, M., & Hernandez-Cordoba, M. (2000). Rapid determination of selenium, lead and cadmium in baby food samples using electrothermal atomic absorption spectrometry and slurry atomization. *Analytica Chimica Acta*, 412(1-2), 121-130.
 - 27- Anders, M. W., & Chakraborti, D. (2004). Iarc Working Group On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans: Some Drinking-Water Disinfectants And Contaminants, Including Arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 84, 1-477.
 - 28- Signes-Pastor, A. J., Carey, M., & Meharg, A. A. (2016). Inorganic arsenic in rice-based products for infants and young children. *Food chemistry*, 191, 128-134.
 - 29- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2009). Scientific Opinion on arsenic in food. *Efsa Journal*, 7(10), 1351.
 - 30- Rothenberg, S. E., Jackson, B. P., McCalla, G. C., Donohue, A., & Emmons, A. M. (2017). Co-exposure to methylmercury and inorganic arsenic in baby rice cereals and rice-containing teething biscuits. *Environmental research*, 159, 639-647.
 - 31- Fewtrell, M. S., Edmonds, C. J., Isaacs, E., Bishop, N. J., & Lucas, A. (2011). Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. *Proceedings of the Nutrition Society*, 70(3), 299-304.
 - 32- Esmacili, N., Ebrahimzadeh, H., Abdi, K., Mirmasoumi, M., Lamei, N., & Shamami, M. A. (2013). Determination of metal content in *Crocus sativus* L. corms in dormancy and waking stages. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 12(1), 31.
 - 33- Moraes, M. L., Feijó, M., Melo, F. M., Campos, R. C., & Hauser-Davis, R. A. (2009). Iron, copper and zinc in substitute foods for maternal milk: comparison with infant nutritional requirements. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(9), 1724-1731.
 - 34- Sadeghi, N., Oveisi, M. R., Jannat, B., Hajimahmoodi, M., Behfar, A., Behzad, M., ... & Jannat, B. (2014). Simultaneous measurement of zinc,

- copper, lead and cadmium in baby weaning food and powder milk by DPASV. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 13(1), 345.
- 35- Filazi, A., Şireli, U. T., Ekici, H., Gör, A., Hayriye Yeşim, C. A. N., & Karagöz, A. Süt ve süt ürünlerinde melamin düzeylerinin HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile belirlenmesi.
 - 36- Schoder, D. (2010). Melamine milk powder and infant formula sold in East Africa. *Journal of food protection*, 73(9), 1709-1714.
 - 37- Wu, M. T., Wu, C. F., Wu, J. R., Chen, B. H., Chen, E. K., Chao, M. C., ... & Ho, C. K. (2012). The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: the policies the government implemented and the lessons we learned. *Environment international*, 44, 75-79.
 - 38- Whyatt, R. M., Liu, X., Rauh, V. A., Calafat, A. M., Just, A. C., Hoepner, L., ... & Factor-Litvak, P. (2012). Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environmental health perspectives*, 120(2), 290-295.
 - 39- Ruiz, E., Santillana, M. I., Nieto, M. T., Cirugeda, M. E., & Sánchez, J. J. (2010). Determination of furan in jarred baby food purchased from the Spanish market by headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS-GC-MS). *Food Additives and Contaminants*, 27(9), 1208-1214.
 - 40- Erkekoğlu, P., & Baydar, T. (2010). Toxicity of acrylamide and evaluation of its exposure in baby foods. *Nutrition research reviews*, 23(2), 323-333.
 - 41- Gribble, K. D., & Hausman, B. L. (2012). Milk sharing and formula feeding: Infant feeding risks in comparative perspective?. *The Australasian medical journal*, 5(5), 275.
 - 42- Khosrokhavar, R., Hosseini, M. J., Amini, M., Pirali-Hamedani, M., Ghazi-Khansari, M., & Bakhtiarian, A. (2008). Validation of an analytical methodology for determination of oxytetracycline residue in milk by HPLC with UV detection. *Toxicology mechanisms and methods*, 18(4), 351-354.
 - 43- Yesildemir, O., & Akdevelioglu, Y. (2021). Endocrine Disruptors in Baby Formulas: A Literature Review. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*, 35(3), 272-279.
 - 44- Angulo, F. J., Cahill, S. M., Wachsmuth, I. K., Costarrica, M. D. L., & Embarek, P. K. B. (2008). Powdered infant formula as a source of Salmonella infection in infants. *Clinical infectious diseases*, 46(2), 268-273.
 - 45- Redmond, E. C., & Griffith, C. J. (2009). The importance of hygiene in the domestic kitchen: implications for preparation and storage of food and infant formula. *Perspectives in Public Health*, 129(2), 69-76.

- 46- Agostoni, C., Axelsson, I., Goulet, O., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Puntis, J. W., ... & Weaver, L. T. (2004). Preparation and handling of powdered infant formula: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(4), 320-322.
- 47- Yan, Q. Q., Condell, O., Power, K., Butler, F., Tall, B. D., & Fanning, S. (2012). Cronobacter species (formerly known as Enterobacter sakazakii) in powdered infant formula: a review of our current understanding of the biology of this bacterium. *Journal of Applied Microbiology*, 113(1), 1-15.
- 48- Reij, M. W., Jongenburger, I., Gkogka, E., Gorris, L. G. M., & Zwietering, M. H. (2009). Perspective on the risk to infants in the Netherlands associated with Cronobacter spp. occurring in powdered infant formula. *International journal of food microbiology*, 136(2), 232-237.
- 49- Paricio Talayero, J. M., Lizan-Garcia, M., Puime, A. O., Muncharaz, M. J. B., Soto, B. B., Sanchez-Palomares, M., ... & Rivera, L. L. (2006). Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics*, 118(1), e92-e99.
- 50- Bartick, M., & Reinhold, A. (2010). The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics*, 125(5), e1048-e1056.
- 51- Chen, A., & Rogan, W. J. (2004). Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Pediatrics*, 113(5), e435-e439.
- 52- Carletti, C., & Cattaneo, A. (2008). Home preparation of powdered infant formula: is it safe?. *Acta Paediatrica*, 97(8), 1131-1132.
- 53- WHO, G. (2006). Enterobacter sakazakii and Salmonella in powdered infant formula. Meeting report.

Bölüm 24

Acil Serviste Göğüs Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım

Nuray Kılıç¹

¹ Uzm. Dr., Manisa Alışehir Devlet Hastanesi

Yüksek ölüm korkusu yaratan göğüs ağrısı, acil servislere sık başvuru nedenleri arasındadır. Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise gelen hastalarda başta hayatı tehdit eden, akut miyokardiyal enfarktüs (AMI), Akut Koroner Sendrom(AKS) ve akut iskemiyi içerir. Bu tür göğüs ağrılarının tanısını hızlı tanımlanmak ve hemen tedaviye başlanması hayat kurtarıcı olabilir. Bununla beraber her göğüs ağrısı AMI değildir. Göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda ayırıcı tanısını acil servis hekimi tarafından detaylı araştırılması gerekir.

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların ilk olarak yaşamı tehdit eden durumların değerlendirilmesi yapılmalıdır. Göze çarpan anormal hemodinami varsa acil servis hekimi vakit kaybetmeden hastanın gerekli tedavisine başlamalıdır. Kesin tanı konulana kadar iki adet mümkünse geniş intravenöz kateter yerleştirilir. EKG, tam kan sayımı, renal ve KCFT kapsayan geniş biyokimya, kan gazı, troponin testleri için kan alınır(1).

Bunlarla beraber, acil servise göğüs ağrısı nedeniyle gelen bir hastanın değerlendirilmesinde, vital bulguları stabil olmayan, bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan, birden fazla aterosklerotik risk faktörleri olan, veya ani başlayan, yeni ve şiddetli göğüs ağrısı, baskı tarzında sıkıştırıcı göğüs ağrısı tarifleyen veya nefes darlığı olan hastalar hemen sedyeye yatırılmalı ve vakit kaybetmeden EKG çekilmeli ve monitorize bir şekilde takip edilmelidir. Bu hastalar riskli hastalar olarak kabul edilmeli ve yakın gözlem altına alınmalıdır. Hastanın hava yolunun, solunum ve dolaşımın desteklenmesi gibi acil yaşamsal gerekli tedavinin acil serviste görevli hekim tarafından başlatılmalıdır. Vital bulgularının ve EKG çekimin düzenli aralıklarda tekrarlanması önem arz etmektedir. Oda havasında saturasyon $<94\%$ ise oksijen desteği başlatılmalıdır(2).

Daha sonra kardiyak ve kardiyak dışı olabilecek göğüs ağrısının nedenleri araştırılmalıdır. Genellikle tipik göğüs ağrısı ksifoid, suprasternal çentik ve her iki midaksiller çizgiler arasındaki toraks ön alanında yakın zamanda başlayan ağrı, baskı ve sıkışma hissidir. AMI, kardiyak biyobelirteçlerin artması ile ortaya çıkan miyokardiyal nekroz ile tanımlanır ve mutlaka EKG bulgularına göre ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü(STEMI) veya ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) olarak ayırt edilmelidir. Ayrıca yetersiz miyokardiyal perfüzyonun yol açtığı, efor olmadan, dinlenirken ortaya çıkan göğüs ağrıları, boyun, üst ekstremitelere yayılan ağrılarda acil hekimini bu durumu kararsız anjina olarak değerlendirmelidir. Kararsız anjinada, çekilen EKG’de patolojik ST-segment yoktur ve kardiyak biyobelirteçler yükselme olmayan bu hastalar tanı ve tedavi olmazsa gelişecek miyokardiyal hasar riski taşırlar(3).

Tipik göğüs ağrısı MI, AKS ve kararsız anjina dışında da hayatı tehdit eden nedenler vardır. Bunlar aort diseksiyonu, pulmoner emboli, pnömoni, tansiyon

pnömotoraks, özefagus rüptürüdür. Bu tür hayatı tehdit eden ağrılar dışından ağrının hareketle ile değişmesi, karına yayılması, keskin olup olamaması, plöretik ağrının ayırıcı tanısı acil servis hekimi tarafından yapılmalıdır. Akut göğüs ağrının yaygın nedenleri tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Akut göğüs ağrının yaygın nedenleri

Viseral ağrı	Plöretik ağrı	Göğüs duvarı ağrısı
Tipik anjina Karasız anjina AMI Aort diseksiyonu Özefagus rüptürü Özefageal reflü/spazm Mitral valv prolapsusu	Pulmoner emboli Pnömoni Spontan pnömotoraks Perikardit Plörezi	Kostosternal sendrom Kostokondrit Prekordial yakalama sendromu Ksifodinia Radikuler sendromlar İnterkostal sinir sendromları fibromiyalji

Göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalar kardiyak dışı nedenlerini araştırırken çoğunlukla akciğer grafisi görülmelidir. Akciğer grafisi ile göğüs ağrısı yaracak olan pnömoni ve pnömotoraks gibi plöretik ağrıları tanımlamak veya dışlamak için faydalıdır. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemi ile aort diseksiyonu veya pulmoner emboli gibi patolojik olayların tanımlanmasında önemli bir araçtır(4).

Göğüs ağrısı olan normal hemodinamiye sahip hastalara kontraendike değil ise 160-325 mg aspirin çiğnetilmelidir. Aspirin alerjisi varsa 75 mg Klopidoğrel oral verilmelidir. Nitrogliserin dil altı 0.4 mg verilmeli, lüzum halinde 5 dakika bir 2 doz tekrarlanabilir. Ayrıca devam eden ve tipik göğüs ağrısı tarifleyen hastaya yavaş intravenöz 2-4 mg morfin uygulanmalıdır. Hastada Morfin ve dil altı nitrogliserin kullanımına rağmen devam eden göğüs ağrısı varsa ve AMI düşünülüyorsa İV nitrogliserin infüzyonu başlanmalıdır(5).

Hastanın klinik haliyle AMI yada AKS şüphesi oluşturan göğüs ağrılı hastalar hastaneye veya bir gözlem ünitesine yatırılmalı, ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Walls RM. ROSEN Acil Tıp kavramlar ve klinik uygulama. 2019;9.baskı.
2. Cander PDB. Acil Tıp temel başvuru kitabı. 2020;2.
3. Tintinalli JE. Tintinalli Acil Tıp kapsamlı bir çalışma kılavuzu. 2021;9. baskı.
4. Amsterdam EA, Kirk JD, Blumke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122(17):1756-76.
5. Maxine A p, Stephen J, McPhee. Güncel tıbbi Tanı ve Tedavi. Mc Graw Hill LANGE. 2020;59.

Bölüm 25

Kızamıktan Fazlası: Subakut Sklerozan Panensefalit

Furkan Asan¹

¹ Uzm. Dr., Iğdır Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Iğdır/Türkiye,
furkan61asan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3062-5872

GİRİŞ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık geçiren bireylerde değişken süreler sonrasında ortaya çıkan, persistan kızamık virüsü enfeksiyonunun neden olduğu nadir bir komplikasyondur. Genellikle erken ergenlik döneminde ortaya çıkan ve ilerleyici bir seyri olan SSPE'nin mortalite oranı da oldukça yüksektir. Kızamık aşısının birçok ülkede yaygın olarak kullanımı ile kızamık vakalarının sıklığı ve dolayısıyla SSPE'nin de sıklığı azalmaktadır. Fakat aşılama oranlarının yüksek olmadığı ve kızamığın endemik olarak görüldüğü yerlerde halen daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Diğer taraftan gelişmiş ülkelerde de aşı karışıklığının artış göstermesi ile birlikte kızamık vakalarında da artış görülmektedir. Bu nedenle SSPE günümüzde de ciddi bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır.

1. Epidemiyoloji

Kızamık enfeksiyonu geçiren çocuklarda sonraki dönemlerde ortaya çıkan SSPE'nin sıklığı ülkelere büyük farklılık göstermekte ve kızamık aşısı ile ters ilişki içerisinde. Kızamık enfeksiyonunu beş yaşından önce geçiren bireylerde gelişme sıklığı 18/100.000 iken beş yaşından sonra kızamık geçiren çocuklarda SSPE gelişme sıklığı 1,1/100.000 olarak hesaplanmıştır (Gutierrez et al., 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yeni SSPE sayısı genellikle 4-5 civarındadır (Gutierrez et al., 2010). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise SSPE insidansı milyonda 2,2 vaka olarak hesaplanmıştır (Guler et al., 2015). Gelişmemiş ülkelere insidans milyonda 10'a kadar yükselmektedir (TAKASU, 1989).

Kızamık aşısı olan bireylerde, aşısı olup kızamık enfeksiyonu geçirenlere göre SSPE sıklığı en az 10 kat azalmaktadır (Dyken, 2001). Bu nedenle aşının SSPE'yi önlemekteki yeri çok açıktır. Kızamık epidemisini engellemek için %95 düzeyinde olması gerek toplum bağışıklığı oranı 2002 yılında ülkemizde %80 civarındaydı. Düşük bağışıklık oranları nedeniyle 2003-2005 yılları arasında başlatılan aşı kampanyası ile birlikte 15 yaş altında 18 milyondan fazla çocuk aşılanmıştır. Bu sürecin sonunda ise toplum bağışıklığı oranı %96,3 e kadar yükselmiştir. Fakat 2012 ve 2013 yıllarında ülkemiz ile tüm birlikte tüm Avrupa'yı içine alan kızamık salgını ile tüm Avrupa'da yaklaşık 10.000 yeni kızamık vakası oluşmuştur. Bu durum önümüzdeki yıllarda SSPE vakalarında olası bir artış olarak karşımıza çıkabilecektir.

SSPE erkek çocuklarda biraz daha sık görülmektedir (Buchanan & Bonthius, 2012). Diğer taraftan düşük sosyoekonomik sınıfa ait ailelerde, ebeveyn eğitim düzeyinin düşük olduğu ve kalabalık ailelerde daha sık olduğu bildirilmiştir (Campbell et al., 2007).

2. Patofizyoloji

2.1 Kızamık virüsü

Kızamık virüsü Paramixovirüs ailesine bağlı olan, zarflı bir RNA virüsüdür. RNA'sı altı farklı protein üretimini sağlar. Bunlar nükleokapsid (N) proteini, fosoprotein (P), matriks (M) proteini, füzyon (F) proteini, hemagglütinin (H) proteini ve polimeraz (L) proteinidir. Hücreye H proteini ile bağlanan ve sonrasında F proteininde gerçekleşen birtakım yapısal değişiklikler ile tutunmasını tamamlayan kızamık virüsü hücre içi replikasyonunun ardından M proteinin sağladığı koordinasyon ile yeni enfektif kesecikler oluşturarak hücre içinde çoğaldıktan sonra hücreden ayrılır veya hücreden hücreye direkt olarak geçiş sağlar (Jurgens et al., 2015). M proteini viral partiküllerin plazma içerisinde tekrar bir araya gelerek enfektif kesecikler oluşturmada en önemli role sahip proteindir.

Kızamık virüsü monotipik bir virüs olmakla birlikte 22 farklı genotipte wild-tip olduğu bildirilmiştir (Rota & Bellini, 2003). Aşı için kullanılan genotip ise wild-tiplerden farklı genetik bilgiye sahiptir. SSPE geçiren bireylerde yapılan çalışmalarda aşılarla kullanılan virüsün SSPE'ye neden olmadığı saptanmıştır (Halsey et al., 1980). SSPE gelişen aşıları fakat kızamık öyküsü olmayan bireylerde ise yine wild-tip virüs saptanmış ve bu bireylerin tanı almayan kızamık virüsü enfeksiyonu geçirdiği sonucuna varılmıştır (Jin et al., 2002).

2.2 SSPE patogenezi

Otopsi çalışmaları kızamık virüsünün beyine akut, döküntülü dönemde giriş yaptığını göstermektedir (Esolen et al., 1995). SLAM proteini ve nektin-4 proteini wild-tip virüsün hücre içine giriş için kullandığı proteinlerdir. Fakat insan nöronlarında bu proteinler eksprese edilmez. Wild-tip virüsün beyine girişi için kapiller endotel hücrelerini veya enfekte ettiği periferik kan hücrelerini kullandığı öne sürülmektedir (Esolen et al., 1995).

SSPE hastalarından alınan viral örneklerin hemen tümünde M ve F proteinlerinde mutasyonlar görülmüştür. Bu mutasyonlar sonucunda immün sistemden kaçış gösteren ve tam olarak eradikasyonu sağlanamayan kızamık virüsü beyin içerisinde latent olarak kalmaktadır. Daha az sitopatik bir şekilde replike olmaya devam eden kızamık virüsü beyin içerisinde de aksonlar aracılığı ile hücreden hücreye geçiş yapmaya ve yayılmaya devam eder. Bu şekilde yıllar boyunca hücre içerisinde kalmaya ve çoğalmaya devam eden kızamık virüsü belirli bir noktadan sonra inflamatuvar yanıtı tetikler ve beyinde yaygın bir yıkıma yol açar (Gutierrez et al., 2010). Yapılan çalışmalar da immün yanıtın direkt olarak enfekte hücrelere yönelik olduğunu göstermektedir (Yentür et al., 2005). İmmün sistemin özellikle de CD4+ ve CD8+ hücrelerinin tetiklediği nöronal apoptoz ise başlangıç döneminde görülen nöronal hasarın olası sebebidir (Hayashi et al., 2002). Aynı zamanda plazma hücreleri de viral antijenlere karşı beyin içerisinde yüksek oranda antikör üretimini tetikleyerek beyin omurilik sıvısında (BOS) da saptanabilen antikörlerin oluşumuna sebep olur.

Süreç kronikleştikçe inflamasyon yerini hemen tamamen nöronal yıkıma bırakarak reaktif astrosit oluşumuna sebep olur. Patolojik olarak ise Cowdry A ve Cowdry B tipi intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri nöron ve glial hücrelerde görülür.

3. Klinik Prezantasyon

SSPE genellikle okul çağı çocuklarında, ılımlı düzeydeki kognitif gerilemeye bağlı olarak gelişen okul başarısındaki azalma ile başlar. Benzer zamanlarda hafif yürüme bozuklukları, davranış değişiklikleri de başlangıç gösterebilir. Takip eden zamanlarda mental gerilemede artış ile birlikte miyoklonuslar ortaya çıkar. Miyoklonuslar genellikle jeneralizedir ve hem pozitif hem de negatif (özellikle baş düşmesi şeklinde) miyoklonus şeklinde klinikte ortaya çıkabilir. Miyoklonusa bağlı olarak sık düşmeler ve yürümekte ciddi düzeyde kötüleşmeler ortaya çıkar. Daha sonra ise hastaların akinetik mutizm ve jeneralize spastisite geliştirdiği, yatağa tamamen bağlı olduğu dönem gelir (Gutierrez et al., 2010). SSPE'nin klinik aşamaları dört farklı döneme ayrılmıştır (Tablo 1).

Santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte SSPE hastalarında değişik oranlarda oküler tutulum da görülmektedir. En sık görülen ve SSPE için en tipik olan tutulum şekli makülayı da içerisine alan koryoretinit tablosudur. Bunun dışında maküler ödem, maküler dejenerasyon, nekrotizan retinit de SSPE seyrinde görülebilen oküler tutulum tablolarıdır (Green & Wirtschafter, 1973)

Tablo 1: SSPE'nin klinik evrelendirmesi

Evre	Klinik Özellikler	Özürlülük
Evre 1	Okul performansında azalma ve bazı psikiyatrik sorunlar	Hafif özürlülük, yürüme gücü hafif veya yok
Evre 2	Miyoklonuslar ve kognitif bozuklukta artış	Orta derecede özürlülük, yürümekte ciddi bozukluk
Evre 3	Akinetik mutizm ve jeneralize spastisite	Tamamen yatağa bağımlı
Evre 4	Vejetatif evre	24 saat bakım

4. Tanı

SSPE tanısı klinik bulguları olan bir hastada BOS'ta artmış kızamık virüsü antikorlarının immünolojik olarak gösterilmesiyle konmaktadır. Dyken's kriterleri bu konuda en fazla kullanılan ve kabul görmüş kriterlerdir. Dyken's kriterleri iki majör ve dört minör kriterden oluşmaktadır. Major kriterler: 1) BOS anti-kızamık antikorlarının serum anti-kızamık antikorlarına oranının 1:4 veya daha fazla olması; veya serum kızamık-antikorlarının 1:256 veya daha üzerinde olması, 2) Tipik klinik öykü (progresif mental kötüleşme ve jeneralize miyoklonuslar). Minör kriterler: 1) Karakteristik EEG bulguları, 2) BOS immunglobülin düzeyinin total BOS proteinin %20'sinden daha fazla olması, 3) Tipik biyopsi bulguları, 4) Wild-tip kızamık virüs genomunun gösterilmesi. Tanı için iki majör kriter ile birlikte bir minör kriterin olması yeterli görülmektedir.

4.1 Radyolojik bulgular

SSPE'de uygun görüntüleme yöntemi manyetik rezonans incelemesidir (MRI). Fakat MRI'da saptanabilecek patolojiler hastalığa özgün değildir ve erken evrelerde görülmeyebilir. Bu nedenle MRI SSPE tanısından daha ziyade ayırıcı tanıda yer alan diğer nörolojik durumları dışlamak için faydalıdır. MR1'da bilateral, asimetrik, periventriküler ve subkortikal ak maddede değişken yoğunlukta T2 hiperintens lezyonlar görülmesi tipik bulgudur. Erken evrelerde görüntülemeler tamamen normal olabilir (Praveen-kumar et al., 2007). Evre 2'den itibaren MRI'da anormallik saptanma oranı artar ve nadiren de olsa korpus kallozumda, bazal gangliada, serebellumda ve beyin sapında da lezyonlar görülebilir (Cece et al., 2011). Hastaların son evrelerinde ise kaçınılmaz olarak atrofi görülür.

Konvansiyonel MRI serilerine ek olarak MR-spektroskopide (MRS) azalmış N-asetil aspartat ve artmış miyoinositol değerleri görülebilir. Aynı zamanda N-asetil aspartat düzeyindeki progresif azalış klinik kötüleşmeyle de paralel seyredebilir (K. Aydin et al., 2006).

4.2 Elektroensefalografi (EEG) bulguları

EEG hastalığın erken evrelerinden itibaren bozukluklar içermesi nedeniyle SSPE tanısında önemli bir yere sahiptir. EEG'de SSPE için karakteristik olan bulgu periyodik komplekslerdir. Periyodik kompleksler tekrarlayıcı, periyodik veya psödo-periyodik, jeneralize, yüksek amplitütlü yavaş dalga deşarjlarıdır (Cobb & Hill, 1950). Bazı hastalarda jeneralize kompleksler diken aktivitesi ile birlikte olabilir. Periyodik kompleksler ile eş zamanlı olarak hastalarda baş ve gövdede negatif miyoklonuslar görülebilir (Dunand & Jallon, 2003). Periyodik kompleksler hastalığın erken döneminden itibaren görülmektedir. Fakat hastalığın evresi ilerledikçe görülme sıklığında azalma görülebilir (Demir et al., 2013).

EEG'de periyodik kompleksler ile birlikte hastalık evresi ilerledikçe zemin aktivitesinde bozulmalar, diken veya keskin dalga aktiviteleri, fokal yavaşlamalar görülebilir (Demir et al., 2013).

5. Tedavi ve Prognoz

SSPE günümüzde halen hızlı bir şekilde ilerleyen ve kaçınılmaz olarak ölüme sebebiyet veren bir hastalıktır. Farklı ilaçların klinik kötüleşmeyi yavaşlattığı ve hastalığı stabilize ettiği belirtilmiş olsa da bu konuda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar mevcut değildir. Önerilerin tedavilerin tümü uzun süreli ve hatta ömür boyu kullanılması önerilen ilaçlardır.

5.1 Antiviral tedaviler

Izoprinozin etkin olabileceği ilk bildirilen ajanlardır. Etkinliğini immunstimulan özelliği üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. İlk bildirilen randomize olmayan çalışmalarda izoprinozin tedavisi alan hastalarda progresyonun daha yavaş olduğu gösterilmiş olsa da (Jones et al., 1982) mortalite üzerinde etkisi olmadığı

farkedilmiştir (DuRant & Dyken, 1983). Diğer taraftan temininin güç ve fiyatının yüksek olması yaygın kullanımı önündeki en büyük engellerdir.

Farklı viral hastalıklarda immünmodülatör özellikleri nedeniyle kullanılan alfa-interferon SSPE’de de tek başına veya diğer antiviral ajanlar ile birlikte kullanılmış ve remisyon oranlarını yükselttiği belirtilmiştir (Ö. F. Aydın et al., 2003). Subkutan olarak haftada üç kere uygulanabileceği gibi intratekal olarak kullanımı da bildirilmiştir (Kurata et al., 2004). Haftada üç kere subkutan olarak uygulanan beta-interferonun da alfa-interferon benzeri etkinliği olduğu saptanmıştır (Gutierrez et al., 2010).

RNA virüsleri üzerinde antiviral etkinliği bilinen ribavirin de SSPE hastalarında kullanılmıştır. İntratekal veya intraventriküler olarak interferonlar ile kombine olarak uygulanan ribavirinin hastalığın progresyonunu yavaşlatmakta etkin olabileceğini gösterilmiştir. Aynı zamanda intravenöz kullanılan ribavirine göre daha az yan etki geliştiği ve santral sinir sisteminde ribavirin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tomoda et al., 2003).

5.2 Semptomatik tedaviler

SSPE’de sık olarak görülen miyoklonuslar erken dönemde özürüllülüğü arttırması ve sık düşmelere sebep olması nedeniyle tedavi edilmesi erken özürüllülüğü azaltmak için önemlidir. Bu konuda benzodiazepinler, levetirasetam, valproik asit ve karbamazepinin etkinliği bildirilmiştir (Mekki et al., 2019). Karbamazepinin farklı özellikteki bazı nöbetleri ve bazen de miyoklonusları kötüleştirebileceği bilinmektedir. Fakat SSPE’de görülen miyoklonusları tedavi etmekte etkin olabileceği bildirilmiştir (Yiğit & Sarıkaya, 2006). İleri evrelerde gelişebilen spastisite için ise oral baklofen kullanılabilir.

5.3 Prognoz

SSPE hastalarında yaşam süreleri ile farklı veriler bulunmaktadır. Dört yıldan uzun yaşam süresi ortalama %20 olarak bildirilmiştir (Risk & Haddad, 1979). Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi ise 1,8 yıldır. Hastalığın ilerleyici ve yüksek mortaliteye sahip doğası olmasına rağmen bazı hastalarda uzun (yıllar) sürebilen ciddi iyileşme dönemleri görülebilir. Spontan iyileşme gösteren hastaların oranı %5’ten %20’ye kadar değişkenlik gösterebilir (Prashanth et al., 2006; Risk & Haddad, 1979). Erken yaşlarda SSPE tanısı alan bireylerde (özellikle <5 yaş) prognozun ileri yaşlara göre daha kötü olduğu ise sık olarak bildirilmiştir (Prashanth et al., 2006).

SONUÇ

Kızamık enfeksiyonu geçiren bireylerde farklı süreler sonra ortaya çıkan SSPE’nin günümüzde halen etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle aşısı bulunan kızamık virüsüne yönelik yüksek toplumsal bağışıklık oranı SSPE gelişen bireylerin sayısını azaltmakta en önemli faktördür. Kızamık virüsünün beyinde latent kalarak SSPE’ye hangi patofizyolojik yollar ile neden olduğunu anlamak ise hedefe yönelik tedaviler için önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Aydin, K., Tatli, B., Ozkan, M., Ciftci, K., Unal, Z., Sani, S., Ozmen, M., Caliskan, M., Aydinli, N., & Guven, S. (2006). Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by 1H-MRS. *Neurology*, 67(5), 911–913. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233836.16266.f5>
2. Aydin, Ö. F., Şenbil, N., Kuyucu, N., & Gürer, Y. K. Y. (2003). Combined Treatment With Subcutaneous Interferon- α , Oral Isoprinosine, and Lamivudine for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Journal of Child Neurology*, 18(2), 104–108. <https://doi.org/10.1177/08830738030180020701>
3. Buchanan, R., & Bonthius, D. J. (2012). Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19(3), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.003>
4. Campbell, H., Andrews, N., Brown, K. E., & Miller, E. (2007). Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology*, 36(6), 1334–1348. <https://doi.org/10.1093/ije/dym207>
5. Cece, H., Tokay, L., Yildiz, S., Karakas, O., Karakas, E., & Iscan, A. (2011). Epidemiological Findings and Clinical and Magnetic Resonance Presentations in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Journal of International Medical Research*, 39(2), 594–602. <https://doi.org/10.1177/147323001103900228>
6. Cobb, W., & Hill, D. (1950). Electroencephalogram in subacute progressive encephalitis. *Brain: A Journal of Neurology*, 73(3), 392–404. <https://doi.org/10.1093/brain/73.3.392>
7. Demir, N., Cokar, O., Bolukbasi, F., Demirbilek, V., Yapici, Z., Yalcinkaya, C., Direskeneli, G. S., Yentur, S., Onal, E., Yilmaz, G., & Dervent, A. (2013). A Close Look at EEG in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 30(4), 348–356. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31829ddcb6>
8. Dunand, A. C., & Jallon, P. (2003). EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 737–739. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00306-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00306-1)
9. DuRant, R. H., & Dyken, P. R. (1983). The effect of inosiplex on the survival of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 33(8), 1053–1055. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.8.1053>
10. Dyken, P. R. (2001). Neuroprogressive disease of post-infectious origin: A review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 7(3), 217–225. <https://doi.org/10.1002/mrdd.1030>
11. Esolen, L. M., Takahashi, K., Johnson, R. T., Vaisberg, A., Moench, T. R., Wesselingh, S. L., & Griffin, D. E. (1995). Brain endothelial cell infection in children with acute fatal measles. *The Journal of Clinical Investigation*,

- 96(5), 2478–2481. <https://doi.org/10.1172/JCI118306>
- 12.Green, S. H., & Wirtschafter, J. D. (1973). Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *The British Journal of Ophthalmology*, 57(10), 780–787.
- 13.Guler, S., Kucukkoc, M., & Iscan, A. (2015). Prognosis and demographic characteristics of SSPE patients in Istanbul, Turkey. *Brain and Development*, 37(6), 612–617. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.09.006>
- 14.Gutierrez, J., Issacson, R. S., & Koppel, B. S. (2010). Subacute sclerosing panencephalitis: An update. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(10), 901–907. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03717.x>
- 15.Halsey, N. A., Modlin, J. F., Jabbour, J. T., Dubey, L., Eddins, D. L., & Ludwig, D. D. (1980). Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: A case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 111(4), 415–424. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112916>
- 16.Hayashi, M., Arai, N., Satoh, J., Suzuki, H., Katayama, K., Tamagawa, K., & Morimatsu, Y. (2002). Neurodegenerative mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Child Neurology*, 17(10), 725–730. <https://doi.org/10.1177/08830738020170101101>
- 17.Jin, L., Beard, S., Hunjan, R., Brown, D. W. G., & Miller, E. (2002). Characterization of measles virus strains causing SSPE: A study of 11 cases. *Journal of Neurovirology*, 8(4), 335–344. <https://doi.org/10.1080/13550280290100752>
- 18.Jones, C. E., Dyken, P. R., Huttenlocher, P. R., Jabbour, J. T., & Maxwell, K. W. (1982). Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicentre, non-randomised study in 98 patients. *Lancet (London, England)*, 1(8280), 1034–1037. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92097-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92097-9)
- 19.Jurgens, E. M., Mathieu, C., Palermo, L. M., Hardie, D., Horvat, B., Moscona, A., & Porotto, M. (2015). Measles fusion machinery is dysregulated in neuropathogenic variants. *MBio*, 6(1), e02528-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02528-14>
- 20.Kurata, T., Matsubara, E., Yokoyama, M., Nagano, I., Shoji, M., & Abe, K. (2004). Improvement of SSPE by intrathecal infusion of α -IFN. *Neurology*, 63(2), 398–399. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000130516.54312.A1>
- 21.Mekki, M., Eley, B., Hardie, D., & Wilmshurst, J. M. (2019). Subacute sclerosing panencephalitis: Clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(10), 1139–1144. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14166>
- 22.Prashanth, L. K., Taly, A. B., Ravi, V., Sinha, S., & Rao, S. (2006). Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain and Development*, 28(7), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.>

2006.01.008

23. Praveen-kumar, S., Sinha, S., Taly, A. B., Jayasree, S., Ravi, V., Vijayan, J., & Ravishankar, S. (2007). Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: A correlative study. *Clinical Neurophysiology*, 118(9), 1947–1954. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.06.008>
24. Risk, W. S., & Haddad, F. S. (1979). The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: A study of 118 cases from the Middle East. *Archives of Neurology*, 36(10), 610–614. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500460044004>
25. Rota, P. A., & Bellini, W. J. (2003). Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 187 Suppl 1, S270–276. <https://doi.org/10.1086/368042>
26. TAKASU, T. (1989). Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Karachi, Pakistan. *Proceedings of the Third International Symposium on SSPE, 1989*. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020330322/>
27. Tomoda, A., Nomura, K., Shiraishi, S., Hamada, A., Ohmura, T., Hosoya, M., Miike, T., Sawaishi, Y., Kimura, H., Takashima, H., Tohda, Y., Mori, K., Kato, Z., Fukushima, A., Nishio, H., Nezu, A., & Nihei, K. (2003). Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain and Development*, 25(7), 514–517. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00062-7](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00062-7)
28. Yentür, S. P., Gürses, C., Demirbilek, V., Yilmaz, G., Onal, A. E., Yapici, Z., Yalçinkaya, C., Cokar, O., Gökyiğit, A., & Saruhan-Direskeneli, G. (2005). Alterations in cell-mediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 170(1–2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.09.002>
29. Yiğit, A., & Sarikaya, S. (2006). Myoclonus relieved by carbamazepine in subacute sclerosing panencephalitis. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 8(1), 77–80.

Bölüm 26

Hemşirelik Tanısı ile Tıbbi Tanı Farklılıkları

Sıdıka KESTEL¹

¹ Dr. Arş. Gör., Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi sidikaacici@hotmail.com

Türk Dil Kurumu sözlüğünde; Tanı, hastalığın ne olduğunu araştırıp ortaya koyma, tanılama, teşhis olarak tanımlanmıştır (TDK, Sözlük). Tanı belirli bir zamanda, bir disipline özgü bilgi yüküne bağlıdır. Amacı, tedavinin temeli olarak mevcut durumu anlamak ve doğru bir şekilde tanımlamaktır. Bütün sağlık disiplinleri için tanımlar, benzer amaca sahiptir (Wilkinson, 2018; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2015). Fakat her disiplinin tanı koyma odağı farklıdır. Amaç, mevcut bir duruma farklı disiplinler tarafından farklı bakış açılarından bakılmasıdır. Tıp doktorlarının tanı koyma odağı patofizyolojik ya da psikopatolojik problemler, hemşirelerin bireyin sağlık durumlarıyla ilgili problemler, diş hekimlerinin ağız ve diş sağlığı ile ilgili problemlerdir. Tanı, sağlık bakımı uygulamasının önemli bir yönüdür. Çünkü doğru tanı, gereksiz tedavileri veya uygun olmayan muameleleri önleyebilir ve gereksiz sağlık bakım maliyetlerini azaltabilir (Knottnerus, Buntinx, & van Weel, 2009).

Genelde tıp eğitiminde öğrenciler, patofizyolojik durumlara tanı koymaları ve tedavi etmeleri için hazırlanırlar. Hemşirelik eğitiminde ise, öğrenciler hastalıkla ilgili olan ya da olmayan sağlık durumundaki mevcut ya da potansiyel değişimleri inceleyen bütüncül bir yaklaşımı öğrenirler. Her iki meslek grubu da bireyin problemlerini tespit edip tanımlar fakat farklı tipte tanımlar ve tedavi yaklaşımları kullanırlar. Tıbbi tanı ve tedaviden sorumlu olan doktor ile bakım vermekten sorumlu hemşirenin yetki ve sorumlulukları farklıdır ve hemşirelik tanısı ile tıbbi tanı da amaç, hedef ve terapötik müdahale bakımından farklıdır (Seaback, 2006).

Tıbbi Tanı

Tıbbi tanı, hekimin kendi bilgi, beceri ve yetkinliklerini kullanarak, klinik muhakeme yoluyla belirli hastalık, sendrom ya da patolojik duruma ilişkin klinik yargısıdır. Hedefleri: bir hastalığı tanımlamak; bulguları açıklamak ve hastaya etkilerini ortaya çıkarmak; hastalığın seyrini kestirebilmek; öngörülen olan tanıyı modifiye etmektir (Chiffi & Zanotti, 2015; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2015).

Hemşirelerin tıbbi tanıya ilişkin yasal görev ve sorumlulukları bulunmaktadır. Hemşirelik Yönetmeliği'nde; (i) *“Tıbbî tanı ve tedavi planının uygulanmasında; hekim tarafından, acil durumlar dışında yazılı olarak verilen tedavileri uygular; hastada beklenmeyen veya ani gelişen durumlar ile acil uygulanması gereken tanı ve tedavi planlarında müdahale hekimin şifahi tıbbi istemini kabul eder. Bu süreçte hasta ve çalışan güvenliği açısından gerekli tedbirleri alır.* (ii) Tıbbi tanı ve tedavi işlemlerinin hizmetten faydalananlara zarar vereceğini öngördüğü durumlarda, müdahale hekim ile durumu görüşür, hekim işlemin uygulanmasında ısrar ederse durumu kayıt altına alarak hekimin yazılı talebi üzerine söz konusu işlemi uygular.

(iii) *Tıbbî tanı ve tedavi girişimlerinin hasta üzerindeki etkilerini izler; istenmeyen durumların oluşması halinde gerekli kayıtları tutarak hekime bildirir ve gerekli önlemleri alır*” şeklinde belirtilmiştir (Hemşirelik Yönetmeliği, 2010).

Hemşirelerin tıbbî tanılara ilişkin görev ve sorumlulukları vardır ancak tıbbî tanı, hemşirelik tanısı olarak görülmemelidir. Hemşirelik bakış açısı ile tıbbî tanı, bakım uygulamalarının bağımlı alanlarındaki ortak problemlerdir. Hemşireler, hemşirelik tanılarından bağımsız olarak sorumludurlar.

Hemşirelik Tanıları

Hemşirelik Tanıları Taksonomisi 1973 yılından bu yana hemşirelik faaliyetlerini tanımlamak ve doğrulamak, hemşirelik tanıları, müdahaleleri ve hemşirelik tanıları için standart bir dil benimsemek amacıyla geliştirilmiştir. Dünya çapında en yaygın olarak kullanılan NANDA International (NANDA-I) North American Nursing Diagnosis Association (Kuzey Amerika Hemşirelik Tanıları Birliği) sistemidir. NANDA International hemşirelik tanısını “*bir birey, aile ya da toplumun mevcut ya da olası sağlık problemlerine/ yaşam süreçlerine tepkileri hakkında hemşire tarafından verilen klinik bir karar/ yargı*” olarak tanımlamaktadır (NANDA-I., 2012). Hemşirelik tanısı, bireyin ya da bir grubun hemşirelik uygulamaları ile karşılaşacak bakım gereksinimlerinin adlandırılmasıdır. Hemşirelik tanısı, hemşirelerin tek başlarına sorumlu oldukları alanı belirler, diğer sağlık disiplinlerinden hemşireliği ayırır ve bağımsız, profesyonel bir meslek olmasını sağlar. Hemşirelik bakımına standardizasyon, bilimsellik, kalite güvenliği, planlı çalışma getirir (Matthew, 2017; Berman, 2016; Chiffi & Zanotti, 2015; Herdman, 2012). Yanı sıra hemşirelikte kişi başına düşen işi tanımlamaya yardım eder, hemşirelik bakımını bireyselleştirir ve bakımda süreklilik sağlar (Berman, Snyder, & Frandsen, 2016, Birol, 2004).

Hemşirelik tanısı ile tıbbî tanı arasındaki temel farklılık ise; doktorlar tıbbî bir hastalığa veya duruma tanı koyma ve tedavi etmeye yetkili iken, hemşireler bir hastalık veya duruma karşı hasta tepkilerine tanı koyma ve tedavi etmeye yetkilidir. Yani bir hemşirelik tanısı bir hastalığa karşı yanıtı tanımlar, hastalığın kendisini değil. Hasta tepkisi sözcüğü, bireylerin tıbbî tanısı, cerrahi ya da ilaç tedavisini değil, fiziksel, psikolojik, sosyokültürel, spiritual gereksinimlerini ifade eder. Bununla birlikte, hemşirelik tanıları hastanın hastalığa karşı tepkileri ile sınırlı değildir. Hemşireler hastanın şu gereksinimleri için de tanı koyabilir: hasta eğitimi, konfor/rahatlık ve danışmanlık, hasta fiziksel ve emosyonel yönden öz bakımını yapabilecek kapasiteye ulaşıncaya kadar hastaya bakım verme gibi (Wilkinson, 2018; Seaback, 2006). Bir vaka örneği üzerinden hemşirelik tanısı ile tıbbî tanının farkı şu şekilde açıklanabilir;

Örneğin 52 yaşında bay M., bir buz parçasının üzerine düşüp, sağ kalçasını yaralayınca hastaneye kaldırılmıştır. Bay M., evli ve okula giden iki çocuğa sahiptir. İnşaat ustası olarak çalışan Bay M. 'in eşi işsizdir.

Burada doktorun bakış açısı: Bay M. 'de, buzda düştükten sonra, sağ kalça kırığına bağlı ağrı, sağ kalça eksternal rotasyonu bulunmaktadır. X-ray görüntüsünde, sağ kalça kırığı ve intertrokanter kırık tanımlanmaktadır. Tıbbi tanı sağ kalça kırığıdır. Tıbbi plan kapsamında açık redüksiyon ve kalçanın iç fiksasyonu yapılacaktır.

Hemşirenin bakış açısı: Burada aynı bilgileri hemşire; Bay M. 'de sağ kalça kırığına bağlı ağrı vardır. İdrar yapmayla ilgili acil bir endişesini dile getirmektedir. Ayrıca işe dönme ve işte olamayacağı iyileşme sürecinde gelir kaybına uğrama konularında endişelidir. Sürekli olarak aileyi geçindiren kişi olduğunu söylemekte ve işten uzun süre ayrı kalırsa evin geçimini sağlayamayacağına ilişkin endişe duymaktadır. Bay M. 'nin hemşirelik tanıları; sağ kalça kırığına bağlı ağrı, retansiyon, ağrı ve ayakta duramama ile ilgili bozulmuş üriner eliminasyon; mali konularda anksiyete; ve aileyi geçindiren ve çalışan olarak rollerinin kaybı ile ilgili düşük benlik saygısı riskidir.

Farklar

Hemşire Bay M. 'nin kalça kırığına tepkisine odaklanmaktadır. Hemşire kalça kırığını tedavi edememektedir ancak kırığa yanıtta kaynaklanan ağrı, rahatsızlık, idrar yapma ile ilgili endişe ve olası rol değişimi gibi sorunları bağımsız şekilde ele alabilmektedir. Hemşire bakım planı, Bay M. 'nin ağrı yönetim gereksinimi ile birlikte üriner kateter takılması ile ilgili eğitimi içermelidir; sosyal hizmet uzmanı Bay M. 'nin mali endişelerini ve olası rol değişimi ile ilgili konuları ele almalıdır (Matthew, 2017).

Sonuç olarak sağlık ekibi içerisinde yer alan profesyonellerin her biri vazgeçilmez ve önemli rollere sahiptir. Ancak her sağlık mesleğinin “ne” bildiğinin ve bildiğini “nasıl” uyguladığının standart bir dili vardır. Standardize bir terminolojiye sahip olmak, kayıt işlemini kolaylaştırır, sağlık istatistikleri ve maliyet hesaplamalarının temelini oluşturur. Ayrıca o meslekle ilgili hizmetin kalitesini, niteliğini ölçbilmeyi sağlar.

Kaynaklar

1. Berman, A., Snyder, S. J., & Frandsen, G. (Eds.). (2016). *Kozier&Erb's Fundamentals of nursing, concepts, process, and practice* (10 ed.). Hoboken, New Jersey: Julie Levin Alexander.
2. Chiffi, D., Zanotti, R. (2015). Medical and nursing diagnoses: a critical comparison. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*; 21(1):1-6.
3. Herdman, T. H. (2012). *NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and classification, 2012–2014*. Oxford, England: Wiley.
4. Hemşirelik Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 08.03.2010; Sayı: 27515. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=13830&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>, Erişim Tarihi: 11.02.2022).
5. Knottnerus, J. A., Buntinx, F. & van Weel, C. (2009) General introduction: evaluation of diagnostic procedures. In *The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research*, 2nd edn (eds J. A. Knottnerus & F. Buntinx), pp. 1–19. London: Blackwell Publishing Ltd.).
6. Matthews, E. (2017). *Nursing care planning made incredibly easy!*. London: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2015. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21794>
8. NANDA-I. (2012). *Nursing diagnoses, definition and classifications 2012–2014*, Chichester, UK: NANDA International.
9. Seaback, WW.(2006). *Nursing Process: Concepts and Application*. Canada: Thomson Delmar Learning.
10. Türk Dil Kurumu. Türkçe Sözlük. Erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/>, Erişim Tarihi: 11.02.2022.
11. Wilkinson, J. M. (2018). *Pearson nursing diagnosis handbook*. Ankara, Turkey: Pelikan Publishing.

Bölüm 27

Ağız Bakımının Mekanik Ventilatör İlişkili Pnömonide Önemi

**Sıddıka ERSOY
Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ
SümeYra KAYACAN YÜCEL**

GİRİŞ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), ventilatöre bağlı hastalarda görülen, akciğer parankim dokusunun enfeksiyonu olarak tanımlanır (Aygin ve Çetin, 2016; Akıncı ve arkadaşları, 2010). VIP, yoğun bakımda mortalite ve morbitedeye sebep olan, yatış süresini uzatan, maliyeti artıran, uygun girişimlerle önlenabilir olan hastane enfeksiyonlarından biridir. Önlenabilir olmasına rağmen yoğun bakımlarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (Depuyt ve arkadaşları, 2016; Palloş ve Sendir, 2012). Bu enfeksiyonu önlemede hemşirelik girişimleri ile ilişkili farmakolojik ve nonfarmakolojik birçok girişim bulunmaktadır. Bu girişimler için sağlık bakım iyileştirme enstitüsü bir bakım paketi oluşturmuştur. Başlangıçta bu paketteki girişimler: yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi, ekstübasyon hazırlığı yapılırken günlük olarak sedasyona ara verilmesi, derin ven ve peptik ülser profilaksisinin sağlanmasından oluşan dört girişimi içermektedir. Beşinci girişim olan ağız bakımının klorheksidin glukonatla günlük yapılması bu girişimlere sonradan eklenmiştir. Bu girişimlerin hepsi birlikte uygulanabildiği gibi tek tek uygulandığında da iyi bir sonuç verdiği belirtilmektedir (Sungur ve Taşcı, 2010; Alcan ve Korkmaz, 2015).

Ventilatöre bağlı olan hastada endotrakeal tüp olmasından dolayı ağız devamlı açık kalmakta, hastanın oral beslenememesine, öksürük refleksinin azalmasına, ağız da sekresyon birikimine neden olmaktadır. Dolayısıyla mekanik ventilatöre bağlanan hastanın ağız mukoza sağlığı ciddi anlamda bozulmaktadır (Alcan ve Korkmaz, 2015; Özveren, 2010). Bu durum solunum yollarına bakteri girişini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle hemşirelik bakımının önemi artmaktadır. Basit görünen ve kısa sürede etkin biçimde ve etkili ürünlerle yapılacak olan ağız bakımı tüm bu olumsuzlukların önüne geçerek, mikroorganizmaların alt solunum yollarına inişini engelleyecek en önemli faktördür (Aygin ve Çetin, 2016; Munro ve Ruggiero, 2014). Ağız bakımı hemşirenin bağımsız rolleri arasında olan bir girişimdir (Kapucu ve Gülten, 2014). Literatürde ağız bakımının, antiseptik solüsyonlarla 2 -4 saat aralıklarla ağızda oluşmuş bakteri kolonizasyonunu önlemek için ağız, dil, yanağı kapsayacak şekilde yapılması önerilmektedir (Li ve arkadaşları, 2015).

Kliniklerde ağız bakımında birçok solüsyon kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar, sodyum bikarbonat, povidon iyot, hazır ağız çalkalama solüsyonları ve klorheksidin glukonat solüsyonudur. Çalışmalara göre kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte serum fizyolojinin güvenilir ve ekonomik olduğu belirtilmektedir (Li ve arkadaşları, 2015). Klorheksidin bakteriyel etkisinin uzun sürmesi, ağız dokularına bağlanabilme özelliği ile mekanik ventilatöre bağlı hastalarda kullanılması tavsiye edilen bir antiseptik solüsyondur (Özveren, 2010). Düzenli aralıklarla VIP'in

önlenmesi için antiseptik solüsyonlarla yapılan ağız bakımı kanıt A II olarak bulunmuştur (Akbayrak ve Bağçıvan, 2010). Lİ ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü meta analiz çalışmalarda antiseptik solüsyonlarla yapılan ağız bakımının VİP'in yaygınlığını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Li ve arkadaşları, 2015). Bu makalede VİP gelişimini önlemeye yönelik ağız bakımının önemi üzerinde durulmaktadır.

1. VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP), endotrakeal entübasyondan en az 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoni çeşidi olarak tanımlanır (Kahraman ve Özdemir, 2015). VİP ortaya çıkış gününe göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılır (Hunter,2012). Erken başlangıçlı VİP, hasta ventilatöre bağlandıktan sonra ilk 4 gün içinde gelişirken geç başlangıçlı VİP ise 5.gün ve sonrasında meydana gelmektedir. VİP'in ortaya çıkış gününe göre etken mikroorganizmaları farklıdır dolayısıyla uygulanacak antibiyotik tedavisinde bu patojen ajanlara göre belirlenir (Hunter,2012). Erken başlangıçlı VİP'ten sorumlu mikroorganizmalar staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae ve haemophilus influenzaedir. Bu patojen ajanlar antibiyotik tedavisine duyarlıdır(Kalanuria ve arkadaşları,2014).

Geç başlangıçlı VİP de ise pseudomonas aeruginosa, metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA), klebsiella türleri ve acinetobacter baumannii gibi antibiyotik tedavisine dirençli patojenler sorumludur (Kalil ve arkadaşları,2016). VİP, yoğun bakımda en sık görülen hastane enfeksiyonlarından biridir (Miller,2018). VİP gelişimi, yoğun bakımda yatma ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresiyle doğru orantılıdır. Yoğun bakımında kullanılan antibiyotiklerin çoğu VİP tedavisi için kullanılmaktadır (Hunter,2012). Dolayısıyla VİP yoğun bakımda kalış süresini, antibiyotik kullanımını artırırken, hastane enfeksiyonlarının ve ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Papazyan ve arkadaşları,2020).

1.1 Ventilator ile İlişkili Pnömonide Patofizyoloji

VİP gelişimi temelde üç patojenik halkadan oluşur, öncelikle trakeal tüp içerisinde orofarengal bakteri kolonizasyonu meydana gelir, oluşan kolonize halindeki bakteriler subglotik bölgeden üst hava yollarına ilerler ve son olarakta kontamine olmuş sekresyonlar alt solunum yollarına yerleşir (Gunasekara ve Gratrix,2015). Bu kontamine olmuş sekresyonlar trakeal tüp üzerinde birikir. Tüp yüzeyinde biriken patojen biyofilm yavaş yavaş oluşur, aynı zamanda enfeksiyon için odak noktası oluşturur. Patojen mikroorganizmalardan zengin olan biyofilm,

ventilatör tarafından uygulanan pozitif basınçla sürekli itilerek alt solunum yollarına ilerler ve pnömoniye neden olan mikroorganizmaların alt solunum yollarına ulaşması ile VİP gelişimi tamamlanır (Kalanuria ve arkadaşları,2014). Akciğerde meydana gelen kolonizasyon, birçok farklı kaynaktan mikroorganizmaların yayılımı ile meydana gelmektedir. Akciğer kolonizasyonuna neden olan kaynaklar; orafarenks de, nazal yolda ve dişlerde oluşan plaklar, gastrointestinal yol, ventilatör bağlantıları ve hastadan hastaya geçiş gibi birçok farklı kaynaktan oluşabilir (Chastre ve Fagon,2002). Aynı zamanda, yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı hastaların bilinç düzeyinin bozulması, aldıkları sedatif maddeler nedeniyle üst solunum yolunu korumak için etkili olan öksürük refleksinde kaybolmasıyla akciğerlerde VİP gelişimine sebep olacak bakteriler kolaylıkla kolonize olabilir (Chastre ve Fagon,2002).

1.2 Ventilatör ile İlişkili Pnömonide Risk Faktörleri

Ventilatöre bağlı kalma süresi VİP için en önemli risk faktörüdür (Özcengiz ve Özlü,2018). VİP insidansını azaltmak ve mekanik ventilatöre bağlı hastaları enfeksiyonlardan korumak, yoğun bakımda kalma süresini azaltmak için risk faktörlerinin tanımlanması önem arz etmektedir (Kapucu ve Özden, 2014). VİP gelişimi için riske neden olan faktörler 3 grupta sınıflandırılabilir. Bu risk faktörleri hasta ile ilgili risk faktörleri, sağlık çalışanları ile ilişkili faktörler, tedavi ve bakım girişimleri ile ilgili faktörler olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma yapılırken faktörlerin değiştirilebilmesi ya da değiştirilememesi önemlidir (Kapucu ve Özden,2014). Hastayla ilgili faktörler değiştirilemez olan risk faktörleri iken, sağlık çalışanları ve tedavi bakım girişimleri ile ilgili faktörler ise değiştirilebilir risk faktörleridir (Augustyn,2007).

Bireye ait değiştirilemeyen risk faktörleri:

Bireyin yoğun bakıma yatmadan önce var olan hastalıkları, ileri yaş, erkek cinsiyet, önceden var olan akciğer hastalığı, immünoşüpresyon tedavisi, travma yanık, hastalığın şiddeti (APACHE II SKORU>16), glaskow koma skorunun 9'dan küçük olması bireye ait değiştiremediğimiz risk faktörleridir (Nafziger ve Wilbin, 2003).

Sağlık çalışanları ile ilişkili risk faktörleri:

Sağlık çalışanları ile ilgili VİP gelişimine neden olan en büyük risk faktörü uygunsuz el hijyenidir. Uygunsuz eldiven kullanımı, kontamine hastalar arasında dezenfektan kullanımının atlanması, eldiven değişiminde dikkatsizlik, el yıkamada özensizlik VİP gelişimini kolaylaştırmaktadır (Augustyn,2007).

Kullanılan malzemeler ile tedavi ve bakım girişimleri ile ilgili risk faktörleri:

Ventilatör bağlantıları, endotrakeal ve nazogastrik tüp varlığı kullanılan aletlere yönelik risk faktörleridir (Kollef,2004).

Endotrakeal tüp varlığı üst solunum yolu ile alt solunum yolu arasında açıklık sağlayarak uygun olmayan koşullarda bakterilerin kolayca akciğere inmesine olanak sağlar. Aynı zamanda öksürük refleksinide baskıladığı için solunum sisteminin mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasını bozar. Mukozal tahribat yaparak sekresyon birikimine sebep olarak, bakterilerin kolayca akciğerlere mikroaspirasyonuna neden olmaktadır. Trakeal tüpte bulunan cuff balonun basıncının azalması sonucunda üzerinde kolonize olmuş bakterilerde kolayca akciğere iner (Kollef,2004).

Trakeal tüpü olan hastaların beslenmesini sağlamak amacıyla hastalara nazogastrik sonda (NG) takılır. NG gastroözefagal snifkerin kasılma özelliğini bozar. Bu nedenle reflüye sebep olarak midede bakteri kolonizasyonunun akciğere aspi-re edilmesi sonucu VİP riskini artırır (Tablan ve arkadaşları,2004).

Ventilatör bağlantılarının erken değişimi, gereksiz hasta transferi, erken ekstübasyonda VİP gelişim riskini arttırır (Torres ve arkadaşları,1995).

Tedavi ve bakıma yönelik risk faktörleri ise, sık entübasyon, gereksiz ve travmatik aspirasyon, entübe edilme sayısının artması, ağız temizliğinin etkin yapılmaması, hastanın pozisyonu, sedasyona ara verilmemesi gibi uygulamaları içermektedir (Kapucu ve Özden,2014).

Tüm bu faktörler ele alındığında değiştirilebilir risk faktörlerinin iyileştirilmesi VİP görülme sıklığını da azaltacaktır (Güner,2019).

1.3 Ventilatör ile İlişkili Pnömonide Klinik Bulgular

VİP’de ki klinik bulgular, mekanik ventilasyona bağlandıktan sonra hastada görülen ateş artışı, beyaz kan hücre sayısı değişimi, balgam özelliğinde değişme ve etkin mikroorganizmanın tespiti ile karakterizedir (Kalil ve Arkadaşları,2016).

Herhangi bir akciğer patolojisi olmayan hastada ateş yükselmesi, fiziki muayenesinde rallerin alınması, solunum seslerinde azalma olması, solunum desteğinin artması hastada VİP gelişimini düşündürmektedir (Kalil ve Arkadaşları, 2016).

Kan bulgularında C-Reaktif Proteinin (CRP) artmaktadır. Akciğer grafisinde ise infiltrate alanlar oluşmaktadır. Hastadan alınan kan gazı değerlerinde ise hipoksemi ortaya çıkmaktadır (Biberoğlu, 2001).

1.4 Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısı

Mekanik ventilatöre bağlı her hasta VİP açısından risk altındadır. VİP tanısını koymak ve tedaviye kısa sürede başlamak oldukça önemlidir. Fakat VİP tanısını koyabilmek için bir standart yoktur (Özcengiz ve Özlü, 2018). Tanı koyabilmek için sadece aspirat kültüründe mikroorganizmaların üremesi yeterli değildir, bununla birlikte hastanın klinik bulgularının ventilatöre bağlandıktan 48 saat sonra ortaya çıkması gerekir. Hastada tanı koymak için kullanılan ölçütler şunlardır; (Vincent ve arkadaşları,1995;Kollef,1999;Özcengiz,2018)

1. Akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon alanlarının varlığı
2. Ateş ortaya çıkması veya düşürülen ateşin yeniden yükselmesi
- 3.Kan değerlerinde beyaz küre sayısının ve CRP düzeyinin yükselmesi
- 4.Hastanın solunum desteğine olan ihtiyacının artması
- 5.Sekresyonda artış ve sekresyonun pürülanlaşması
- 6.Bakteriyolojik olarak yapılan incelemelerde mikroorganizmanın tespit edilmesi

1.4.1 Klinik Tanı

Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği'nin kabul ettiği ölçütler dahilinde VİP'in klinik ve radyolojik tanısı için gerekli olan parametreler sıralanmış ve en az iki parametre varlığı tanı koydurucu kabul edilmiştir. Bu parametreler; akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyona ek olarak, vücut sıcaklığındaki düzensizlik (36°C'nin altında hipotermi ya da 38°C'nin üstünde hipertermi), lökositoz > 11000/mm³ veya lökopeni < 4000/mm³, düşük parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), pürülan trakeal sekresyon varlığıdır (Kalil ve ark, 2016).

1.4.2 Mikrobiyolojik Tanı

Mikrobiyolojik olarak tanı koymada alt solunum yollarından alınan örnekler kantitatif olarak incelenir. Alt solunum yollarından alınan örnekler de, bronkoskopik veya bronkoskopik olmayan yöntemler kullanılmaktadır (CDC/ NHSN, 2019).

Bronkoskopik yöntemler; bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korumalı fırçalama örneği (PSB: protective specimen brush), Bronkoskopik olmayan yöntemler ise; endotrakeal aspirasyon (ETA) ve mini-BAL 'dır (Shorr, 2005). Alınan kültürlerin anlamlı kabul edilebilmesi için patojen mikroorganizmaların belirli bir değerin üzerinde üremesi gerekmektedir (Kalil ve arkadaşları,2016).

1.4.3 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)

Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPES), VİP tanısı koymak için Pugin ve arkadaşları (1991) tarafından geliştirilmiş olan, 12 puan üzerinden değerlendiril-

rilen bir skortlama sistemidir. KPES yedi klinik parametreyi içerir. Bu skortlama sistemi klinik, radyolojik ve endotrakeal aspirat (ETA) kültür sonuçları baz alınarak değerlendirilir. Temelde Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği'nin tanı kriterleri ile uyumlu olan KPES skortlamasında vücut ısısındaki değişim, lökosit sayısı ve morfolojisi ile ilgili veriler, trakeal sekresyon miktarı ve karakterinin değerlendirilmesi, PaO₂/ FiO₂ oranı, pulmoner infiltrasyonun durumu ve ilerleyişine ek olarak mikrobiyolojik kültür sonuçları kullanılır. Skorun 6 ve daha fazla olması VİP'i düşündürmektedir (Miller,2018; Kallanuria ve arkadaşları,2014)

Tablo1: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru

KRİTER	DEğER	PUAN
ATEŞ	≥36,1 �C ve ≤38,4� C ≥38,5�C ve ≤38,9� C ≤ 36,0 �C ve ≥39,0�C	0 1 2
LÖKOSİTOZ	≥4000/ml ve ≤11,000/ml <4000/ml ve >11,000/ml ≥%50 omak form	0 1 +1
SOLUNUM SEKRESYONU	Yok Var pürülan değil Pürülan sekresyon	0 1 2
PaO ₂ /FiO ₂	>240 veya ARDS ≤240 ve ARDS yok	0 2
AC GRAFİSİ	İnfiltrasyon yok Yaygın veya yamasal Lokalize infiltrasyon	0 1 2
SEKRESYON KÜLTÜRÜ VE GRAM	Patojen bakteri rememesi Patojen bakteri üremesi Gram boyamada aynı patojen bakteriler	0 1 +1

1.5 Ventilatörle İlişkili Pnömonide Tedavi

VİP tedavisinde etken mikroorganizma tanımlanmalı ve uygun antibiyotik şeimi yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisine geç başlanması mortaliteyi artırmaktadır. Pnömoninin ciddiyetine veya ortaya çıkış zamanına göre de tedavi yaklaşımları değişmektedir. Fakat her koşulda tedavide parenteral yol tercih edilmelidir (Kalil ve arkadaşları,2018).

İlk 4 gün içinde gelişen VİP'te sınırlı spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilirken, 4 gün ve sonrasında gelişen VİP te geniş spektrumlu antibiyotik kullanılır (Kalil ve ark, 2016; Miller, 2018).

1.6 Ventilatörle İlişkili Pn monin  nlenmesi

1.6.1 Ventilatöre İlişkili Pnömoniye  nlemeye Yönelik Hemşirelik Girişimleri

Entübasyonu yapılarak mekanik ventilatörde izlenen tüm hastalar VİP gelişimi için risk altında bulunmaktadır. Bu yüzden VİP oluşum riskine karşı girişimler hasta entübe edildiği andan ekstübe edilinceye kadar devam etmelidir (Sungur ve Taşçı,2010).

Ventilatöre bağlı her hasta da VİP gelişimi için birçok risk faktörü bulunmasına rağmen etkin yapılan hemşirelik girişimleri ile VİP gelişimi anlamlı derecede azaltıldığı kanıtlanmıştır (Sungur ve Taşçı,2010).

VİP'i önlemeye yönelik yapılan birçok uygulama hemşirenin bağımsız yaptığı girişim olup aynı zamanda girişimler etkin uygulandığında da VİP oluşum riskinin etkin derecede azalttığı kanıtlanmıştır (Sungur ve Taşçı,2010). VİP önleme değiştirilebilir risk faktörlerine odaklanan farmakolojik ve farmakolojik olmayan hemşirelik uygulamaları ile önlenabilir. VİP'in önlenmesinde etkin hemşirelik yaklaşımları; noninvazif mekanik ventilasyon, sedasyona ara verme ekstübasyonuna hazırlama, ventilatör setlerinin ve nemlendirici kullanımı ve değişimi sıklığı, gereksiz transferlerden kaçınma, yatak başı yüksekliği, Subglottik sekresyonların aspirasyonu, stres ülser profilaksisinin gereksiz yere kullanımından kaçınmak, selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu, klorheksidin ile ağız bakımı uygulaması, el hijyeni, oral entübasyon, sürekli subglottik aspirasyon sağlayan endotrakeal tüp kullanımı, endotrakeal tüp kaf basıncı, aspirasyon yöntemi, beslenme, ventilatörden ayırma, planlanmamış ekstübasyonun engellenmesi ve hasta pozisyonudur (Güner,2019).

Noninvaziv mekanik ventilasyon

VİP'in önlenmesinde ilk adım, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemek için hastanın değerlendirilmesidir. Mümkün olduğunca mekanik ventilasyondan (MV) kaçınılmalıdır çünkü ETT varlığı VİP insidansını oldukça artırmaktadır (Burns ve arkadaşları,2010;Safdar ve arkadaşları 2005;Marino PL,2018).

Fakat çoğu durumda hastanın hayatı riski açısından noninvaziv mekanik ventilasyonun mümkün olamayacağını algılamakta önemlidir (Burns ve arkadaşları,2010).

İnvaziv mekanik ventilasyondan ayırma

İnvaziv MV'den ayırma, ayırma sürecinin olası bir başarısızlığının belirlenmesinde belirti ve semptomların izlenmesi çok önemli olduğu için hastanın yakından gözlemlemesini içerir. En yaygın olarak kullanılan ayırma yöntemi, solunum yetmezliği belirtilerinin gözlemlenmesini sağlayan spontan solunum denemesidir (Marino PL,2018)

Spontan solunum denemesi sırasında hasta, bir T parçasına bağlı olan ETT

aracılığıyla gerçekleşir. T parçası bir nemlendirilmiş oksijen kaynağı (mekanik ventilatör olmadan), azaltılmış sürekli pozitif hava yolu basıncı seviyeleri ile kısa süreler için (30 dakika – 2 saat) basınç destekli ventilasyon sağlayabilir (Marino PL,2018).

İdeal olarak, invaziv mekanik ventilatörden ayırmanın en önemli basamağı sedasyona ara vermeyi içerir, çünkü sedasyona ara verilmesi uygulamasının VİP riskinin azalmasına katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Dolayısıyla sedatiflerin aşırı kullanımı ayırma süreci için faydalı değildir (Marino PL,2018).

Gereksiz hastane içi transferlerden kaçınma;

Bercault ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinden başka yere transferi ve hastane içi transferin VİP gelişim riskini artırdığını bulmuşlardır .

Hastanın transfer esnasında supine pozisyonda olması ve transferler sırasında ventilatör tüpünün sık kullanılmasının kontamine sekresyonların aspirasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Diaz ve arkadaşları,2010). Hastane içi transferlerde ise hasta semi fowler pozisyonda olmalı ve beslenmeye 4 saat önce ara verilmelidir (Masternon ve arkadaşları 2008; Blanquer ve arkadaşları,2011).

Ventilatör Setlerinin Ve Nemlendirici Kullanımı Ve Değişimi Sıklığı;

Hastanede yatma süreci uzadıkça ventilatör devresinin değiştirilmesi söz konusu olabilir. Fakat yapılan çalışmalarda ortak yaklaşım, her hastaya özel tek kullanımlık solunum devresi kullanıldığı için, sadece mekanik bir hasar ya da kirlenme durumunda (kan, kusmuk, pürülan salgılar) olduğunda değiştirilmesi yönündedir. Bu yaklaşımın VİP insidansını azalttığına yönelik kanıtlanmış çalışmalar vardır (Kalanuria ve ark, 2014).

Mikroaspirasyonun özel olarak önlenmesine yönelik girişimler

Yatağın başının yükseltilmesi;

Gastaroözefageal reflü ve bakteri kolonizasyonunun alt solunum yollarına aspirasyonunun önlemek için yatak başının yükseltilmesi önemli bir girişimdir. Yapılan çalışmalar, yatak başının 30-45derece yükseltilmesinin VİP insidansını düşürdüğünü göstermektedir (Güner,2019).

Yatak başı yüksekliği ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. 30°nin üstündeki baş yüksekliğinin ekstübasyon sürecini uzatmasıyla birlikte sakrum bölgesinde de dekübüt oluşumuna neden olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark, 2016;Marino PL,2018).

Başka bir araştırmada ise baş yüksekliğini 30°den fazla olması hem ventilatörden ayırma sürecinin uzamasına hem de sakral bölgede basınç yaralanmasında artışına neden olduğu tespit edilmiştir (Schallom ve arkadaşları,2015).

Ghezeljeh ve ark (2017)'de yapmış çalışmada ise 45 derece baş yüksekliğinin

30 dereceye göre önemli oranda VİP insidansını azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte hastaya verilen 45° yanal pozisyonunda VİP gelişim riskini azalttığı düşünülse de henüz standartize edilmemiş bir uygulamadır (Maurri ve arkadaşları,2010).

Sonuç olarak ETT bulunan hastada supine pozisyonun engellemesi açıktır. Pozisyon yüksekliği konusunda bir netlik olmamakla birlikte Kılavuzlar baş yüksekliğinin 30° üstünde olmasını tavsiye eder (Keyt ve arkadaşları,2014).

Cuff Basıncı;

Her gün, düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve 20 ile 30 cm H₂ O arasında tutulmalıdır (Coffin ve arkadaşları,2008).

Düşük basınçta balonun etrafında biriken bakteri kolonizasyonu kolaylıkla alt solunum yollarına iner (Coffin ve arkadaşları,2008).

Yüksek basınçta ise trakea da mukozal yaralanmalar meydana gelebilir. Her iki durumda da pnömoni riski artar. Bununla birlikte, İngiliz yönergeleri daha dar bir basınç aralığı (>25 ve <30 cm H₂ O) önerirken, Amerikan yönergeleri yalnızca minimum 20 cm H₂ O değerini önermektedir. Cuff basıncını hemşire sık sık takip etmelidir (Kapucu ve Özden,2013).

Subglottik sekresyonların aspirasyonu;

Öksürük refleksinin bozulması sonucu orafarenkste sekresyon birikir ve biriken sekresyonlarda kolayca alt solunum yollarına iner (Ruffell ve ark, 2008). Biriken sekresyonlar aspire edilmediği sürece sızıntı şeklinde alt solunum yollarına inmektedir (CDC/NHSN,2019;Kapucu ve Özden 2013;Marino PL,2018). Bir meta analiz çalışmasında, subglottik sekresyon drenajının VİP insidansını neredeyse yarı yarıya azalttığı ve tahmini MV süresi 72 saatten fazla olan hastalarda bu önlemin ortalama olarak MV süresini 2 gün, YBÜ'de kalış süresini 2 gün azalttığı sonucuna varılmıştır. (Bouza ve Burillo,2009; Dezfollian ve arkadaşları,2005).

Trakeobronşial aspirasyon;

Aspirasyon, negatif basınç yardımıyla sekresyonların temizlenmesi işlemidir. İki şekilde yapılmaktadır. Bunlardan biri bir kez kullanımlık aspirasyon sondası ile asepti ilkelerine uyularak yapılan açık aspirasyonken, diğeri ise hastayı makineadan ayırmadan birden fazla uygulanan kapalı aspirasyondur (Keyt ve arkadaşları,2014; Marino PL,2018).

Litaratüre bakıldığında açık veya kapalı aspirasyon uygulamasının VİP gelişimi açısından önemli bir fark tespit edilmemiştir (Elmansoury, A ,2017). VİP 'i engellemek için yayınlanan son kılavuzda da bu düşüncüyü desteklemektedir (CDC/ NHSN, 2019).

VİP'in önlenmesinin temel amacı, alt solunum yollarına patojenlerin mikroaspirasyonu riskini artırdığından, orofarenks ve sindirim sistemi kolonizasyonunu azaltmaktır (Marino PL,2018).

Oral antiseptikler;

ETT ile entübe edilen hastalarda, patojenik mikroorganizmalar tarafından biyofilm kolonizasyonu oluşturulur. Bu sebepten bu hastalarda hijyenik ağız bakımını büyük önem taşır.

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter* spp. Ve MRSA gibi mikroorganizmaları kapsayan çok geniş etki spektrumu nedeniyle oral antiseptiklerin kullanımı VİP insidansını önemli ölçüde azaltır (Chan ve ark, 2007).

VİP gelişimini önlemek için en yaygın kullanılan antiseptiklerden biri klorheksidin (CHX) dir. VİP'in önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmıştır.

Aslında, en son kılavuzlar, VAP'nin önleyici bir önlemi olarak CHX ile oral dekontaminasyonu önermektedir.

Çalışmalar, günde 2, 3 veya 4 kez uygulanan CHX'in %0.12, %0.2 ve %2 konsantrasyonlarını kullanmıştır.

Daha yeni bir çalışma, ekstübasyondan 24 saat sonrasına kadar günde iki kez 15 ml %0.12 CHX oral solüsyonunun kullanılmasını önermektedir.

Kanada kılavuzu, oral antiseptik olarak CHX kullanımını önermenin yanı sıra, bu hasta popülasyonun da gerçekleştirilen tek bir çalışmaya dayanarak, ciddi olan hastalarda iyodopovidon kullanımının düşünülmesi gerektiğini tavsiye eden tek kılavuzdur.

Kanıt düzeyi yüksek çalışmalar, ağız bakımının antiseptik solüsyonlarla belirli aralıklarla tüm ağız temizleyecek şekilde olmasını önerir (Gupta ve arkadaşları; Kapucu ve Özden, 2013; Marino PL,2018).

Enteral beslenme;

EN, mide içeriğinin alt solunum yollarına aspirasyon riskini artırdığından, pnömoni gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir fakat entübe olan hastalar da kullanımı kaçınılmaz ve gereklidir. Ek olarak, hastalar parenteral yolla beslendiğinde ventilasyon süresi daha uzundur.

Enteral beslenme normalde asit olması gereken mide pH'ını bazlaştırdığı için midede bakterilerin kolayca üremelerine neden olmaktadır(CDC/ NHSN, 2019).

Nazogastrik beslenme sırasında VİP gelişimini en aza indirmek için hastanın pozisyonu fowler pozisyonunda olmalı, aynı zamanda rezidüel volüm miktarı düzenli olarak kontrol edilmelidir (Bayrak Kahraman ve Özdemir; 2015; Uysal ve ark; 2012; Marino PL,2018).Eğer rezidüel volüm miktarı 150-200 ml'den faz-

la ise beslenmeye ara verilip, midenin distansiyon durumu kontrol edilmelidir (Hsieh, 2006; Augustyn, 2007; Marino PL, 2018).

Stres ülser profilaksisi;

Yoğun bakım ünitesinde yer alan tüm hastalara mide kanamalarını önlemek için profilaktik olarak uygulanmaktadır. H₂ reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ve sukralfat YBÜ'lerinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır (Saribeyoğlu ve Pekmezci, 2008; Marino PL, 2018).

Fakat bu ilaçlar mide pH'ını bozarak bakteri üremesini dolayısıyla VİP riskini artırır. Bu nedenle stres ülser profilaksisinin gereksiz yere kullanmamalıdır (Kalanur ve ark, 2014; Augustyn, 2007 ; Marino PL, 2018).

Bashar ve arkadaşları (2013)'nın travmaları hastalarda yaptıkları randomize kontrollü araştırmada proton pompası inhibitörü ilaçlar ile H₂ reseptör antagonist ilaçların VİP üzerine etkileri karşılaştırıldığında proton pompası inhibitörü kullanılan hastaların üç kat daha fazla VİP gelişme riski taşıdığı bildirilmiştir. Sağlık Hizmeti ile İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Kılavuzu hastanın klinik durumuna göre hangi ajanın kullanılacağına karar verilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (CDC/ NHSN, 2019).

Dezenfeksiyon ve antisepsi

VİP'i önlemeye yönelik tüm özel önlemlerin yanı sıra, kılavuzlar hastane enfeksiyonlarının en temel ve yaygın önleyici önlemlerinden birinin de dezenfeksiyon ve antisepsi olduğunu söylemektedir. Hastane ortamının, sağlık profesyonellerinin ve tıbbi cihazların hijyeni ve dezenfeksiyonu VİP gelişiminin engellenmesinde çok etkilidir (Mathur ve arkadaşları, 2011).

El hijyeni programlarına bağlılık, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların en önemli koruyucu önlemlerinden biri olarak kabul edilir, el hijyeni hem çok kolay hem de ucuz olma avantajına sahiptir (Mathur ve arkadaşları, 2011).

Sağlık Hizmetleri Ortamlarında El Hijyeni için CDC Kılavuzu, el hijyeni için önerilen prosedürleri uygulayan sağlık profesyonellerinin yüzdesinin, genel ortalama %40 ile oldukça değişken olduğu sonucuna varan gözlemsel çalışmalardan elde edilen verileri analiz etmiştir. Zayıf uyumu azaltmak için sağlık profesyonellerinin eğitilmesi ve performanslarının değerlendirilmesi, bilgi broşürlerinin dağıtılması ve konferanslar önerilmektedir (Mani ve arkadaşları, 2010).

1.6.2 Ventilatörle İlişkili Pnömoniye Önlemede Kullanılan Paketler (Bundle)

VİP paketleri, ventilatöre bağlı hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoniye önlemek için kanıtlanmış uygulamaları içerir. Paketler, bireysel uygulamalarının

toplamına kıyasla, hastalığın daha etkili bir şekilde önlenmesini sağlayan kanıtlanmış etkinliği olan küçük bir dizi önleyici tedbirlerden oluşmaktadır (Grap ve arkadaşları,2012;Klompas,2018).

VİP önleyici tedbirleri değerlendiren hastane ekiplerinin çoğu, sağlık geliştirme enstitüsü tarafından geliştirilmiş olan VİP paketinin girişimlerini kullanmayı tercih etmişlerdir. Paketteki girişimler; Hastanın başının 30-45 derece yükseltilmesi, günlük sedasyona ara verilmesi, günlük sedasyona ara verilmesi ve ekstübasyon durumunun değerlendirilmesi, klorheksidin ile günlük ağız bakımının yapılması, peptik ülser profilaksisi ve derin ven trombozu profilaksisidir (Morris ve arkadaşları2011; Rello ve arkadaşları,2013). Bu girişimlere ilaveten, 2010 yılında subglottik aspirasyon ve endotrakeal tüp kaf basıncı izlemeyi içeren iki girişim daha eklenmiştir (Munro ve arkadaşları,2014;Sungur ve Taşçı,2010; Marino PL,2018).

VİP'i önlemek için paketler uygulayan birkaç çalışmayı içeren bir literatür taraması, paketlerin VİP insidansını, MV süresini, YBÜ'de kalış süresini, mortaliteyi ve ilişkili maliyetleri azalttığı sonucuna varmıştır (Morris ve arkadaşları2011;- Rello ve arkadaşları,2013). Bu müdahalelerin her birinin ayrı ayrı VİP gelişimini önlediği görülmüştür (Youngquist ve arkadaşları, 2007; Marino PL,2018). Sağlık İyileştirme Enstitüsü, VİP demetleri ile yüksek (% 95) genel uygunluk oranlarına olan ihtiyacı vurgulamakla birlikte, bu özel çalışma toplam paket uyum oranlarını % 70 olarak bildirmiştir (CDC/ NHSN, 2019).

2. ORAL HİJYEN VE BAKIM

2.1 Ağız Sağlığı

Küçük bir alana sahip olan ağız boşluğu dar bir alana sahip olmasına rağmen birçok yapıyı içinde bulundurur. Sindirim kanalının başlangıcında bulunan boşluğa ağız boşluğu denir. İki bölümden oluşur. Önden dudak ve yanakların arkadan diş ve diş etlerinin sınırladığı boşluğa vestibulum oris denir. Bu kısmın arka tarafında kalan, diş ve diş etleri, damak, dil, yutak ile çevrelenen esas ağız boşluğuna ise cavitas oris olarak adlandırılmaktadır (Özveren, 2010).

Cativas oriste dil bulunmaktadır ve nazal caviteden sert damakla ayrılır. Cavitas oris ve vestibulum orise glandular bezlerden tükürük salgılanır (Beyece ve Özer,2016). Kapsamlı bir ağız bakımı bu yapıların hepsini içermelidir. Ağız mukoz membranla kaplıdır. Sağlıklı oral mukoza açık pembe renkli ve nemli olmalıdır. Ağzın zemini ve dilin altı kan damarları ile kaplıdır. Bu nedenle herhangi bir travma yada ülserasyon sonucu bütünlüğü kolaylıkla bozulabilir. Sağlıklı bir bireyde tükürük bezleri günde yaklaşık 1 litre tükürük salgılamaktadır. Tükürük salgısının azalması ağız sağlığına zarar verir. Dişler çiğneme organı olup besin-

lerin sindirilmesine yardım eder. Normal bir diş kök, boyun ve taç olmak üzere üç kısımdan oluşur. Diş etinin altında periodontal membran bulunur ve diş sarar. Sağlıklı bir diş beyaz ve parlaktır. Diş eti çevresinde enfeksiyon gelişimi ağız sağlığını olumsuz yönde etkiler. Düzenli bir ağız hijyeni için, düzenli ve kapsamlı bir ağız bakımı gerekir. Pek çok faktör kötü bir ağız bakımına sebep olabilir. Herhangi bir değişiklik yada enfeksiyon durumlarını tespit edebilmek adına oral kavitedeki yapıların sağlıklı halleri bilinmelidir. Ağız sağlığının korunması için ağız bir bütün olarak el alınmalı oral kavitedeki yapılar incelenerek herhangi bir değişiklik olduğunda gerekli ağız bakımı yapılmalıdır (Aşti ve Karadağ,2012).

2.2 Ağız Bakımı

Ağız bakımı en çok ihtiyaç duyulan hijyenik gereksinimlerden biridir. Sağlıklı bir birey ağız bakımını kendi bilgi ve becerileri ile yapabilmektedir. Hastalık durumunda ise hastalığın derecesine bağlı olarak birey bu öz bakım gereksinimini karşılamak için başkasına ihtiyaç duyabilir. Hasta bireyin bu öz bakım ihtiyacı hemşireler tarafından karşılanmaktadır (Taylor ve arkadaşları,2008). Özellikle oral alımı kapalı olan, sürekli oksijen tedavisi almak zorunda olan, terminal dönemde, komada ve mekanik ventilatöre bağlı olan hastaların ağız mukoza bütünlüğü kolaylıkla bozulabilmektedir (Ulusoy ve Görgülü,1996). Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ağız hijyenine özellikle dikkat edilmesi gerekir çünkü yetersiz olan ağız boşluğunda ve diş plağı içerisinde kolonize bakterilerin kolaylıkla oluşmasına sebep olur (Evans,2001).

2.3 Ağız Değerlendirmesi (Oral Değerlendirme)

Etkili ağız bakımının yapılabilmesi demek iyi bir oral değerlendirme demektir. Ağız mukozasının günlük gözlenmesi bakım sıklığını belirlenmesinin yanında gelişebilecek enfeksiyonların erken dönemde fark edilmesini sağlar (Beyece ve Özer,2016). Ağız kapsamlı olarak değerlendirilmesi ve ihtiyaca yönelik ağız bakımının yapılması hemşirenin sorumluluğundadır. Özellikle mekanik ventilatöre bağlı hastanın ağzının belirli olarak değerlendirmesi birçok patojen enfeksiyon oluşumunu önüne geçer. (Aygün ve Çetin,2016).

Ağız değerlendirmesi için birçok ölçek geliştirilmiştir. en sık kullanılan ölçek Eilers'a aittir. Ölçekte ses, yutma, dudaklar, mukoz membranlar, dil, diş eti, dişler ve tükürüğe bakılır. En sık ağız bakımına ihtiyaç duyan Entübe hastalar olmakla beraber, ağız değerlendirilmesinde önerilen en uygun ölçek Eilers'a ait ölçektir. Fakat entübe hastalarda ses ve yutma parametreleri ekarte edilmektedir (Eilers ve arkadaşları,1988; Yates,2002).

Her bölüm en düşük 1 en yüksek 4 puan verilerek değerlendirilir. Ölçeğin

puan aralıkları ağız sağlığı ile ilgili bilgi verir. Çıkan değer 5 puandan az ise oral mukoza normal, 6-10 puan arasında hafif disfonksiyonlu, 11-15 puan orta disfonksiyon, 16-20 puan aralığında ise şiddetli disfonksiyon şeklinde tanımlanmaktadır. Puanın azalması ağız sağlığındaki olumlu değişimler hakkında bilgi verirken puanın yükselmesi ağız sağlığındaki olumsuz değişimleri anlatmaktadır (Eilers ve arkadaşları,1988; Yates,2002).

Tablo2: Ağız Değerlendirme Ölçeği

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
Dudaklar 1) Pürüzsüz, pembe ve nemli ve sağlam 2) Hafif kuru ve kırmızı 3) Kuru ve biraz şişmiş kabarcıklar 4) Ödem, iltihaplanmış kabarcıklar							
Ağız Mukozası Dışeti 1)Pürüzsüz, pembe, nemli ve sağlam 2) Solgun, kuru, bir iki yerde kabarcıklı yara veya kırmızı alanlar 3) Şişmiş ve kırmızı 4) Çok kuru, ödemli ve inflamasyonlu							
Dil 1) Pürüzsüz, pembe, nemli ve sağlam 2) Kuru, belirgin papilla 3)Kuru ve biraz şişmiş, genelde kırmızılık fakat uç ve papillalar daha kırmızı, bir iki yerde kabarcık ve lezyon 4) Çok kuru, ödemli, kalın ve tıkalı tabaka							
Diş 1)Temiz ve kalıntı yok 2) Çok az kalıntı var 3) Orta derecede kalıntı var,diş minesini üzerinde görünür ya da yapışmış kalıntı 4) Dişler kalıntılarla kaplı							
Tükürük 1)İnce, sulu ve çok miktarda 2) Tükürüğün miktarı daha az 3)Tükürük yetersiz ve normalden daha yoğun 4)Tükürük yoğun ve yetersiz, yapışkan veya balgamlı							
TOPLAM PUAN:							

2.4 Mekanik Ventilatöre Bağlı Bireylerde Ağız Bakımı

Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı yatan hastanın ağızı sürekli açık kalması, kullanılan ilaçlar, endotrekal tüpün sabiti için kullanılan flasterler, oral beslenememe gibi faktörler ağız mukoza sağlığının bozulmasına neden olur (Abidia,2007). Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda antibakteriyel özelliğe sahip tükürük yeterli miktarda salgılanmaz. Ayrıca endotrakeal tüpün varlığı patojenik bakteriler için odak noktası oluşturur.Bu gibi sebeplerden dolayı mekanik ventilatöre bağlı hasta ağız bakımına ihtiyaç duymaktadır (Mcneil,2016).

Bu hastalarda yapılan ağız bakımının amaçları, ağız mukozasına zarar vermeden hijyenini sağlamak, ağızı nemlendirmek, ağızda gelişebilecek hastalıkları ve VİP’i önlemektir. Bu hedeflere ulaşmak için ağız günlük olarak değerlendirilmesi ve uygun aralıklarla ağız bakımı verilmesi gerekmektedir (Gülaşı ve Yıldıztaş,2005;Safdar ve arkadaşları,2005).

Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyona bağlı hastalarda yetersiz ağız bakımı VİP gelişimi ile doğru orantılıdır. VİP’in patofizyolojisi incelendiğinde genellikle ağız boşluğundaki oluşmuş patojen bakteri kolonizasyonunun aspire edilmesinden kaynaklandığı görülmektedir. Bakteri kolonizasyonun gelişmesi ağız bakımının etkin ve yeterli yapılmadığının apaçık göstergesidir. Oysaki düzenli olarak ve etkin yapılan ağız bakımının VİP insidansı düşürdüğü çalışmalarda kanıtlanmıştır (Özveren,2010).

Yapılan araştırmalarda, mekanik ventilatördeki hastaların %22.8’inde VİP geliştiği ve buna bağlı ölüm oranının ise %24-%50 arasında olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte VİP gelişimi hastanın mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini dolayısıyla da yoğun bakımda kalışı uzatmaktadır. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda her bir vakada maliyetin ciddi oranda arttığı ortaya çıkmıştır (Gülaşı ve Yıldıztaş,2005;Safdar ve arkadaşları, 2005).

Bu sebeplerden dolayı mekanik ventilatöre bağlı bireylerin ağız temizliğinin sağlanması ve sürdürülmesi VİP’in önlenmesinde çok önemlidir. Çünkü yeterince temizlenmeyen bir ağızdaki bakteriler kolaylıkla akciğere inerek VİP’e sebep olmaktadır. Sonuç olarak VİP gelişimi uygulama açısından pratik ve kolay, maddi açıdan ucuz olan ağız bakımıyla çözülebilmektedir. (Özveren,2010).

2.5 Ağız Bakımında Kullanılan Araçlar

2.5.1 Sakşınlı Diş Fırçası

Sakşınlı diş fırçası; farklı fonksiyonlara sahip iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda diş fırçalamak için aparat, diğer kısmında ise aspirasyon cihazı ile bağlantıyı sağlayan port bulunmaktadır (Abidia, 2007). Diş fırçası kısmı ağız mukoza bütünlüğünü bozmayacak yapıya sahipken, sakşın kısmında ise tüp çev-

resinde rahatça dönmeyi sağlayan yumuşak kıllar vardır. (Berry ve arkadaşları,2006). Ağız sağlığını sürdürmek adını basit ve etkili bir üründür.Çünkü çift fonksiyonu sayesinde hem mukus hem plak oluşumunu temizler.Böylece enfeksiyon,pnömoni ve aspirasyon riskini ortadan kaldırır.(Berry ve arkadaşları, 2006; Abidia,2007).

2.5.2 Süngerli Çubuk

Yoğun bakım ünitelerinde en çok tercih edilen ağız bakım aracıdır.Plastik bir çubuğun ucunda dikdörtgen şeklinde süngeri bulunmaktadır.Süngerli çubuklar, ağız mukozasını nemlendirme ve temizleme görevi görür,fakat ağızdaki plakları temizlemez (Abida, 2007). Süngerli çubuklar, diş fırçasına kıyasla daha az yumuşak ve travmatize edici yapıya sahip olduğu için kanama riski olan hastalarda daha sık tercih edilir.(Berry, 2006). Bazı çalışmalar, süngerli çubuğun sünger kısmının yapısı itibariyle hastalar tarafından koparılabileceği için hasta güvenliğini tehdit ettiğini söylemektedir (Cutler ve arkadaşları).

2.5.3 Sakşınlı Süngerli Çubuk

Son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Çalışma prensibi olarak sakşınlı diş fırçasına benzemektedir. Tek farkı ise diş fırçası kısmı yerine sünger bulunmasıdır (Abidia, 2007). Üstünlüğü ise sünger kısmı yumuşak olduğu için daha az travmatize edicidir.(Berry ve arkadaşları, 2006).

2.5.4 Abeslank (Dil Basacağı)

Abeslanklar tek kullanımlıktır. Uç kısmına gazlı bez sarılarak kullanılmaktadır. Süngerli çubuklarda tıpkı abeslank gibi ağız plakalarını temizlemezler. Nemlendirmek ve uyarmak için kullanılır.(Pearson ve Hutton, 2002). Tüm bu ağız bakım araçları değerlendirildiğinde ise yoğun bakımlarda en sık süngerli çubuklar ve abeslanklar kullanıldığı görülmüştür. Fakat bu ağız bakım araçlarının ağız bakımında yetersizdir. Yapılan çalışmalar etkin bir ağız temizliğinde fırçalamanın öneminin altını çizmektedir (Pearson ve Hutton,2002). Pearson ve Hutton'ın 34 sağlam kişi üzerinde süngerli çubuk ve diş fırçasının etkinliğini kıyaslamış, fırçalamanın plak temizlemede daha etkin olduğunu bulmuştur (Pearson ve Hutton,2002;Cutler ve Davis,2005).Çalışmayla benzer başka bir çalışma ise mekanik ventilatöre bağlı hastalarda en etkin temizleme aracının sakşınlı diş fırçası olduğunu bulmuştur. Yapılan çalışmalar diş fırçasının plakları temizleyerek VIP gelişimini engellediği kanısındadır.(Cutler ve Davis,2005)

2.6 Ağız Bakımında Kullanılan Solüsyonlar

2.6.1 Sodyum Bikarbonat :

Sodyum bikarbonat sık kullanılan bir ağız solüsyonudur. Çoğunlukla tercih edilen formu %1 ve %5 olanıdır. Tadı hoş a gitmez ve mukozal tahrişe neden olabilir. Tahrişi engellemek için doğru dilüe edilmesi çok önemlidir. Ağız pH'sını alkali yaparak ve bakterilerin zararlı etkilerini yok eder. Yapılan çalışmalarda klorheksidine karşı üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir (Ulusoy ve Görgülü, 1996; Miller ve Kearney,2001).

2.6.2 Sodyum Klorür (Serum Fizyolojik) :

Sodyum klorürün (NaCl) ,diğer solüsyonlara göre daha kolay temin edilir ve daha uygundur. NaCl ağız mukozasını irrite etmediğı için kullanım açısından güvenlidir. NaCl, ağız hijyenini temizleyerek ve nemlendirerek sağlar.(Miller ve Kearney,2001;Rawlins,2001).

2.6.3 Klorheksidin

Klorheksidin antimikrobiyal ve antiseptik özelliğe sahiptir.Kötü bir tada sahiptir.Genelde mekanik ventilatöre bağı hastalarda %0.2 ve %0.12 'lik formları kullanılır.Uzun süre kullanımında diş eti kanaması ve diş sararmalarına neden olabilir. Etkili bir plak önleyici olmasının yanı sıra gram pozitif/negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde öldürücü etkisi vardır. Mekanik ventilatöre bağı bireylerde VİP oluşumunu önlemek için kullanılmaktadır.(Berry,2006; Miller ve arkadaşları,2001). (Chlebicki ve Safdar,2007;Beraldo ve Andrade,2008).

2.6.4 Hazır Ağız Çalkalama Solüsyonları

Farklı ticari isimlerde ağız bakım solüsyonları da bulunmaktadır. Antibakteriyel özelliktedirler. İçeriklerinde ise alkol bulunmaktadır. (Çelik,2000). Mekanik ventilatöre bağı hastaların ağız bakımında kullanılması önerilmez çünkü içeriğinde bulunan alkol, mukozal kuruluğa tahrişe ve yanıklara neden olmaktadır. (Çelik,2000; Kozier,2008).

2.7 Ağız Bakım Sıklığı

Mekanik ventilatöre bağı hastaların ağız bakımının sıklığı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (Cutler ve arkadaşları,2005). Çalışmalar da ağız bakım sıklığı saat aralıklarına bağlanmıştır. Bazıları iki ile dört saat arasında yapılmasını önerirken, bazı çalışmalar dört sekiz saatte bir ya da on iki saat şeklinde aralıkları belirlemiştir. (Schleder ve arkadaşları,2002) Genelde daha kabul edilir görüş ise hastanın ihtiyacına göre ağız bakım sıklığının belirlenmesidir.(Beraldo ve Andrade,2008).

2.8 Ağız Bakım Yönetimi

Ağız bakım yönetiminde ağız bakım sıklığının belirlenmesi çok önemlidir. Düzenli ve doğru ağız bakımı verilmesini ve gelişebilecek ağız sorunlarının en aza indirilmesini sağlamasının yanı sıra, hemşireler arasında ağız bakımı uygulamasındaki farklılıkları da ortadan kaldırır, hemşirelik bakımının niteliğini artırır. (Schleder ve arkadaşları,2002). Bakım yapılırken sırasıyla sağ/sol, alt/üst, sağ/sol olmak üzere tüm ağız yapılarını kapsayacak şekilde tahriş etmeden, nazik horizontal hareketlerle yapılmalıdır. Temizleme bittikten sonra nemlendirme yapılmalıdır. Sonuç olarak mekanik ventilatöre bağlı hastalarda oluşabilecek ağız sorunlarını engellemek için uygun araç seçimi, antibakteriyel özellikte solüsyon kullanımı, kapsamlı bir ağız bakımı, uygun sıklığın belirlenmesi son derece önemlidir. (Özveren,2010).

SONUÇ

VİP, yoğun bakımlarda mortalite ve morbiteye sebep olan hastane enfeksiyonlarından biridir. MV'ye bağlı hastada VİP gelişimine neden olabilecek birden fazla faktör vardır. Bu faktörlerin bazıları değiştirilemezken çoğunluğu değiştirilebilir faktörleridir. Değiştirilebilir faktörlere odaklı VİP'i önlemek için kanıta dayalı pek çok girişim vardır. Bu girişimlerden biride yoğun bakımda hemşirelerin sık sık yaptığı bağımsız girişimlerinden biri olan ağız bakımıdır. Ağız bakımı hemşirenin bağımsız yaptığı uygulamalardan biri olup bakımda malzeme ve araç seçimi de hemşirenin sorumluluğundadır. Etkili antiseptik solüsyon ve araçlarla yapılan ağız bakımının VİP insidansını anlamlı derecede düşürdüğü çalışmalarla kanıtlanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Abidia R. Oral care in the intensive care unit: a review. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2007; 8 (1): 1-8.
2. Advenier C, Lagente V, Boichot E. Taşikardinin reseptör antagonistlerinin bronş aşırı duyarlılığının, hava yolu iltihabının ve öksürüğün önlenmesindeki rolü. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1892–1906.
3. Akbayrak N, Bağçivan G. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonların önlenmesinde kanıta dayalı uygulamalar. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2010;13(4):65-71.
4. Akıncı,C.,Çakar,N.,Ayyıldız,A.,Atalan,KH ve Ayyıldız,A.(2010)Yoğun bakım hemşirelerinin ventilatörle ilişkili pnömonide bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türk Anest Reanaminasyon Dergisi* 2010; 38(1):45-51
5. Alcan AO, Korkmaz DF. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi: Bakım paket yaklaşımı. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2015;3: 38-47.
6. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-associated pneumonia. *Am J Respir and Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
7. Augustyn, B. (2007). Ventilator-associated pneumonia risk factors and prevention. *Critical Care Nurse*, 27(4), 32-39.
8. Aygün D, Çetin BK. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesinde ağız bakımının rolü. *Journal of Human Rhythm*, 2016, 2: 138-143
9. Bashar, F. R., Manuchehrian, N., Mahmoudabadi, M., Hajiesmaeili, M. R., and Torabian, S. (2013). Effects of ranitidine and pantoprazole on ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind clinical trial. *Tanaffos*, 12(2), 16
10. Beraldo C, Andrade D. Oral Hygiene With Chlorhexidine İn Preventing Pneumonia Associated with Mechanical Ventilation. *J. Bras Pneumol* 2008; 34 (9): 707-714
11. Berry A, Davidson P. Beyond Confort: Oral hygiene as a critical nursing activity in the intensive care unit. *İntensive and Critical Care Nursing* 2006; 22: 318-328.
12. Beyece İncazlı S, Özer S. Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir belirleyici: ağız sağlığı. *Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 2016, 7: 55-65.
13. Biberoğlu K. Ventilatör ilişkili pnömoni. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001; 1(2): 98-105.
14. Blanquer j, Aspa j, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, *et al.* Separ guidelines for nosocomial pneumonia *Arch Bronconeumol*, 2011 47,

pp. 510.

15. Bouza E ve Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia *Curr Opin Infect Dis*, 22 (2009), pp. 345-351
16. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure *Cochrane Database Syst Rev* (2010)
17. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, *et al.* Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals
18. Infect Control Hospital Epidemiol, 29 (2008), pp. S31-S40 Centers for Disease Control and Prevention. National nosocomial infections surveillance system (NNIS) pneumonia pilot study: criteria for defining nosocomial pneumonia. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/HIP/NNIS/members/pneumonia/pneumonia.htm>. Accessed April 24, 2009. 31
19. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
20. Chan, E. Y., Ruest, A., Meade, M. O., and Cook, D. J. (2007). Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *The British Medical Journal*, 334(7599), 889.
21. Chlebicki M, Safdar N. Topikal chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta analysis. *Critical Care Med* 2007; 35 (2): 595- 602.
22. Cutler C, Davis N. Improving oral care in patients receiving mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care* 2005; 14 (5): 389-394.
23. Çelik S. Mekanik Ventilasyonda Hasta Bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2000; 10 (1-2): 19-25
24. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:653-9.
25. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis *Am J Med*, 118 (2005), pp. 11-18
26. Díaz LA, Llauradó M, Rello J. Non-pharmacological prevention of ventilator associated pneumonia *Arch Bronconeumol*, 46 (2010), pp. 188-195.
27. Eilers J, Berger AM, Petersen M, editors. Development, testing, and app-

- lication of the oral assessment guide. *Oncology Nursing Forum*, 1988, 15: 325-330.
28. Elmansoury, A., and Said, H. (2017). Closed suction system versus open suction. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 66(3), 509-515
 29. Evans G. A Rationale for oral care. *Nursing Standart* 2001; 15 (43): 33-36.
 30. Grap MJ, Munro CL, Unoki T, Hamilton VA. Ventilator-associated pneumonia: the potential critical role of emergency medicine in prevention J Emerg Med, 42 (2012), pp. 353-362
 31. Gunasekera P and Gratrix A. (2015). Ventilator-associated pneumonia. *Bja Education* 16(6), 198-202.
 32. Gupta, A., Gupta, A., Singh, T. K., and Saxsena, A. (2016). Role of oral care to prevent VAP in mechanically ventilated Intensive Care Unit patients. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 10(1), 95.
 33. Gülaşı S, Yıldızdaş D. Ventilatörle ilişkili Pnömoniler. *Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği* 2005; 1 (1): 6-10
 34. Güner, KC. (2019) Mekanik Ventilatörle ilişkili Pnömoniyi Önlemede Baş Pozisyonunun Etkisi. Doktora Tezi.
 35. Hsieh, H., Tuite, P.K. (2006). Prevent of ventilator-associated pneumonia. *Dimens Critical Care Nursing*, 25(5), 205-208.
 36. Hunter, J. D. Ventilator associated pneumonia. *British Medical Journal on JSTOR* 2012; 325-344
 37. Kahraman BB, Özdemir L. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesinde nonfarmakolojik yaklaşımlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2015; 8: 209-213.
 38. Kalanuria AA, Zał W, and Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care* ;(2014) 18(2):208.
 39. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer, LB and El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia .
 40. Kapucu, S. ve Özden, G. (2014). Ventilatör ilişkili pnömoni ve hemşirelik bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 1(1),99–110
 41. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., and El Solh, A. A. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), e61-e111.
 42. Keyt, H., Faverio, P., and Restrepo, M. I. (2014). Prevention of ventila-

- tor-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements. *The Indian journal of Medical Research*, 139(6), 814–821
43. Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia Expert Rev Anti Infect Ther, 8 (2010), pp. 791-800
 44. Kollef MH. The prevention of ventilator associated pneumonia. N Engl J Med 1999; 340(8): 627-634.
 45. Kozier B, Berman A, Snyder S, Erb G. Fundamentals of nursing concepts, process and practice. 8nd Edition. New Jersey: Prentice Hall.Upper Saddle River; 2008
 46. Li L, Ai Z, Li L, Zheng X, Jie L. Can routine oral care with antiseptics prevent ventilator-associated pneumonia in patients receiving mechanical ventilation? An update meta-analysis from 17 randomized controlled trials. İnt J Clin Exp. Med. 2015;8(2):1645-1702
 47. Mani A,Shubangi AM, Saini R. Hand hygiene among health care workers Indian J Dent Res, 21 (2010), pp. 115-118
 48. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy J Antimicrob Chemother, 62 (2008), pp. 5-34
 49. Marino,PL.The Icu Book.4.baskı.Palme yayınları.Ankara 2018; 80-99
 50. Mathur,PHand hygiene: back to the basics of infection control Indian J Med Res, 134 (2011), pp. 611-620
 51. Mauri T, Berra L, Kumwilaisak K, Pivi S, Ufberg JW, Kueppers F, *et al.* Lateral-horizontal patient position and horizontal orientation of the endotracheal tube to prevent aspiration in adult surgical intensive care unit patients: a feasibility study Respir Care, 55 (2010), pp. 294-302
 52. McNeill H. Biting back of poor oral hygiene. İntensive and Critica Care Nursing 2000; 16: 362-367
 53. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. Cancer Nurs 2001; 24: 241-254.
 54. Miller F. Ventilator-associated pneumonia. Intensive Care 2018: 1-6.
 55. Morris AC, Hay AW, Swann, DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J and Walsh TS. (2011). Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Critical Care Medicine*, 39(10), 2218-2224.
 56. Munro N ve Ruggiero M. Ventilator-associated pneumonia bundle.Advan-

- cet Critical Care.2014;25(2):163-175
57. Nafziger, D.A., Wiblin, R.T. (2003). Nosocomial pneumonia. In: R.P. Wenzel (ed). Prevention and control of nosocomial infections. Lippincott Williams & Wilkins, 312- 29
 58. National Healthcare Safety Network (NHSN) January 2019 CDC/NHSN Protocol Clarifications 2019 Rapor
 59. Özcengiz, D ve Özlü, O. (2018). Mekanik ventilasyon (1.Baskı). Türkiye: Çukurova Nobel Tıp, 244.
 60. Özveren, H(2010)Mekanik Ventilatöre Bağlı Hastalarda Ağız Bakımı. Oral Care in Patients Receiving Mechanical Ventilator (Derleme) Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi (2010) 92–99
 61. Palloş ÖA, Şendir M. Nöroşirürji yoğun bakım ünitelerinde bir hasta güvenliği konusu olarak ağız bakımı. İstanbul Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2012;20(3):233-238
 62. Papazyan L, Klompas M ve Luyt,CE.Ventilator –Associated Pneumonia İn Adults:a narrative reiew.2020 May;46(5):888-906.
 63. Pearson L, Hutton J. A controlled trial to compare the ability of foam swabs and toothbrushes to remove dental plaque. Journal of Advanced Nursing 2002; 39 (5): 480-489.
 64. Rawlins C. Effective mouth care for seriously ill patients. Professional Nurse 2001; 16 (4): 1025-1028.
 65. Rello J., Riera, J., and Serrano, R. (2015). What’s new in ventilator-associated pneumonia?. *Intensive Care Medicine*, 41(11), 1954-1956.
 66. Ruffell, A ve Adamcova, L. (2008). Ventilator associated pneumonia: prevention is better than cure. *Nursing in Critical Care*, 13(1), 44-53.
 67. Safdar N, Crnich CJ , Maki DG Ventilatörle ilişkili pnömoninin patogenezi: önleme için etkili stratejiler geliştirmeye ilgisi Solunum Bakımı , 50 (2005) , s. 725 – 739
 68. Safdar N, Dezfulian C, Collard H, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-2193.
 69. Sarıbeyoğlu, K., Pekmezci, S. (2008). Yoğun bakımda gastrointestinal hemorajiler ve profilaksi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 6(2), 63-67.
 70. Schallom, M., Dykeman, B., Metheny, N., Kirby, J., and Pierce, J. (2015). Head-of-bed elevation and early outcomes of gastric reflux, aspiration and pressure ulcers: a feasibility study. *American Journal of Critical Care*, 24(1), 57-66.
 71. Schleder B, Stott K, Lylod R. The effect of a comprehensive oral care pro-

- tocol on patients at risk for ventilator-associated pneumonia. *Advocate Health Care* 2002; 4 (1): 27-30. 21.
72. Shorr, A. F., Sherner, J. H., Jackson, W. L., and Kollef, M. H. (2005). Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 33(1), 46-53
73. Sungur, G., Taşçı, S. (2010). Ventilatörle İlişkili Pnömoniyi Önlemeye Yönelik Hemşirelik Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri*, 2(2), 131-136
74. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR3):1-36.
75. Taylor C, Lillis C, Lemone, P, Lynn P. Fundamentals of nursing. The Art And Science of Nursing Care. 6nd Edition. Philadelphia: Wolter Kluwer. Lippincot Williams&Wilkins; 2008
76. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 137-1341
77. Ulusoy M ve Görgülü R. Hemşirelik esasları-temel kuram, kavram, ilke ve yöntemler. 2. Baskı. Ankara: 72 TDFO Ltd. Şti; 1996.
78. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe; Results of the European Prevalence of infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-644.
79. Yates JM. The role of a meticulous oral hygiene program in reducing oral assessment scores, mucosal plaque scores, colonization of dental plaque and exposition to pathogen colonization that may lead to nosocomial respiratory infections in a selected ICU patient population: George Mason University, 2002.
80. Youngquist, P., Carroll, M., Farber, M., Macy, D., Madrid, P., Ronning, J., and Susag, A. (2007). Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *The joint commission Journal on quality and patient safety*, 33(4), 219-225.
81. Wang L, Li X, Yang , Tang X, Yuan Q, Deng L and Sun, X. (2016). Semi recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(1), 1-63.

Bölüm 28

Zorlu Kök Kanal Konfigürasyonlarının Endodontik Tedavisi

Ayşe Begüm YİĞİT¹

Banu ARICIOĞLU²

1 Arş.Gör. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Orchid ID: 0000-0002- 6139-5259

2 Dr.Öğr.Üyesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Orchid ID: 0000-0002- 1124-1905

GİRİŞ

Başarılı bir kök kanal tedavisi için mikroorganizmalar ve pulpa dokusunun uzaklaştırılması ve kök apeksinin düzgün bir şekilde prepare edilmesi gerekir. Bu sebeple diş anatomisi ve kök kanal morfolojisi ile ilgili derin bir bilgi birikimine sahip olunmalıdır ¹. Kök kanal morfolojisi bireylerde aynı grup dişler arasında bile büyük ölçüde farklılık gösterebilmektedir ^{2,3}.

Enine kesit alındığında kökler; yuvarlak, oval, uzun oval, bowling pimi, böbrek, kurdele ve kum saati şeklinde olmak üzere yedi genel konfigürasyon gösterir ⁴. Kanalların morfolojisi ve lokasyonu da bu kök konfigürasyonlarına göre şekillenir ^{4,5}.

Yapılan çalışmalar apikal bölgenin şekillendirme için kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir ^{6,7}. Dummer ve arkadaşlarına göre apikal konstrüksiyon geleneksel tek bir daralım, konik formda daralım, birden fazla daralım ve daralımdan sonra dar ve paralel şekilde ilerleyen olarak tanımlanır. Bu tiplere ek olarak sekonder dentin veya sement ile tıkanmış apikal alan da gözlenebilmektedir ⁸.

KÖK KANAL KONFIGÜRASYONUNUN SINIFLANDIRILMASI

Kök kanal morfolojisi ve konfigürasyonu Ahmed ve arkadaşları ⁹, Weine ve arkadaşları ¹⁰, Pineda ve Kuttler ¹¹ ve Vertucci ¹² tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmalar arasında en çok kabul gören Vertucci sınıflamasıdır. Sınıflama şu şekildedir (Şekil 1):

Tip I: Pulpa odasında tek kanal ağzı ile başlayıp tek kanal olarak sonlanır.

Tip II: Pulpa odasında iki kanal ağzı ile başlayıp, tek bir kanal olarak sonlanır.

Tip III: Pulpa odasında tek kanal ağzı ile başlayıp, önce ikiye ayrılır, apikal alanda tek kanal hâlinde sonlanır.

Tip IV: Pulpa odasında iki ayrı kanal ağzı ile başlayıp, apikalde iki kanal şeklinde sonlanır.

Tip V: Pulpa odasını tek kanal ağzı ile terk edip, apikalde iki kanala ayrılarak sonlanır.

Tip VI: Pulpa odasını iki ayrı kanal olarak terkedip, önce birleşerek tek bir kanal hâlinde devam eder ve apikal alanda tekrar ayrılarak iki ayrı kanal şeklinde sonlanır.

Tip VII: Pulpa odasında tek bir kanal olarak başlayıp, önce ikiye ayrılır daha sonra tekrar birleşir ve en son apikalde yeniden ayrılarak iki ayrı kanal şeklinde sonlanır.

Tip VIII: Pulpa odasında 3 kanal ağzı var olup, apikalde de üç kanal şeklinde sonlanır.

Vertucci 1984							
Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6	Type 7	Type 8
1-1	2-1	1-2-1	2-2	1-2	2-1-2	1-2-1-2	3-3
							

Şekil 1: Vertucci sınıflaması

Bu sınıflamaya göre zorlayıcı olan kanalların obturasyonu lateral kondenzasyon ^{13,14}, tek kon tekniği ^{15,16}, devamlı sıcak kondenzasyon ¹⁷, termoplastize gütta perka ¹⁸ ile gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda apikal rezeksiyon da tedavi alternatifi olarak düşünülebilir ¹⁹.

KANAL VARYASYONLARI

OVAL KANALLAR

Oval kök kanalları, özellikle erişilmesi zor alanlarda debris ve mikroorganizmaların birikmesine sebep oldukları için kanal preperasyonunu zorlaştırabilirler ²⁰. Oval kanalların şekillendirilmesi üzerine yapılan çalışmalarda; manuel, resiprok, rotary veya self adjusting sistemleri çevresel eyleme önerilmiştir, ancak prepare edilmeyen alanların kalabileceği göz ardı edilmemelidir ²¹⁻²⁴.

Oval kanalların şekillendirilmesinde ek bir yöntem olarak ultrasonik şekillendirmenin gerçekleştirildiği 40 alt kesici dişin dahil edildiği bir çalışmada toplam kanal hacmi artışının, ege kullanımından sonra yapılan ultrasonik şekillendirme ve sadece mekanik preparasyon ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğunu ve dokunulmamış kanal duvarının oranının daha az olduğunu göstermiştir ²⁵. Bu nedenle etkili bir irrigasyon önem kazanmaktadır ²⁶.

Sonik ve ultrasonik şekillendirmenin transportasyon, zip ve dirsek oluşturma ²⁷ ve manuel şekillendirmeye belirgin üstünlüğü olmaması ²⁸ sebebi ile bu teknikler güncel şekillendirme prosedürleri arasında bulunmamaktadır. Ancak dezenfeksiyon aşamasına olan katkısı sebebi ile irrigasyon aktivasyonu sağlamak adına kullanımı önerilmektedir ²⁹⁻³¹.

Oval şekilli kanallar, tek kon tekniği ³², lateral kondenzasyon ³³, devamlı sıcak dolun ³⁴, hibrit teknik ³⁵, taşıyıcı bazlı dolun tekniği ³⁶ ile doldurulabilir.

C ŞEKLİ KANALLAR

Bu konfigürasyon, kökler arasındaki füzyona bağlı olarak ya da sementin zamanla birikmesi nedeniyle gelişir. Hertwig epitel kılıfının lingual veya bukkal kök yüzeyinde kaynaşmaması, C şeklindeki kök kanal konfigürasyonunun ana nedenidir ³⁷. Mandibular 2. molar dişlerde belirgin şekilde fazla görülmekle

birlikte, mandibular 1. molar, mandibular 3. molar, maxiller 1. molar ve mandibular premolar dişlerde gözlenebilmektedir³⁸.

C kanalların morfolojisi şu şekilde sınıflandırılmıştır (Şekil 2):

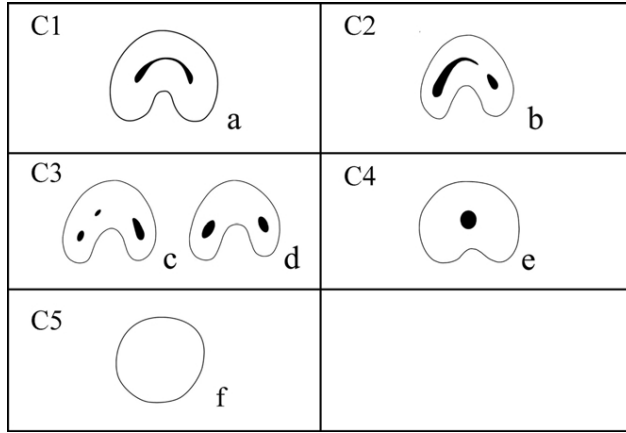
Kategori I (C1): şekil, ayrılma veya bölünme olmaksızın kesintisiz bir "C" şeklindedir (Şekil 2 A).

Kategori II (C2): Kanal şekli, "C" dış hattının kesilmesinden kaynaklanarak noktalı virgüle benzer, iki açısı da 60 ° 'den az olmamalıdır.

Kategori III (C3): iki veya üç ayrı kanal içerir (Şekil 2 C, D) ve her iki açı, 60 °'den küçüktür. Kategori IV (C4): Enine kesitte yalnızca bir yuvarlak veya oval kanaldır (Şekil 2E).

Kategori V (C5): hiçbir kanal lümeni gözlenmez (genellikle sadece apeksin yakınında görülmüştür) (Şekil 2 F)³⁹.

Maxiller molar dişlerde C şekilli kanalların sınıflandırılması Fan ve arkadaşlarının yaptığı sistem referans alınarak modifiye edilmiştir⁴⁰.



Şekil 2: C şekilli kanalların sınıflandırılması³⁹

C şeklindeki kanal konfigürasyonunun cinsiyet ile ve ayrıca yaş ve diş pozisyonu ile bir ilişkisi yoktur. C şeklindeki kanalların bilateral olarak gözlenmesi %70-%81 oranında bildirilmiştir^{41,42}.

C şekilli kanallar şekillendirilirken öncelikle anatomik sınıflandırmaya yardımcı olması açısından koronal bölgenin genişletilmesi gerekmektedir³⁸. Lakinepally ve arkadaşları⁴³ C şekilli kanalları şekillendirirken antikurvatur yöntemi ile manuel çevresel eğeleme sonrası SAF sistemi (Self Adjusting File) ile son şekillendirme yaparken, Chokattu ve arkadaşları⁴⁴ ise rotary sistem ile çalışırken furkasyondan uzak durarak fırçalama hareketi ile preparasyonu önermektedir. Dar isthmusların bulunabilmesi ve şekillendirmenin eksik olma potansiyeli taşıdığı C kanallarda irrigasyon aktivasyonu yapılması önerilmektedir⁴⁵.

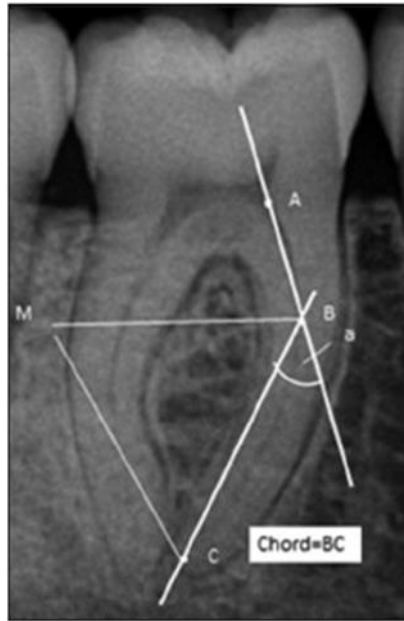
C şekilli kanalların obturasyonu lateral kondenzasyon^{46,47}, sıcak vertikal kompaksiyon⁴⁸, termomekanik kompaksiyon⁴⁹⁻⁵¹, MTA gibi biyoseramik içerikli materyallerle^{52,53} ve taşıyıcı bazlı sistemlerle⁵⁴ yapılabilir. Lateral

kondenzasyon ve sıcak vertikal kompaksiyonu karşılaştıran bir çalışmada devamlı sıcak vertikal kompaksiyonun üstün olduğu bulunmuştur ⁵⁵. Ortograd tedavinin yeterli olmadığı durumlarda kasıtlı reimplantasyon düşünülebilir ^{53,56}.

EĞİMLİ KANALLAR

Kanal uzunluğu boyunca çeşitli eğriliklerin bulunması, kanalın mekanik ve kimyasal preperasyonunu kısıtlayabilir veya prognozu etkileyen bazı hatalara yol açabilir ⁵⁷. Eğri kanallar anatomik lokasyon ⁵⁷, kök şekli ^{58,59} ve eğimin şiddeti ⁶⁰⁻⁶⁴ baz alınarak sınıflandırılmıştır. Eğim, anatomik lokasyon olarak apikal, orta ve koronal üçlüde bulunabilmektedir ⁵⁷.

Schneider kökün korondan oluşturulan uzun aksı ile eğimin başladığı noktadan apekse ulaşan aks arasındaki açıya göre kanalları düz ($a < 5^\circ$), (orta $10^\circ < a < 20^\circ$) ve şiddetli ($a > 20^\circ$) eğimli dişler olarak sınıflandırmıştır (Şekil 3) ⁶⁰.



Şekil 3: Schneider yöntemi ile koronal ve apikalden oluşturulan akslar arasındaki açının belirlenmesi ⁶⁰

Weine ve arkadaşları, çalışma boyundaki değişikliklerin, özellikle eğri kanalların tedavisi sırasında kanalın düzleştirilmesiyle oluştuğunu bulmuşlardır ⁶⁵. Kanal enstrümantasyonu sırasında çalışma boyunun değişiminin meydana geldiğini gösteren çalışmalarda paslanmaz çelik el eğeleri kullanılmıştır ^{66,67}. Nikel-titanyum döner aletlerin paslanmaz çelik eğelere göre kanal konfigürasyonunda daha az değişiklik yaptığı gösterilmiştir ⁶⁸. Nikel-titanyum döner aletlerin kullanılmasının, temizleme ve şekillendirme prosedürleri sırasında meydana gelen çalışma boyu değişim miktarını azalttığı bildirilmiştir ⁶⁹.

Aynı zamanda eğri kanallarda şekillendirme öncesi yapılan koronal genişletmenin eğinin apikal sahaya daha kolay bir şekilde gitmesini ve çalışma

süresince belirlenen kanal boyunun minimum değişmesini sağladığı gösterilmiştir ⁷⁰. Koronal ön genişletme yapmadan önce küçük boyutta glide path oluşturulması, şekillendirme esnasında aletlerin merkezdeki konumunu korumasını kolaylaştırmaktadır ^{71,72}. Ancak kullanılan bazı koronal genişletme frezlerinin dentin mikroçatlakları ve basamak oluşurması sebebiyle bazı araştırmacılar preflaringi önermemektedir ^{73,74}.

Özellikle eğimli kanallarda fazla flaring yapılması, kökün konkav kısımlarında zayıflama ve perforasyon açısından risk teşkil eder ⁷⁵. 1980’de Abu Rass ve arkadaşları ‘danger zone’ kavramını ortaya atmışlardır. ‘Danger zone’ eğimli kanallarda kökün furkasyona yakın veya konkav kısmı olarak tanımlanmıştır. Antikurvatur tekniğinin amacı, esas eğeleminin güvenli alandan, daha az eğeleminin de tehlikeli alandan yapılmasıdır (şekil) ⁷⁶. Şiddetli eğimli kanallarda antikurvatur eğeleminin yapılması ile doğrusal bir giriş yolu oluşturulması, furkasyona yakın bölgedeki dentinin korunması ve mevcut kanal eğiminin azalması sağlanır ^{77,78}.

Özellikle eğimli kanallarda Ni Ti döner aletlerle şekillendirme yapılırken diş koronal, orta ve apikal üçlü ⁷⁹ veya eğimin önce ve sonrasında apikal ve koronal alan ⁸⁰ olarak incelenebilmektedir. Ritano ve arkadaşlarına göre, koronal üçlü çok köklü dişlerde oklüzal yüzeyden pulpa odasına, tek köklü dişlerde dişin servikaline kadar olan kısmı temsil etmektedir. Apikal üçlü kanalın son 3-4 mm kısmını temsil ederken bu iki alanın arasında kalan alan orta üçlü olarak tanımlanır ⁷⁹.

Şiddetli eğimli dişlerde, şekillendirme öncesinde angulasyonun belirlenmesi adına görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması, direkt giriş yolunun sağlaması, bol irrigasyon yapılması, medikaman uygulanması ve dolum esnasında NiTi spreader kullanılması önerilmektedir ⁸¹. Glide path oluşturulması ve koronal bölgenin genişletilmesi, apikal alana daha rahat ulaşılması açısından önerilmektedir ^{82,83}. Dilasere ve S şeklindeki kanallarda koronal genişletmenin apikal alana ulaşmada etkin rol oynadığını bildirmiştir ^{84,85}. Aynı zamanda yüksek esneklik ve dayanıklılığa sahip NiTi eğelerin kullanılması önerilmektedir. Özellikle CM alaşımı ile üretilen eğelere ön eğim verilebilmesi ile basamak geçilmesi ve aşırı eğimli kanallarda ilerleme sağlanabilmektedir ^{82,86}.

McSpadden geliştirdiği ‘Zone Tekniği’nde NiTi eğelerin stresini azaltmak amacı ile kurvaturden önceki alanın genişletilerek düz bir giriş sağlanmasını, kurvatur ve devamının küçük taper ve çaplı eğelerle geçilmesinin gerektiğini savunmaktadır. Bu teknikte, kullanılan eğenin orta dereceli bir eğimin etrafında gidebileceği uzunluk hesaplanarak şekillendirme yapılması önerilmektedir ⁸⁰.

Eğimli kanalların doldurulmasında lateral kondenzasyon ⁸⁷, tek kon tekniği ⁸⁸, sıcak vertikal kondenzasyon ⁸⁹ ve hibrit teknik ⁹⁰ kullanılabilir.

KALSİFİYE KANALLAR

Travma, çürük, periodontal hastalıklar ve yaşlanma sonucunda kök kanal duvarında sert doku birikimini ifade eden kanal kalsifikasyonu, zor kök kanal tedavisi vakalarının %76,7’sini oluşturmaktadır ⁹¹.

Kalsifikasyon gösteren pulpa odası ve kökler; kanalların bulunması ve ilerlenmesi ile ilgili sorunlar yaratabilir ⁹². Bu durumda, magnifikasyonun ve transilüminasyonun kullanılmasının yanı sıra pulpa tabanındaki renk değişikliklerinin ve pulpa odasının şeklinin dikkatli bir şekilde incelenmesi, kanalları bulmaya yardımcı olur. Bununla birlikte; kanal ağızları pulpa odası ve tabanı temizlendikten ve kurutulduktan sonra aranmalıdır ⁹³. Pulpa odasının duvarı ve kanal ağızlarını birbirine bağlayan gelişimsel oluklar, pulpa tabanından daha açık renktedir. Bu renk farklılıkları, özellikle zemin ve duvarların kesiştiği ve gelişimsel olukların uç noktalarında bulunan dar kanal ağızlarını ararken çok önemlidir. Kalsifiye kök kanallarını bulmaya yardımcı olacak ek yöntemler arasında; pulpa odası tabanının %1 metilen mavisiyle boyanması, sodyum hipoklorit ile "şampanya köpüğü" testinin yapılması ve kanama odaklarının aranması yer alır ⁹⁴.

Weine özellikle dar ve sklerotik kanalları şekillendirilirken, kullanılan enstrümanların ara formlarını oluşturarak geliştirdiği inkremental teknikte aletlerin ucundan 1 mm keserek çalışmayı önermektedir ⁶¹. Eğelerin bu şekilde hazırlanması sonucu git gide yiv sayısı azalacağından üreticiler ara boyutlarda eğeler üretmeye başlamışlardır. Yapılan araştırmalarda kalsifiye kanallı dişlerin tedavisi sırasında ilk olarak 6, 8, 10,12, 15 C pilot (VDW, Münih, Almanya) veya 6, 8, 10, 15 C plus eğeleri (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) EDTA solüsyonu ile kullanılmaktadır ^{95,96}. Geleneksel radyografi ile manuel girişin sağlanamadığı durumlarda loop, dental operasyon mikroskobu ile kanalların aranması mümkündür ⁹⁷⁻⁹⁹.

Machado ve arkadaşları, kalsifiye kanalların şekillendirilmesinde; üretici firma, koronal genişletme frezlerinin ardından, diğer eğelerin çalışma boyutunda kullanılmasını önermekte olduğu halde Pro Taper ege sisteminin farklı şekilde kullanılmasını önermektedir. Önerdiği sistemde apekten 5 mm koronalde kalacak şekilde koronal genişletmeyi SX, S1 ve S2 eğeleri ile yaptıktan sonra direnç hissedilen yere kadar S2 kullanmış ardından S1 ege ile çalışma boyutuna ulaşmıştır. Ardından F3, ve F2 eğeleri direnç hissedilen yere kadar kullanmış ve F1 ege ile çalışma boyutuna ulaşmıştır ¹⁰⁰. Koronal bölgedeki kalsifikasyonlarda CBCT görüntüleme sonrası yönlendirmeli endodontik tedavi uygulanması önerilmektedir ^{101,102}.

SONUÇ

Preparasyon öncesinde rutin olarak periapikal röntgen alınması ile anatomik koşullar değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda CBCT görüntülemeyi faydalanılmalıdır.

Tüm engellemeler kaldırılarak giriş kavitesi açıldıktan sonra, küçük boyutta bir ege ile kanalların keşfi sağlanmalıdır. Bu keşif, hem röntgende gözlenemeyen bukkolingual eğimleri algılamayı hem de apikal alana ilerleyerek glide path oluşturmayı sağlayacaktır.

Koronal alanın genişletilmesi özellikle eğimli kanallarda önerilmektedir

Özellikle eğimli kanallarda çalışırken, alet ilerletilirken aşırı bir direnç ile karşılaşılıyorsa daha küçük taperli veya daha küçük boyutlu bir alete geçilmesi,

veya o boyda çevresel eğelemin artırılması gerektiği önerilmektedir.

Şiddetli eğimli kanallarda glidepath oluşturduktan sonra farklı alaşımlardan oluşan yeni nesil eğe sistemleri kullanılmalıdır.

Kalsifiye kanallarda çalışırken glide path oluşturmak adına C pilot veya C plus eğelerin şelasyon ajanları ile kullanılması önerilmektedir.

Oval ve C kanallarda prepare edilemeyen alanların olabilmesi, isthmus ve lateral kanalların varlığı, retreatment vakalarında uzaklaştırılamayan kanal dolgu malzemleri sebebi ile irrigasyon aktivasyonundan faydalanılması önerilmektedir.

Motorla çalışan eğe sistemlerinin gelişmesi her ne kadar oluşturulabilecek hataları engelse de manuel eğelerle birlikte kullanılması güvenliği artırmaktadır.

Vakaya uygun obturasyon tekniği seçilerek sızdırmaz bir kök kanal dolumu sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Ingle JJ, Bakland LK, Baumgartner JC. *Ingle's Endodontics*. BC Decker; 2008.
2. Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures - Vertucci - 2005 - Endodontic Topics - Wiley Online Library. Accessed December 16, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1601-1546.2005.00129.x>
3. Ahmed HMA. A paradigm evolution shift in the endodontic map. *European Journal of General Dentistry*. 2015;4(2):98. doi:10.4103/2278-9626.154187
4. Torabinejad M, Walton RE, Fouad A. *Endodontics - E-Book: Principles and Practice*. 5th edition. Saunders; 2014.
5. Stambaugh RV, Wittrock JW. The relationship of the pulp chamber to the external surface of the tooth. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1977;37(5):537-546. doi:10.1016/0022-3913(77)90168-8
6. Grove CJ. The value of the dentinocemental junction in pulp canal surgery. *J Dent Res* 1931;11:466 – 8. (11):466-8.
7. Simon JH. The apex: how critical is it? *Gen Dent*. 1994;42(4):330-334.
8. Dummer PM, McGinn JH, Rees DG. The position and topography of the apical canal constriction and apical foramen. *Int Endod J*. 1984;17(4):192-198. doi:10.1111/j.1365-2591.1984.tb00404.x
9. Ahmed HMA, Neelakantan P, Dummer PMH. A new system for classifying accessory canal morphology. *International Endodontic Journal*. 2018;51(2):164-176. doi:<https://doi.org/10.1111/iej.12800>
10. Weine FS, Healey HJ, Gerstein H, Evanson L. Canal configuration in the mesiobuccal root of the maxillary first molar and its endodontic significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969;28(3):419-425. doi:10.1016/0030-4220(69)90237-0
11. Pineda F, Kuttler Y. Mesiodistal and buccolingual roentgenographic investigation of 7,275 root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1972;33(1):101-110. doi:10.1016/0030-4220(72)90214-9
12. Vertucci FJ. Root canal anatomy of the human permanent teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(5):589-599. doi:10.1016/0030-4220(84)90085-9
13. Do S, Seo MS. The effect of different confluence confirmation strategies on the obturation of Vertucci type II canal: micro-CT analysis. *Restor Dent Endod*. 2021;46(1):e12. doi:10.5395/rde.2021.46.e12
14. Liji MP, Chandrababu K, Kumar MR, Jayashree S. Type II canal configuration and Type I Dens invaginatus. *Journal of Conservative Dentistry*. 2014;17(4):382. doi:10.4103/0972-0707.136517
15. Aggarwal K. Mandibular lateral incisor with Vertucci Type IV root canal morphological system: A rare case report. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;7(1):101-104. doi:10.4103/0976-9668.175103
16. Chowdhry P, Reddy P, Kaushik M. Management of a permanent maxillary first molar with unusual crown and root anatomy: a case report. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2018;43(3). doi:10.5395/rde.2018.43.e35

17. Yadav S, Nawal RR, Talwar S. Endodontic Management of Maxillary Central Incisor with Rare Root Canal Anatomy. *Cureus*. 12(4):e7851. doi:10.7759/cureus.7851
18. Kyaw Moe MM, Jo HJ, Ha JH, Kim SK. Root Canal Configuration of Burmese (Myanmar) Maxillary First Molar: A Micro-Computed Tomography Study. *International Journal of Dentistry*. 2021;2021:e3433343. doi:10.1155/2021/3433343
19. Jeong JW, Zegar Z, Liu RY, Makins SR. Radiographic Indications of Vertucci Type V Configuration in the Distal Root of Mandibular Molars: A Case Series. *Journal of Endodontics*. 2019;45(4):453-458. doi:10.1016/j.joen.2018.12.010
20. Metzger Z, Zary R, Cohen R, Teperovich E, Paqué F. The Quality of Root Canal Preparation and Root Canal Obturation in Canals Treated with Rotary versus Self-adjusting Files: A Three-dimensional Micro-computed Tomographic Study. *Journal of Endodontics*. 2010;36(9):1569-1573. doi:10.1016/j.joen.2010.06.003
21. Versiani MA, Leoni GB, Steier L, et al. Micro-computed Tomography Study of Oval-shaped Canals Prepared with the Self-adjusting File, Reciproc, WaveOne, and ProTaper Universal Systems. *Journal of Endodontics*. 2013;39(8):1060-1066. doi:10.1016/j.joen.2013.04.009
22. Weiger R, ElAyouti A, Löst C. Efficiency of hand and rotary instruments in shaping oval root canals. *J Endod*. 2002;28(8):580-583. doi:10.1097/00004770-200208000-00004
23. Lacerda MFLS, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, et al. Cleaning and Shaping Oval Canals with 3 Instrumentation Systems: A Correlative Micro-computed Tomographic and Histologic Study. *J Endod*. 2017;43(11):1878-1884. doi:10.1016/j.joen.2017.06.032
24. Velozo C, Prado VFF, Sousa IS da S, et al. Scope of Preparation of Oval and Long-Oval Root Canals: A Review of the Literature. *The Scientific World Journal*. 2021;2021:e5330776. doi:10.1155/2021/5330776
25. Rivera-Peña ME, Duarte MAH, Alcalde MP, Furlan RD, Só MVR, Vivan RR. Ultrasonic tips as an auxiliary method for the instrumentation of oval-shaped root canals. *Braz Oral Res*. 2019;33:e011. doi:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0011
26. Zhang W, Liu H, Wang Z, Haapasalo M, Jiang Q, Shen Y. Long-term porosity and retreatability of oval-shaped canals obturated using two different methods with a novel tricalcium silicate sealer. *Clin Oral Investig*. 2022;26(1):1045-1052. doi:10.1007/s00784-021-04088-z
27. Dummer PM, Hutchings R, Hartles FR. Comparison of two sonic handpieces during the preparation of simulated root canals. *Int Endod J*. 1993;26(3):159-168. doi:10.1111/j.1365-2591.1993.tb00787.x
28. Yahya AS, ElDeeb ME. Effect of sonic versus ultrasonic instrumentation on canal preparation. *J Endod*. 1989;15(6):235-239. doi:10.1016/S0099-2399(89)80215-8

29. Nagendrababu V, Jayaraman J, Suresh A, Kalyanasundaram S, Neelakantan P. Effectiveness of ultrasonically activated irrigation on root canal disinfection: a systematic review of in vitro studies. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):655-670. doi:10.1007/s00784-018-2345-x
30. Galler KM, Grubmüller V, Schlichting R, et al. Penetration depth of irrigants into root dentine after sonic, ultrasonic and photoacoustic activation. *Int Endod J*. 2019;52(8):1210-1217. doi:10.1111/iej.13108
31. Alves FRF, Almeida BM, Neves MAS, Moreno JO, Rôças IN, Siqueira JF. Disinfecting Oval-shaped Root Canals: Effectiveness of Different Supplementary Approaches. *Journal of Endodontics*. 2011;37(4):496-501. doi:10.1016/j.joen.2010.12.008
32. Ozawa T, Taha N, Messer HH. A comparison of techniques for obturating oval-shaped root canals. *Dental Materials Journal*. 2009;28(3):290-294. doi:10.4012/dmj.28.290
33. Moeller L, Wenzel A, Wegge-Larsen AM, Ding M, Kirkevang LL. Quality of root fillings performed with two root filling techniques. An in vitro study using micro-CT. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013;71(3-4):689-696. doi:10.3109/00016357.2012.715192
34. De-Deus G, Audi C, Murad C, Fidel S, Fidel RAS. Sealing ability of oval-shaped canals filled using the System B heat source with either gutta-percha or Resilon: an ex vivo study using a polymicrobial leakage model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(4):e114-119. doi:10.1016/j.tripleo.2007.03.028
35. Farias AB, Pereira KF, Beraldo DZ, Yoshinari FM, Arashiro FN, Zafalon EJ. Efficacy of three thermoplastic obturation techniques in filling oval-shaped root canals. *Acta Odontol Latinoam*. 2016;29(1):76-81.
36. Mancino D, Kharouf N, Hemmerlé J, Haïkel Y. Microscopic and Chemical Assessments of the Filling Ability in Oval-Shaped Root Canals Using Two Different Carrier-Based Filling Techniques. *Eur J Dent*. 2019;13(2):166-171. doi:10.1055/s-0039-1695661
37. Manning SA. Root canal anatomy of mandibular second molars. Part II. C-shaped canals. *Int Endod J*. 1990;23(1):40-45. doi:10.1111/j.1365-2591.1990.tb00801.x
38. Jafarzadeh H, Wu YN. The C-shaped root canal configuration: a review. *J Endod*. 2007;33(5):517-523. doi:10.1016/j.joen.2007.01.005
39. Fan B, Cheung GSP, Fan M, Gutmann JL, Bian Z. C-shaped canal system in mandibular second molars: Part I--Anatomical features. *J Endod*. 2004;30(12):899-903. doi:10.1097/01.don.0000136207.12204.e4
40. Martins JNR, Mata A, Marques D, Anderson C, Caramês J. Prevalence and Characteristics of the Maxillary C-shaped Molar. *Journal of Endodontics*. 2016;42(3):383-389. doi:10.1016/j.joen.2015.12.013
41. Zheng Q, Zhang L, Zhou X, et al. C-shaped root canal system in mandibular second molars in a Chinese population evaluated by cone-beam computed tomography. *Int Endod J*. 2011;44(9):857-862. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01896.x

42. Sabala CL, Benenati FW, Neas BR. Bilateral root or root canal aberrations in a dental school patient population. *J Endod.* 1994;20(1):38-42. doi:10.1016/s0099-2399(06)80025-7
43. Lakinepally A, Sharma S, Samarth DK, Sinha N. Management of C-shaped root canal configuration in mandibular second molar. *Case Reports.* 2018;2018:bcr. doi:10.1136/bcr-2018-226367
44. Chockattu SJ, Deepak BS. Categorization and Management of Various Types of C-Shaped Canals: Two Case Reports. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):ZD06-ZD08. doi:10.7860/JCDR/2017/28122.10623
45. Kottoor J, Velmurugan N, Ballal S, Roy A. Four-rooted maxillary first molar having C-shaped palatal root canal morphology evaluated using cone-beam computerized tomography: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2011;111(5):e41-e45. doi:10.1016/j.tripleo.2010.12.009
46. Yilmaz Z, Tuncel B, Serper A, Calt S. C-shaped root canal in a maxillary first molar: a case report. *Int Endod J.* 2006;39(2):162-166. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01069.x
47. Paksefat S, Rahimi S. Root Canal Treatment of a Two-Rooted C-Shaped Maxillary First Molar: A Case Report. *Iran Endod J.* 2014;9(4):301-303. Accessed February 24, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224771/>
48. Case Report: Uncommon Maxillary Lateral Incisor with a Type 3 Invagination and C-Shaped Root Canal System | June 2012 | Compendium. Accessed February 24, 2022. <https://www.aegisdentalnetwork.com/cced/2012/06/case-report-uncommon-maxillary-lateral-incisor-with-a-type-3-invagination-and-c-shaped-root-canal-system>
49. Kerekes K, Rowe AH. Thermo-mechanical compaction of gutta-percha root filling. *Int Endod J.* 1982;15(1):27-35. doi:10.1111/j.1365-2591.1982.tb01334.x
50. Maggiore F. MicroSeal systems and modified technique. *Dental Clinics.* 2004;48(1):217-264. doi:10.1016/j.cden.2003.11.005
51. Ordinola-Zapata R, Bramante CM, de Moraes IG, Bernardineli N, Garcia RB, Gutmann JL. Analysis of the gutta-percha filled area in C-shaped mandibular molars obturated with a modified MicroSeal technique. *Int Endod J.* 2009;42(3):186-197. doi:10.1111/j.1365-2591.2008.01495.x
52. Tsai YL, Ian WH, Jeng JH. Treatment of Pulp Floor and Stripping Perforation by Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2006;105(6):522-526. doi:10.1016/S0929-6646(09)60195-9
53. Shin Y, Kim Y, Roh BD. Maxillary first molar with an O-shaped root morphology: report of a case. *Int J Oral Sci.* 2013;5(4):242-244. doi:10.1038/ijos.2013.68
54. Kharouf N, Haikel Y, Mancino D. Unusual Maxillary First Molars with C-Shaped Morphology on the Same Patient: Variation in Root Canal Anatomy. *Case Reports in Dentistry.* 2019;2019:e1857289. doi:10.1155/2019/1857289

55. Karatekin AÖ, Keleş A, Gençoğlu N. Comparison of continuous wave and cold lateral condensation filling techniques in 3D printed simulated C-shape canals instrumented with Reciproc Blue or Hyflex EDM. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224793. doi:10.1371/journal.pone.0224793
56. Kamio T, Kato H. Autotransplantation of Impacted Third Molar Using 3D Printing Technology: A Case Report. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 2019;60(3):193-199. doi:10.2209/tdcpublish.2018-0058
57. Balani. A brief review of the methods used to determine the curvature of root canals. Accessed January 2, 2021. <http://www.jresdent.org/article.asp?issn=2321-4619;year=2015;volume=3;issue=3;spage=57;epage=63;aualast=Balani>
58. Jain N, Tushar S. Curved canals: Ancestral files revisited. *Indian Journal of Dental Research*. 2008;19(3):267. doi:10.4103/0970-9290.42964
59. Nagy CD, Szabó J, Szabó J. A mathematically based classification of root canal curvatures on natural human teeth. *Journal of Endodontics*. 1995;21(11):557-560. doi:10.1016/S0099-2399(06)80985-4
60. Schneider SW. A comparison of canal preparations in straight and curved root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1971;32(2):271-275. doi:10.1016/0030-4220(71)90230-1
61. Weine FS. *Endodontic Therapy*. Mosby; 1996.
62. Luiten DJ, Morgan LA, Baumgartner JC, Marshall JG. A comparison of four instrumentation techniques on apical canal transportation. *Journal of Endodontics*. 1995;21(1):26-32. doi:10.1016/S0099-2399(06)80553-4
63. Cunningham CJ, Senia ES. A three-dimensional study of canal curvatures in the mesial roots of mandibular molars. *Journal of Endodontics*. 1992;18(6):294-300. doi:10.1016/S0099-2399(06)80957-X
64. Estrela C, Bueno MR, Sousa-Neto MD, Pécora JD. Method for determination of root curvature radius using cone-beam computed tomography images. *Brazilian Dental Journal*. 2008;19(2):114-118. doi:10.1590/S0103-64402008000200005
65. Weine FS, Kelly RF, Lio PJ. The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape. *Journal of Endodontics*. 1975;1(8):255-262. doi:10.1016/S0099-2399(75)80037-9
66. Caldwell JL. Change in working length following instrumentation of molar canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1976;41(1):114-118. doi:10.1016/0030-4220(76)90260-7
67. Farber JP, Bernstein M. The effect of instrumentation on root canal length as measured with an electronic device. *Journal of Endodontics*. 1983;9(3):114-115. doi:10.1016/S0099-2399(83)80108-3
68. Glosson CR, Haller RH, Brent Dove S, del Rio CE. A comparison of root canal preparations using Ni-Ti hand, Ni-Ti engine-driven, and K-Flex endodontic instruments. *Journal of Endodontics*. 1995;21(3):146-151. doi:10.1016/S0099-2399(06)80441-3
69. Dean Davis R, Gordon Marshall J, Robert Baumgartner J. Effect of Early Coronal Flaring on Working Length Change in Curved Canals Using Rotary

- Nickel-Titanium Versus Stainless Steel Instruments. *Journal of Endodontics*. 2002;28(6):438-442. doi:10.1097/00004770-200206000-00005
70. Leeb J. Canal orifice enlargement as related to biomechanical preparation. *Journal of Endodontics*. 1983;9(11):463-470. doi:10.1016/S0099-2399(83)80160-5
 71. Kirchhoff AL, Chu R, Mello I, Garzon ADP, dos Santos M, Cunha RS. Glide Path Management with Single- and Multiple-instrument Rotary Systems in Curved Canals: A Micro-Computed Tomographic Study. *J Endod*. 2015;41(11):1880-1883. doi:10.1016/j.joen.2015.07.014
 72. Am E, Se E. Evaluation of root canal transportation, centering ratio, and remaining dentin thickness associated with ProTaper Next instruments with and without glide path. *J Endod*. 2014;40(12):2053-2056. doi:10.1016/j.joen.2014.09.001
 73. Arslan H, Karataş E, Capar ID, Ozsu D, Doğanay E. Effect of ProTaper Universal, Endoflare, Revo-S, HyFlex coronal flaring instruments, and Gates Glidden drills on crack formation. *J Endod*. 2014;40(10):1681-1683. doi:10.1016/j.joen.2014.06.004
 74. Borges ÁH, Damião MS, Pereira TM, et al. Influence of Cervical Preflaring on the Incidence of Root Dentin Defects. *J Endod*. 2018;44(2):286-291. doi:10.1016/j.joen.2017.09.021
 75. Meister F, Lommel TJ, Gerstein H, Davies EE. Endodontic perforations which resulted in alveolar bone loss: Report of five cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1979;47(5):463-470. doi:10.1016/0030-4220(79)90131-2
 76. Abou-Rass M, Frank AL, Glick DH. The anticurvature filing method to prepare the curved root canal. *J Am Dent Assoc*. 1980;101(5):792-794. doi:10.14219/jada.archive.1980.0427
 77. Lim SS, Stock CJR. The risk of perforation in the curved canal: anticurvature filing compared with the stepback technique. *International Endodontic Journal*. 1987;20(1):33-39. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1987.tb00586.x
 78. Ulusoy OİA. Sharp curvature of premolar resulting in external apical root resorption of the neighbouring molar. *Case Rep Dent*. 2011;2011:560684. doi:10.1155/2011/560684
 79. Riitano F. Anatomic Endodontic Technology (AET) – a crown-down root canal preparation technique: basic concepts, operative procedure and instruments. *International Endodontic Journal*. 2005;38(8):575-587. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2005.00970.x
 80. The zone technique. Accessed February 14, 2021. http://www.quintpub.com/journals/endo/abstract.php?iss2_id=741&article_id=8754&article=4&title=The%20zone%20technique#.YCKxWnczbOQ
 81. Unusual Dilaceration of Maxillary Central Incisor: A Case Report. *IJDA*. 2017;9(3). doi:10.5866/2017.9.10183

82. Sakkir N, Thaha KA, Nair MG, Joseph S, Christalin R. Management of Dilacerated and S-shaped Root Canals - An Endodontist's Challenge. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(6):ZD22-ZD24. doi:10.7860/JCDR/2014/9100.4520
83. Shen LC, Gutmann JL. Management of a mandibular second molar with dilacerated and S-shaped root canals. :5.
84. Syed G. Negotiating challenging root curvatures: Review & case reports. *National Journal of Dental Sciences & Research*. 2012;1:56-59.
85. Reuben J, Velmurugan N, Vasanthi S, Priya, Vijayalakshmi. Endodontic management of a maxillary second premolar with an S-shaped root canal. *J Conserv Dent*. 2008;11(4):168-170. doi:10.4103/0972-0707.48842
86. Das UK, Mukherjee S, Maiti N. Managing the Risky Curve – A Case Report. Published online 2013:3.
87. Reuben J, Velmurugan N, Vasanthi S, Priya null, Vijayalakshmi null. Endodontic management of a maxillary second premolar with an S-shaped root canal. *J Conserv Dent*. 2008;11(4):168-170. doi:10.4103/0972-0707.48842
88. Ahluwalia Y, Ahluwalia Y, Sharma U, et al. Adaptation of single-cone gutta-percha in curved canals prepared and obturated with protaper and heroshaper systems by using cone beam computed tomography. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2019;9(2):185. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_398_18
89. Chaniotis A, Filippatos C. Root canal treatment of a dilacerated mandibular premolar using a novel instrumentation approach. A case report. *Int Endod J*. 2017;50(2):202-211. doi:10.1111/iej.12610
90. Guess GM, Edwards KR, Yang ML, Iqbal MK, Kim S. Analysis of continuous-wave obturation using a single-cone and hybrid technique. *J Endod*. 2003;29(8):509-512. doi:10.1097/00004770-200308000-00005
91. Khabbaz MG, Serefoglou MH. The application of the buccal object rule for the determination of calcified root canals. *International Endodontic Journal*. 1996;29(4):284-287. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01383.x
92. Gutmann JL, Lovdahl PE. *Problem Solving in Endodontics - E-Book: Prevention, Identification and Management*. 5th edition. Mosby; 2010.
93. Kiefner P, Connert T, ElAyouti A, Weiger R. Treatment of calcified root canals in elderly people: a clinical study about the accessibility, the time needed and the outcome with a three-year follow-up. *Gerodontology*. 2017;34(2):164-170. doi:https://doi.org/10.1111/ger.12238
94. Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult - 11th Edition. Accessed December 17, 2020. <https://www.elsevier.com/books/cohens-pathways-of-the-pulp-expert-consult/berman/978-0-323-09635-5>
95. Yang YM, Guo B, Guo LY, et al. CBCT-Aided Microscopic and Ultrasonic Treatment for Upper or Middle Thirds Calcified Root Canals. *BioMed Research International*. doi:https://doi.org/10.1155/2016/4793146
96. Robertson D, Leeb IJ, McKee M, Brewer E. A clearing technique for the study of root canal systems. *Journal of Endodontics*. 1980;6(1):421-424. doi:10.1016/S0099-2399(80)80218-4

97. Wu D, Shi W, Wu J, Wu Y, Liu W, Zhu Q. The clinical treatment of complicated root canal therapy with the aid of a dental operating microscope. *International Dental Journal*. 2011;61(5):261-266. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00070.x>
98. Zehnder MS, Connert T, Weiger R, Krastl G, Kühl S. Guided endodontics: accuracy of a novel method for guided access cavity preparation and root canal location. *International Endodontic Journal*. 2016;49(10):966-972. doi:<https://doi.org/10.1111/iej.12544>
99. Lara-Mendes ST de O, Barbosa C de FM, Santa-Rosa CC, Machado VC. Guided Endodontic Access in Maxillary Molars Using Cone-beam Computed Tomography and Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing System: A Case Report. *J Endod*. 2018;44(5):875-879. doi:10.1016/j.joen.2018.02.009
100. Machado R, Silva EJNL, Vansan LP. Constricted Canals: A New Strategy to Overcome This Challenge. *Case Reports in Dentistry*. 2014;2014:e564106. doi:10.1155/2014/564106
101. Todd R, Resnick S, Zicarelli T, Linenberg C, Donelson J, Boyd C. Template-guided endodontic access. *J Am Dent Assoc*. 2021;152(1):65-70. doi:10.1016/j.adaj.2020.07.025
102. Krastl G, Zehnder MS, Connert T, Weiger R, Kühl S. Guided Endodontics: a novel treatment approach for teeth with pulp canal calcification and apical pathology. *Dent Traumatol*. 2016;32(3):240-246. doi:10.1111/edt.12235

