SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR

CİLT I

EDİTÖRLER:
PROF.DR. CEM EVEREKLİOĞLU
DOÇ.DR.METİN ÜNLÜ

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Editörler / Editors • Prof. Dr. Cem Everekliоğlu

Doç. Dr. Metin Ünlü

Kapak & İç Tasarım / Cover & I nterior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © Eylül 2020
ISBN • 978-625-7243-50-6

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The r ight to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar

Cilt 1

Editörler

Prof. Dr. Cem Evereklioğlu[1]
Doç. Dr. Metin Ünlü[2]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, evereklioglu@erciyes.edu.tr
2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, drunlumetin@hotmail.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATOSELÜLER KARSİNOM AYNI BİYOLOJİK DAVRANIŞA MI SAHİP ? PEDİATRİK VE YETİŞKİN HASTALARIN HİSTOLOJİK, MOLEKÜLER ARKA PLAN VE TEDAVİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.

Cihan ZAMUR & Uğur TOPAL..... 1

BÖLÜM 2

DİŞ HEKİMLİĞİNDE DUDAK DAMAK YARIKLI HASTALARA YAKLAŞIM

Merve CANDAN & Murat ÜNAL 13

BÖLÜM 3

ERİŞKİNLERDE ATRİYAL SEPTAL DEFEKT

Ferhat DİNDAŞ 35

BÖLÜM 4

TÜMÖR DIŞI VE TÜMÖRAL İNTRAKRANİYAL KANAMALARDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Nurten ANDAÇ BALTACIOĞLU..... 57

BÖLÜM 5

GEÇMİŞTEN GELECEĞE LİNGUAL ORTODONTİ

İbrahim Emir MERTOĞLU & Elif Dilara ŞEKER 73

BÖLÜM 6

YAŞLI BİREY AİLELERİNDE GÜÇLENDİRME BAKIM MODELİNİN ETKİNLİĞİ: SİSTEMATİK DERLEME

Gamze Ünver 89

BÖLÜM 7

SAĞLIK BİLİMLERİNDE FENOMENOLOJİK ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Merve Akbaş 97

BÖLÜM 8
TIKAYICI TİP BEYİN DAMAR HASTALIĞI (İSKEMİK İNME) RADYOLOJİSİ
Nurten ANDAÇ BALTACIOĞLU 113

BÖLÜM 9
KOYUNLARDA BESLENMENİN SÜT VERİMİ VE SÜT KALİTESİ İLE DÖLVERİMİ ÜZERİNE ETKİSİ
Alparslan Mutluhan TÜREDI & Ismail BAYRAM 131

BÖLÜM 10
ENDODONTİK TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
Hüseyin GÜNDÜZ & Esin ÖZLEK 149

BÖLÜM 11
SAĞLIK HİZMETLERİNDE TÜKETİCİ SATIN ALMA DAVRANIŞLARI VE SATIN ALMA DAVRANIŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
Arzu BULUT & Halil ŞENGÜL 165

BÖLÜM 12
YENİ NESİL BİR CAM İYONOMER SİMAN: CAM KARBOMER
Zeynep Buket KAYNAR 203

BÖLÜM 13
LOMBER DİSK HERNİSİ:TANIMI, TANISI, CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI
Serhat CÖMERT 217

BÖLÜM 14
SAĞLIK BİLİMLERİNDE SÖYLEM ANALİZİ
Perihan DİKİLİ 231

BÖLÜM 15
ENDODONTİDE KULLANILAN İRRİGASYON SOLÜSYONLARININ AKTİVASYON YÖNTEMLERİ
Mehmet ESKİBAĞLAR & Büşra KARAAĞAÇ ESKİBAĞLAR & Özkan ADIGÜZEL 245

BÖLÜM 16
YAYGIN GÖRÜLEN NÖROLOJİK HASTALIKLARDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP KULLANIMI
Tuğba YARDIMCI GÜREL 267

BÖLÜM 17
ALZHEİMER HASTALIĞI: KLİNİK ÖNCESİ ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN TRANSGENİK FARE MODELLERİNE GENEL BAKIŞ
Aslı AYKAÇ 283

BÖLÜM 18
İNFLAMATUAR SİTOKİNLERE ROMATİZMAL HASTALIKLAR AÇISINDAN BAKIŞ
Emel YANTIR 307

BÖLÜM 19
KEMOTERAPÖTİKLER VE TRP KATYON KANALLLARI
Bilal ÇİĞ 333

BÖLÜM 20
MİYELOPEROKSİDAZ (MPO) GEN POLİMORFİZMİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ
Suat ÇAKINA 357

BÖLÜM 21
NİTRİK OKSİT-SOLUBL GUANİLİL SİKLAZ SİNYAL YOLAĞI: ESKİ OYUNDA YENİ OYUNCULAR
A. Sencer YURTSEVER & R. Nalan TİFTİK 371

BÖLÜM 22
PREDİYABETİKLERDE TOTAL OKSİDAN STATUS VE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS DÜZEYLERİ
Arzu ORAN & Ceyda KABAROĞLU & Pınar Erbay DÜNDAR & Zeliha HEKİMSOY & Mehmet GÜLTEKİN & Ece ONUR.....395

BÖLÜM 23
SAĞLIK ALANINDA TELE UYGULAMALAR VE COVID-19 PANDEMİSİ
Merve CANDAN.....411

BÖLÜM 24
DİŞHEKİMLİĞİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN YERİ
Gülşah UYANIK.....427

BÖLÜM 25
ALZEHEİMER HASTALIĞI: TEMEL MEKANİZMALARDAN HAYVAN MODELLERİNE
Kerem TERALI..... &
Rasime KALKAN & Asli AYKAC 443

BÖLÜM 26
VİTAMİNLERİN PERİODONTAL SAĞLIKTAKİ ROLÜ
Zeliha AYTEKİN & Ayşe TORAMAN 475

BÖLÜM 27
EBEVEYNLİK, ANNELİK VE BABALIK ROLÜNE UYUMU KOLAYLAŞTIRMADA EBELİK YAKLAŞIMI
Feride ÇEVİK & Ebru ERTAŞ.....505

BÖLÜM 28
RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN KAVİTE DEZENFEKTANLARI
Dilber BİLGİLİ CAN 521

BÖLÜM 29
ANTİMALARYAL İLAÇLAR
Osman KUKULA.....545

BÖLÜM 30
ANTİVİRAL İLAÇLAR
Osman KUKULA.....553

BÖLÜM 31
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER UYGULAMALARI
Büşra Karaağaç ESKİBAĞLAR & Buket AYNA 561

BÖLÜM 32
PRİMER DİSMENOREDE BİTKİSEL ÜRÜN KULLANIMI
Ebru ERTAŞ & Feride ÇEVİK 587

BÖLÜM 33
KORONAVİRÜSÜN TOPLUM RUH SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ
Nezihe Bulut UĞURLU & Fatma BİRGİLİ.....603

BÖLÜM 34
ACİL HASTA NAKLİNİN TEMEL İLKELERİ VE ACİL TANILAMA
Sultan ÖZKAN & Senem GÜNEŞ.....615

BÖLÜM 35
COVID-19 KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ TECRÜBESİ
Emine Ünal EVREN & Hakan EVREN & Kaya Süer.....643

Bölüm 1

ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATOSELÜLER KARSİNOM AYNI BİYOLOJİK DAVRANIŞA MI SAHİP ? PEDİATRİK VE YETİŞKİN HASTALARIN HİSTOLOJİK, MOLEKÜLER ARKA PLAN VE TEDAVİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.

Cihan ZAMUR[1]
Uğur TOPAL[2]

1 Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,Cocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü ,Moleküler Onkoloji Bilim Dalı

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Primer pediatrik karaciğer maligniteleri, tüm pediatrik tümörlerin% 1 ila% 2'sini oluşturur. Hepatoblastoma en sık görülen primer hepatik malignitedir (%67-80); Hepatosellüler karsinoma ikinci en sık görülen malignitedir %20%-33 vasküler tümörleri ve sarkomlar geri kalan tümörleri oluşturular (1,2). vAmerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik HCC insidansı milyonda 0.8 ila 1.5'tür(3). HCC, erkeklerde kadınlardan 3 katı daha yaygındır ve çocuklarda yetişkinlere göre daha ileri hastalık ile ortaya çıkma eğilimindedir.(4) HCC, yetişkinlerde en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü nedenidir.

Pediatrik HCC, yetişkin HCC 'den çeşitli yönlerden farklılık gösterir(5) Yetişkin HCC genellikle alkol, viral hepatit-B veya C veya alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) iknci on yıllardır devam eden kronik nekroinflamasyonun souncunda gelişir(6).Buna karşın, pediatrik HCC sirotik veya siroz olmayan bir arka planda gelişir.Pediatrik HCC için risk faktörleri toksik bir metabolit (tirosinemi) hepatitis B (HBV), HCV, otoimmün hepatit glikojen depo hastalığı I–IV, Alagille syndrome, tirozinemi Wilson hastalığı, hemochromatosis, alpha-1 antitrypsin eksikliği , transaldolase eksikliği, Gardner sendromu, familial adenomatous polyposis, fanconi anemisi , ataxia telangiectasia, primer sklerozan kolanjit , and familial progressive intrahepatic cholestasis (7,8)

Pediatrik kanserler yetişkin tiplerinden farklı davranma eğilimindedir ve bazı kanser tipleri pediatrik yaş grubuna özgüdür. HCC'nin dahil olduğu pediatrik tümörlerin yetişkin kanserlerden daha az genetik değişime ihtiyacı olduğu görülmektedir. Pediatrik ve erişkin tümörler arasındaki farkın olası bir açıklaması pediatrik karaciğerlerde daha yüksek temel hücresel büyüme oranıdır(9,10).

Bu derlemede, pediatrik HCC anlayışımızı geliştirmek ve tedavi için bilimsel temelli bir mantık geliştirmek için pediatrik ve yetişkin HCC arasındaki farklılıkları ve benzerlikleri araştırmayı amaçladık.

Histoloji

Histolojik olarak, pediatrik HCC'lerin çoğu yetişkin tipine benzer. Yaygın proliferasyon düzenleri katı, trabeküler, asiner veya scirrhous'tur ve zaman zaman berrak hücre veya steatotik değişimdir (11) . Tümör hücre çekirdeği atipik ve bol miktarda mitozla düzensiz olma eğilimindedir(12). SEER veritabanına göre, pediatrik HCC'nin en sık görülen histolojik alt tipi vakaların% 73'ünü oluşturan fibrolamel olmayan HCC'dir,bunu% 25'te fibrolameller HCC ve% 2'sinde berrak hücreli karsinom izlemiştir. Bu histolojik alt tipler, cinsiyet, ırk, etnik köken ve sunumdaki tümör ev-

resi açısından farklı değildir(5). İmmünohistokimyada, epitel hücre adezyon molekülü (EpCAM), sitokeratin (CK) -19 ve Glypican-3'ün, pediatrik HCC'de, yetişkin HCC'nin aksine ifade edildiği daha yaygın olarak bulunmuştur(13).

Sitogenetik arka plan

Yetişkin insan HCC vakalarının çoğu, tümör deoksiribonükleik asit (DNA) ve kromozomal instabilitenin entegrasyonunu düşündüren anöploiddir. Tekrarlayan kazançlar 1q, 8q ve 20q'de rapor edilir. Yetişkin HCC'deki yaygın kayıplar 4q, 8p, 13q, 16q ve 17p'de bulunur. (14-16). Özellikle pediatrik popülasyonda HCC'nin sitogenetik arka planı üzerinde yapılan bir çalışmada . Dokuz çocukluk çağı ve dokuz yetişkin HBV-pozitif olgunun karşılaştırılmıştır , pediatrik HCC'de 13q heterozigozite kaybı (LOH) daha sık bulunmuştur. pediatrik ve yetişkin olgularda 8p ve 17p'deki LOH'de benzer sıklıklarla bulunmuştur . İlginç bir şekilde, 13q, işlevsel olduğunda hücre döngüsü kontrolünde yer alan ve devre dışı bırakıldığında geç progresyon ve daha agresif HCC ile ilişkili olan tümör baskılayıcı genRB1'in yerini gösterir (17,18).

Birlikte ele alındığında, bu kromozomal dengesizlikler, büyüme, gelişme, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez ve hücre döngüsü kontrol yollarındaki anormalliklerin HCC'nin tabanında olduğunu göstermektedir.

Moleküler arka plan

WNT/CTNNB1 (beta-catenin), EPHB2 (ephrin type B receptor 2), ve TGFB1 (transforming growth factor beta 1)/MTOR (mechanistic target of rapamycin) gibi büyüme gelişme ve farklılaşmada rol alan sinyal yolları pediatrik HCC de yetişkin HCC de olduğu gibi aktive olur veya baskılanır. Ayrıca, anjiyogenez ve apoptoz yolakları sıklıkla (10,19).

WNT / CTNNB1 yolu, hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırmada rol oynar. CTNNB1'in mutasyonu TP53 mutasyonuyla birlikte yetişkin HCC'sinde en yaygın bulunan genetik değişikliklerdir(14,19). İlginç bir şekilde, yetişkin HCC'deki CTNNB1mutasyonu, altta yatan karaciğer hastalığının olmaması yüksek differansiye tümörler ve büyük tümör boyutları ile ilişkilidir(20). Bu erişkin tümörlerde altta yatan karaciğer hastalığının olmaması, bazı çocukluk çağı HCC vakalarıyla paralelliklere işaret edebilir.Pediatrik HCC'de, iyi farklılaşmış bir tümörde nükleer CTNNB1 ekspresyonu rapor edildi; CTNNB1, E-cadherin ekspresyonu ile birlikte bulundu ve CTNNB1'deki somatik driver mutasyonları bildirildi(21,22).

EPHB2 yolağı hücresel hareketlilik, bölünme ve farklılaşma ile ilgilidir. EPHB2 ekspresyonu, yetişkinlerde HCC'nin hastalık ilerlemesi ile

ilişkilidir (23). C-MET reseptörünün (hepatik büyüme faktörü reseptörü, HGFR) upregülasyonu, yetişkin HCC'sinde vasküler invazyon ve zayıf prognoz ile ilişkilidir (24). 16 erişkin HCC vakası, 21 kolanjiokarsinom ve 28 hepatoblastom ile 10 çocukluk çağında HCC'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada METgenin sadece pediatrik HCC'de mutasyona uğradığını gösteridi (25). Hem yetişkin hem de pediatrik HCC'de EPHB2 yolağundaki bozulmalar büyük olasılıkla hepatokarsinogenezde daha sonraki bir fenomeni temsil eden, tümör ilerlemesi ile ilişkilidir (10).

TGFB1 / MTOR sinyal yolu, hücresel proliferasyonu,farklılaşma ve büyümeyi düzenler. Tümör baskılayıcı PTEN'in kaybı, yetişkin HCC'de artmış fosforile AKT1 ve MTOR seviyeleri ile ilişkilidir. Bu anormallikler ileri tümör grade i, artmış intrahepatik metastaz, vasküler invazyon, daha yüksek TNM evresi ile ilişkilidir (26). Pediatrik HCC serisinde bu sinyal yolağı ile ilgili literatürde bir rapor bulunamamıştır.

EGFR ekspresyonu, TGFA (transforming growth factor, alpha) Erişkin HCC proliferasyon, evre, intrahepatik yayılma ve tümör farklılaşması ile incelenmiş ve ilişkilendirilmiştir (27). Artmış (vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü, VEGFR) ekspresyonu erkek cinsiyeti, yüksek tümör farklılaşma derecesi, HbsAg pozitifliği ve siroz ile korele olduğu bulunmuştur Artan PDGFRB (trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü B) ekspresyonu, plazma AFP konsantrasyonu, tümör boyut ,siroz ve sağ kalımla ile ilişkilidir (24). Anjiyogenez yolu faktörlerinin ekspresyonundaki artışlar erişkin HCC'de her yerde bulunur ve hastalığın tüm aşamalarındaki parametrelerle koreledir. Pediatrik HCC tedavisinde ampirik olarak anjiyogenez inhibitörleri sorafenib ve aflibercept kullanılmasına rağmen, pediatrik HCC ile ilşkili raporlar bulunamamıştır(10).

Tp53 mutasyonu erişkin HCC oldukça sık görülür Aflatoksin-B1 ile kontamine gıda ve HBV tarafından indüklenen hepatokarsinogenez, TP53e ekson 7'nin kodon 249'unda koden serin yerine ikame edici ile arginin ile bağlantılıdır (10,28). Apoptoz düzenleyicilerinden GATA4, çocukluk HCC'sinde eksprese edilir, ancak yetişkin HCC'sinde yoktu. GATA4'ün indüksiyonu özellikle kalıtsal tirozinemi tip 1. olan hastalarda görülür (29). Genel olarak, apoptoz yolu bileşenlerindeki değişiklikler, farklı tümörlerin bu tümör tiplerinde farklı olmasına rağmen, pediatrik HCC'nin yanı sıra, yetişkin HCC'si ile bağlantılıdır(10).

Hücre proliferasyon markeri PCNA ve hücre döngüsü regülatörleri CDK4 (sikline bağımlı kinaz 4), CCNB1 (siklin d1), CCNA2 (siklin A2) ve CKS2'nin (CDC28 protein kinaz 2) ekspresyonu, yetişkin HCC düşük bir sağkalım alt sınıfında bulundu(30). Çocukluk çağı ve erişkin HBV-pozitif olguları karşılaştıran daha önce tartışılan bir çalışmada, çocukluk çağında HCC'de downstream CTNNB1 hedef CCND1 (siklin D1)

daha düşük olduğu ve CDK4 ve CCNE1 (Siklin E) ‘nin benzer seviyelerde olduğu tespit edildi(17). Bu yolların birkaç bileşeni, ana oyuncu CTNNB1’in downstream hedeflediğinden , bu faktörlerin çoğu hepatik kanserde düzensizdir(10).

Birlikte ele alındığında, pediatrik HCC’deki sınırlı sayıda ve moleküler biyolojik çalışma boyutuna rağmen, bu genel bakışta,gelişim ve farklılaşma sinyal yolları genellikle pediatrik ve erişkin HCC’de sıklıkla benzer şekillerde anormaldir. Bu yollar HCC tabanında gözlenen hasar ve onarım döngüleri doğrultusunda hücre onarımında çok önemlidir. Biyolojik davranıştaki farklılıklar, bu yolaklarda anormal olan moleküler bileşenler ve bunların ve bunlarıne upregulated, downregulated, veya yokluğu ile tanımlanabilinir(10).

Mantıksal olarak Bu yolaklardaki moleküler bileşenler bizim hedeflenmiş tedavideki hedeflerdimizdir.

Tedavi ve sağ kalım

HSK hastalarında tedavi seçimi yapılırken çeşitli faktörler değerlendirilirbunların en önemli olanları, karaciğer fonksiyonlarının durumu ve tümör evresidir. Sirotik olmayan karaciğerdeki gelişen hepatosellüler karsinomlar için rezeksiyon birinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilnir. Buna karşlık çoğu hastada HSK siroz zemininde geliştiğinden, karaciğer fonksiyonunun bozukluk derecesi güvenli cerrahiye engel olabilir. Bu hastalarda ilk basamak tedavi karaciğer nakli olmalıdır. Karaciğer naklinin mümkün olmadığı durumlarda (etanol enjeksiyonu, radyofrekans veya mikrodalga ablasyon) tekniklerin herhangi birisi yoluyla ablasyon için değerlendirilmelidir (31). Pediatrik hcc de ablatif yaklaşımlarını güvenilirliğine ve etkisine dair litarürde geniş çalışmalar yoktur.

Çocuklarda kendine özgü HCC paterninden dolayı , yetişkinlerde yaygın olarak kullanılan TNM sisteminden Pretreatment Extension of Disease (PRETEXT) system dahil olmak üzere pediatrik HCC’yi sınıflandırmak için tarihsel olarak farklı evreleme sistemleri önerilmiştir. 1990 yılında Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği Karaciğer grubu (SIOPEL) sistemi, Couinaud’un karaciğer bölümlerine dayanmakta ve organı 4 sektöre ayırmaktadır; Tümörün dahil olduğu sektör sayısına bağlı olarak, PRETEXT, PRETEXT I ila IV olarak tanımlanır ayrıca ek açıklamalar arasında portal sistem, hepatik venler, ekstrahepatik lezyonlar ve metastaz yer alır(32,33).

Pediatrik HCC’nin yönetimi, klinik sunumu ve histolojik desenleri hem yetişkin HCC’sinden hem de pediatrik HB’den farklı olduğu için zor kalır. Her şeyden önce, pediatrik HCC genellikle normal karaciğerde gö-

rülür ve erişkinlerde HCC'de kullanılan cerrahi rezeksiyon için "klasik" kriterlerin dışında kalır (34). Ayrıca, yetişkin HCC'de tümör nüksü için tanımlanan iyi bilinen risk faktörleri (tümör büyüklüğü, vasküler istila, multipl tümörler ve fibrolamel varyantı) çocuklarda prognoz açısından farklı önem göstermiştir (35). İkincisi, HCC'nin erişkinlerde kemosensitif olmayan bir tümör olarak kabul edilmesine rağmen, genellikle pediatrik HCC'de kemoterapiye daha iyi bir yanıt gözlenir(36)

Yetişkinlerde, HCC genellikle siroz zeminideki karaciğerde geliştiğinden , cerrahi tedavi tümör özelliklerine (büyüklük, lezyon sayısı, vasküler invazyon) ve karaciğer fonksiyonunun bileşik değerlendirmesine, portal hipertansiyona, hepatektominin büyüklüğüne, geleceğe ait beklenen hacime göre tanımlanır. kalan karaciğer, performans durumu ve hasta eşlik eden hastalıklar. Yetişkin HCC'de karaciğer rezeksiyonu karaciğer fonksiyonunun korunması ve yeterli kalan karaciğer hacminin korunması durumunda herhangi bir boyuttaki (özellikle <2 cm) tek HCC için endikedir (37); Milano kriterleri içerisinde rezeksiyon için uygun olmayan HCC için ilk seçenek olarak karaciğer transplantasyonu (LT) önerilir LT sonrası 5 yıllık hastalıksız sağkalım % 80 olarak bildirilmiştir (37). Çocuklarda, birkaç çalışma, HCC'nin tek iyileştirici tedavisinin, tümörün radikal rezeksiyonu, hava durumundaki kısmi karaciğer rezeksiyonu veya LT'den oluştuğunu göstermiştir (33). Erişkinlerde, transplantasyon adaylığını belirlemek için, Milan kriterlerinin yanı sıra diğer genişletilmiş kriterleri (California Üniversitesi, San Francisco gibi) yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Eşlik eden karaciğer hastalığı olmayan pediatrik HCC'de LT için evrensel seçim kriterleri yoktur: Amerikan Transplantasyon Derneği ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Derneği, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN), çocukluk HCC'sinde LT için endikasyonun Her hasta için tek tek ele alınması gerektiğini önermektedir(38).

Yetişkinlerde olduğu gibi, cerrahi rezeksiyon HCC tedavisinin temel taşını temsil eder, bu nedenle pediatrik HCC yönetimi daha karmaşık bir çok disiplinli strateji gerektirir (33). HCC'li çocuklar için toplam 5 yıllık sağkalım oranı, farklı denemelerde yaklaşık% 20–30 oranında bildirilmektedir, ancak HCC tedavisine göre, sağkalım oranı, önceden cerrahi rezeksiyon yapılan çocuklar için% 50-60'tır LT ile tedavi edilenler için70-80'e kadar%), cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda% 20–30 (çoğunlukla tanıda daha ileri hastalıklarla),% 0–12 herhangi bir tedavi almamış çocuklar için (35. Güncel SEER verileri pediatik HCC de primer tedaviyi cerrahi (48.6%), radyoterapi tek başına (3.2%) ve cerrahi ve radyoterapi birlikteliği (0.8%), hastaların %47,4 herhangi bir tedavi almadığı (2). Tam tümör rezeksiyonu tedavi ve uzun süreli sağkalım için tek şans olarak kalsa da, tanı anında pediatrik HCC'nin yaklaşık% 80'i büyük ve çoklu lezyonlar ve / veya metastaz varlığı nedeniyle anre-

zaktbldır (33). Bu problemle yüzleşmek için, son yıllarda, cerrahi tedavi için kriterleri genişleterek ve / veya sistemik kemoterapi ve lokal-bölgesel tedavi gibi çok modlu tedavileri bir araya getirerek, üniversal cerrahi tedaviye yönelik kriterleri genişleterek ve / veya sistemik kemoterapi gibi çok modlu tedavileri birleştirerek büyük ilgi çekmiştir. pediatrik HCC'nin tedavisi için henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

Sorafenib'in pediatrik popülasyonda sağkalım yararına sahip olup olmadığı, uygulaması bugüne kadar sınırlı olduğundan, belirsizliğini korumaktadır (33). İleri HCC'li erişkinlerde, sorafenib kullanımı tümörün ilerlemesini azaltarak antitümoral aktivite göstermiştir (39). Son zamanlarda, sorafenib ile tedavi edilen ilk pediatrik seri bildirildi: ilerlemiş HCC'li 6/12 (% 50) çocuk sorafenib / PLADO ve ardından karaciğer rezeksiyonu (n = 4) veya LT (n = 2) aldı ve nükssüz 20 ay elde edildi Bu ilk ümit verici deneyimlere dayanarak, farmakokinetiği değerlendirmek ve çocuklarda uygun sorafenib dozu belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır(40).

Sorafenib'in relaps veya refrakter pediatrik HCC'deki etkinliğini değerlendiren prospektif bir faz III çalışması şu anda Children's Oncology Group(COG) tarafından yürütülmektedir. Ancak, sorafenib'e karşı kazanılmış direnç önemli bir konudur. EGFR ve KDR'ye ek olarak ERBB2'yi de hedef alan ikinci nesil TKI EKB-569 (pelitinib), in vitro çok ilaca dirençli hücrelerde umut vaat ediyor(41). Yetişkin hastalarda az yan etkisi olan bu fitokimyasal, yetişkin HCC'de antitümör etkileri göstermiştir. NFKB1, CTNNB1 ve CCND1 moleküler hedefi (42). Bu hedeflerin hepsinin yukarıda açıklandığı gibi pediatrik HCC'de önemli rolleri vardır.

Sonuç olarak inflamatuar veya metabolik hastalıktan ödün verilen sağlıklı karaciğer veya karaciğer kaynaklı kökenlere dayalı HCC tiplerinde farklılıklar olduğu görülmektedir. Çeşitli HCC tiplerinin moleküler arka planı daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekiyor.Moleküler arka planlar daha iyi ortaya konulması hedefe yönelik tedavilerin önünü açmakla beraber tümör biyolojisini daha iyi anlamamızı sağlyacaktır

KAYNAKLAR

1] Khanna R, Alam S, Mukund A, Ahuja A, Rastogi A. Hepatocellular carcinoma in an adolescent with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 57(3): 16-18.

[2] Colombo, M. Natural history of hepatocellular carcinoma. Ann Ital Chir. 2008;79(2): 91-97.

[3] Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular carcinoma in the pediatric population: a population based clinical outcomes study involving 257 patients form the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) database (1973–2011). HPB Surg 2015:670728

[4] Jemal A, Center M, DeSantis C, Ward E. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(8):1893–1907

[5] Allan BJ, Wang B, Davis JS, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. J Pediatr Surg 2014; 49(1): 166-171

[6] Choo SP, Tan WL, Goh BK, Tai WM, Zhu AX Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations. Cancer 2016; 122(22): 3430-3446

[7] Khanna R, Verma SK Pediatric hepatocellular carcinoma World J Gastroenterol. 2018;24(35): 3980-3999.

[8] Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children.Semin Ped Surg. 2016;25(5):265–275

[9] Eichenmüller M, Trippel F, Kreuder M, et al. The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. J Hepatol 2014;61(6):1312-1320.

[10] Weeda VB, Aronson DC, Verheij J, Lamers WH Is hepatocellular carcinoma the same disease in children and adults? Comparison of histology, molecular background, and treatment in pediatric and adult patients. Pediatr blood cancer 2019; 66(2): e27475.

[11] Seda Neto J, Leite KM, Porta A et al. HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type 1. Pediatr Blood Cancer2014; 61(9) 1584-1589

[12] Finegold MJ, Egler RA, Goss JA et al. Liver tumors: pediatric population. Liver Transpl 2008;14(11): 1545-1556.

[13] Zen Y, Vara R, Portmann B, Hadzic N. Childhood hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases with special reference to EpCAM. Histopathology 2014; 64(5) 671-682

[14] Homayounfar K, Gunawan B, Cameron S et al. Pattern of chromosomal aberrations in primary liver cancers identified by comparative genomic hybridization. Hum Pathol. 2009;40(6):834–842.

[15] Katoh H, Shibata T, Kokubu A et al. Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome. J Hepatol. 2005;45(5):863–874.

[16] Terracciano L, Tornillo L. Cytogenetic alterations in liver cell tumors as detected by comparative genomic hybridization. Pathologica. 2003;95(2):71–78

[17] Kim H, Lee MJ, Kim MR, et al. Expression of cyclin D1, cyclin E, cdk4 and loss of heterozygosity of 8p, 13q, 17p in hepatocellular carcinoma:-comparison study of childhood and adult hepatocellular carcinoma.Liver. 2000;20(2):173–178.

[18] Zhang X, Xu HJ, Murakami Y et al. Deletions of chromosome 13q, mutations in retinoblastoma 1, and retinoblastoma state in human hepatocellular carcinoma .Cancer Res. 1994;54(15):4177–4182

[19] Jain S, Singhal S, Lee P, Xu R. Molecular genetics of hepatocellular neoplasia. AmJ Transl Res. 2010;2(1)):105–118.

[20] Cieply B, Zeng G, Proverbs-Singh T, Geller D, Monga S. Unique phenotype of hepatocellular cancers with exon-3 mutations in beta-catenin gene. Hepatology. 2009;49(3):821–831.

[21] Yamaoka H, Ohtsu K, Sueda T, Yokoyama T, Hiyama E. Diagnostic andprognostic impact of beta-catenin alterations in pediatric liver tumors. Oncol Rep. 2006;15(3):551–556.

[22] Vilarinho S, Erson-Omay EZ, Harmanci AS, et al .Paediatric hepatocellular carcinoma due to somatic CTNNB1 and NFE2L2 mutationsin the setting of inherited bi-allelic ABCB11 mutations. JHepatol.2014;61(5):1178–1183

[23] Newell P, Toffanin S, Villanueva A . Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycinin vivo. JHepatol. 2009;51(4):725–733.

[24] Chu JS, Ge FJ, Zhang B et al Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR-beta, and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma.J Exp Clin Cancer Res. 2013;32(1):16.

[25] Park WS, Dong SM, Kim SY et al. Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. Cancer Res. 1999;59(2):307–310

[26] Chen JS, Wang Q, Fu XH, et al Involvement of PI3K/PTEN/AKT/ mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: association with MMP-9.Hepatol Res. 2009;39(2):2177–2186

[27] Ito Y, Takeda T, Sakon M et al. Expression and clinical significance of ErbB receptor family in hepatocellular carcinoma.Br J Cancer. 2001;84(10):1377–1383

[28] Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma:bench to bedside .Dig Dis. 2011;29(3):273–277.

[29] Soini T, Haveri H, Elo JM, et al . Transcription factor GATA-4 is abundantly expressed in childhood but not in adult liver tumors.J Pediatr Gastroenterol. 2012;54(1):101–108

[30] Lee J, Thorgeirsson S. Genome-scale profiling of gene expression in hepatocellular carcinoma: classification, survival prediction, and identification of therapeutic targets. Gastroenterology. 2004;127(5):51–55.

[31] de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J.Management of HCC. J Hepatol 2012;56: 75-87.

[32] Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. Curr Opin Pediatr 2014;26(1):29-36.

[33] Angelico R, Grimaldi C, Saffioti MC, Castellano A, Spada M. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018;3:59.

[34] de Ville de Goyet J, Meyers RL, Tiao GM, Morland B. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2(6):456-462.

[35] Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, Esquivel CO, Bonham CA Effect of liver transplant on long-term disease-free survival in children with hepatoblastoma and hepatocellular cancer. JAMA Surg 2015;150(12):1150-1158.

[36] Pircher A, Medinger M, Drevs J. Liver cancer: Targeted cfuture options. World J Hepatol 2011;3(2):38-44

[37] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236

[38] Squires RH, Ng V, Romero R et al; American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):112-131

[39] Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J et al. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22(4):391-8.

[40] Schmid I, Häberle B, Albert MH et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. Pediatr Blood Cancer 2012;58(4):539-44

[41] Kim H, Lim H. Novel EGFR-TK inhibitor EKB-569 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by AKT and MAPK pathways .J korean Med Sci. 2011;26(12):1563–1568.

[42] Bortel N, Armeanu-Ebinger S, Schmid E et al. Effects of curcumin in pediatric epithelial liver tumors: inhibition of tumor growth and alpha fetoproteinin vitro and in vivo involving the NF kappa B- and the betacatenin pathways. Oncotarget. 2015;6(38):40680–40691.

Bölüm 2

DİŞ HEKİMLİĞİNDE DUDAK DAMAK YARIKLI HASTALARA YAKLAŞIM

Merve CANDAN[1]
Murat ÜNAL[2]

1 Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas
2 Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas

Dudak damak yarığı (DDY), insanda görülen en yaygın malformasyondur ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilir ("Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies", 2004). Bu durum, doğan her 700 bebeğin yaklaşık birini etkileyen yaygın doğum kusurudur (Bessell ve diğerleri, 2011). Erkeklerde, kadınlardan daha fazla görülür (Pegelow, Alqadi ve Karsten, 2012). Yarık, dudak, alveoler sırt ve damağı etkileyebilir ayrıca estetik, fonksiyonel ve psikososyal problemlere neden olabilir. İntrauterin yaşamın embriyonik döneminde ortaya çıkar, genetik ve çevresel faktörlerin ilişkilendirilmesiyle, multifaktöriyel etiyoloji sunar. DDY'nin tedavisi doğumdan hemen sonra başlamalıdır. Bu tedavi disiplinlerarası bir ekibin katılımını gerektirir ve yetişkinliğe kadar devam etmelidir.

DDY Embriyolojisi - Etiyolojisi

DDY Embriyolojisi

DDY'nin oluşum mekanizmasını kavrayabilmek için çenelerin embriyolojik gelişim süreçlerinin bilinmesi gereklidir. Doğumda var olan bu deformitelerin embriyolojik esaslarının anlaşılması, tedavi planını olumlu etkileyecektir. Araştırmalar, DDY'nin intrauterin dönemin (İUD) ilk 8 haftası içerisinde oluştuğunu ortaya koymaktadır (Schliephake, Donnerstag, Berten ve Lönquist, 2006).

İUD'nin ilk 3 ayı embriyonal dönem olarak adlandırılmaktadır. Hücrelerin farklılaşması ve organ taslaklarının oluşumu bu dönemde gerçekleşir. Dudak ve damak gelişimi için embriyonal dönemin 4. haftasından 10. haftasına kadar olan dönemde hücre migrasyonu, büyüme, hücre diferansiasyonu ve apoptosis süreçlerini kapsayan kompleks bir koordinasyon gereklidir. Bu süreçte oluşacak aksaklıklar DDY'nin oluşmasında rol oynar. Damak gelişimi İUD'nin 6. - 12. haftaları arasında meydana gelir. Gelişimi sırasında 6. haftanın sonu ile 9. haftanın başlangıcı önem taşımaktadır. Bebeğin yüz gelişimi ise İUD'nin 4. ve 12. haftaları arasında oluşmaktadır. Başlangıçta birkaç tomurcukla başlayan yüz gelişim aşamaları, orta hatta doğru bu tomurcukların büyümesi ve birbirleriyle kaynaşmaları ile tamamlanır. Segmentlerin birleşmesini sağlayan genlerin bozulması, yüzü oluşturan segmentlerin birleşmesine engel olarak DDY'nin de aralarında bulunduğu farklı yüz yarıklarının oluşmasına sebep olur. Glikozaminoglikan hyaluronan yokluğu, kaynaşma hatlarında epitel artıklarının mevcudiyeti, kaynaşma hatlarında kist oluşması yarık oluşum sebeplerine örnektir (Ülgen M., 2001).

DDY Etiyolojisi

DDY'nin etiyolojik sebepleri tam olarak bilinmemekte ve multifaktöriyel bir anomali olarak tanımlanmaktadır. Asya ve Amerikan Hint nüfusunda 1000'de 0,79 - 4,04 oranında en yüksek insidansa sahiptir (Deshpande ve Goudy, 2019). Genetik ve çevresel faktörlerin bu deformitenin oluşumunda birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (Murray, 2002). Gebeliğin özellikle ilk 3 ayında, annenin kimyasallara maruziyetinin ve/veya ilaç kullanımının (benzodiyazepinler, diazepam, fenobarbital, difenilhidantoin, kortizon, salisilat vb.), sigara ve/veya alkol kullanmasının, gebelik sırasında geçirdiği enfeksiyon hastalıklarının (rubella enfeksiyonu vb.), diyabetik olmasının, folik asit yetersizliği, radyasyon ve stres maruziyeti ve A vitamininin aşırı ya da yetersiz alımının DDY'nin oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (O'Neill, 2008). Ayrıca deformitenin, ebeveynlerin herhangi birinde mevcudiyeti, akraba evliliği, ileri yaş gebeliği, ebeveynler arasındaki yaş farkının fazla olması da DDY oluşumuna sebep olabilmektedir (Murray, 2002).

Son dönemde DDY'nin etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, bebeğin bu deformiteye sahip olma riski ile gebeliğin ilk 3 ayında sigara kullanımı arasında küçük ama anlamlı bir ilişkinin var olduğu bulunmuştur (Murray, 2002; O'Neill, 2008). Çalışmalarda, sigara içen annelerin, sigara içmeyen annelere kıyasla daha düşük folat değerlerine sahip oldukları, dolayısıyla DDY'ye sahip bebek dünyaya getirme risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Annenin gebelik sürecinde alkol kullanımının da DDY oluşum riskini arttırdığı bulunmuştur (Murray, 2002; O'Neill, 2008)

Gebelik sırasında annenin diyeti çok önemlidir ve folik asit takviyesi bu deformitenin insidansının azaltılmasında önemli bir rol üstlenmektedir (Çıldır, Çalışkan ve Sandallı, 2010). Antikonvülsan tedavisi gören gebelere folik asit desteği yapılan bir çalışmada, folik asit desteği yapılan gebelerden hiçbirinin bebeğinde DDY ve/veya gelişimsel defekt gözlenmemiştir (O'Neill, 2008). Günümüzde folik asidin etki mekanizması tam olarak bilinmese de, DDY ve nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla gebelik düşünen kadınlara, gebelik öncesinden gebeligin 12. haftasına kadar günlük 0.4 mg folik asit almaları tavsiye edilmektedir (O'Neill, 2008). 2018 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçları da bu durumu desteklemekte ve erken gebelikte maternal folik asit takviyesinin, bebeklerde nonsendromik DDY riskini azalttığını göstermektedir. Bu veriler ışığında, gebe kalmayı planlayan kadınlara DDY'ye karşı koruma sağlamak amacıyla multivitaminler tüketmeleri önerilmektedir (Jahanbin, Shadkam, Miri, Shirazi ve Abtahi, 2018).

DDY oluşumunda, kalıtımın da rol oynadığı düşünülmektedir. Ebeveynlerin birinde DDY varsa, bebeklerinde DDY olma ihtimali %5 bu-

lunmuştur. Ebeveynlerde DDY yok fakat bir çocuklarında mevcutsa, doğacak diğer çocukların bu deformiteye sahip olma ihtimali yine %5 bulunmuştur (Çıldır ve diğerleri, 2010). Sonuç olarak, ailede etkilenen bireylerin sayısının artması, deformitenin tekrarlama riskini de artırmaktadır. DDY'li bireylerin kardeşlerinde DDY görülme olasılığının normal popülasyona oranla 30 kat fazla olduğu, tek yumurta ikizlerinde bu oran %25-45 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %3-6 olduğu bildirilmektedir (Çıldır ve diğerleri, 2010).

İnsan ve deney hayvan modellerinde palatal füzyon sürecinde 300'den fazla gen yer almıştır. Tek gen mutasyonları yarıklara yol açabilir. DDY, Sticker sendromuyla ilişkili altı genden (COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 veya COL9A3) veya Treacher Collins sendromuna ilişkin üç genden (TCOF1, POLR1C, veya POLR1D) birindeki mutasyonla ilişkili olabilir (Deshpande ve Goudy, 2019). Bununla birlikte, yarığın etiyolojisi ve DDY ile ilişkili çoklu moleküler yolaklarla ilgili hala yeterince veri yoktur (Deshpande ve Goudy, 2019).

DDY Sınıflaması

Orofasiyal yarıklar, erken embriyonik yüz gelişimi sırasında yer alan normal mekanizmada bir bozukluğu yansıtan karmaşık bir fenotipi tanımlayan, yüz ve ağız boşluğunu etkileyen heterojen bir bozukluk grubunu temsil eder. Morfolojik özellikler, bu fenotipik çeşitliliğin ve kusurdaki yapıların daha iyi tanımlanmasını sağlar (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012). Morfoloji ile ilgili olarak, yarık, değişken şiddette çeşitli anatomik farklılığa ve tedavi protokollerine sebep olur. Epidemiyolojik çalışmalar, palatal tutulumu olan veya olmayan DDY'lerin erkekler arasında daha yaygın olduğunu, izole yarık damakların ise kadınlarda daha yaygın olduğunu göstermektedir. En sık gözlenen yarık tipi tek taraflı DDY'dir ve sol taraf en çok etkilenen kısımdır (Trindade ve Silva Filho, 2007). Daha önce de belirtildiği gibi, DDY'de morfolojik varyasyonlar son derece fazladır. Bu nedenle, standardizasyon tanımlamak ve tedavi protokolünün tanımlanmasına izin vermek, tedaviye dahil olan profesyoneller arasında dil birliği sağlanması amacıyla bu durumun sınıflanması gerekir. 1972'de, Spina ve ark.(Spina, Psillakis, Lapa ve Ferreira, 1972) tarafından insisiv forameni anatomik referans noktası olarak kabul eden sınıflama baz alınarak ve median yarıkların dahil edilmesi için bir modifikasyon öneren Silva Filho tarafından modifiye edilmiş sınıflama, aşağıdaki gibidir (Trindade ve Silva Filho, 2007):

Grup I – Dudak yarığı: Bu grup alveoler sırtını içeren veya içermeyen dudağı etkileyen yarıklar olup, yarıklar tek taraflı, iki taraflı veya median yerleşimli olabilir. Kusurlar dudak vermilyonunda hafif bir çentikten,

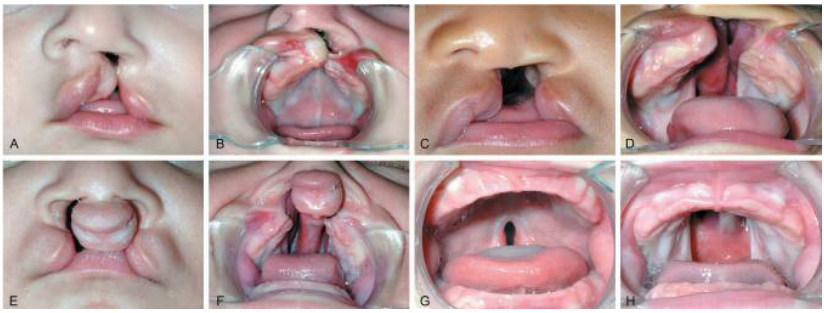
sikatrisyel bir yarığa kadar uzanabilir. Bu nedenle, alveoler sırtının bütünüyle dahil olması veya olmaması, onu tam veya izole olarak tanımlar. Tam dudak yarığı olarak sınıflandırılan olgularda yarık, insisiv foramene ulaşarak dudağı ve alveol sırtını etkiler. İzole dudak yarığı olarak sınıflandırılan durumlarda yarık, alveoler sırtını tutmadan sadece dudağı etkiler.

Grup II - Komple dudak damak yarığı: Bu yarık türü tamamen dudak, alveoler sırt ve damaktan meydana gelir, yani yarık insisiv forameni geçer ve tek taraflı, bilateral veya median yerleşimli olabilir.

Grup III – Damak yarığı: Sadece damak yarığıdır. Bu yarık tipi, yarığın büyüklüğüne göre, tamamen veya kısmen dahil olmak üzere damaktaki farklı uzantılardaki yarıkları içerir.

Grup IV - Nadir görülen yüz yarıkları: Bu grup, genellikle primer ve sekonder damak alanlarından uzakta bulunan, insisiv forameni kapsamayan ve nadir görülen yüz yarıklarını içerir. Ayrıca atipik yarıklar olarak da tanımlanırlar, çünkü oro-oküler yarık, tek taraflı ve / veya bilateral makrostomi, alt dudak yarığı, mandibular yarık, palpebral yarık gibi dudak ve / veya damak dışındaki diğer yüz yapılarını içerirler.

Yukarıda anlatılan grup I-II-III'ü temsil eden fotoğraflar Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: *A&B- Dudak, alveoler sırt ve premaksillayı etkileyen tam tek taraflı dudak yarığı; C&D- Komple tek taraflı DDY (dudak, alveolar sırt ve primer-sekonder damak etkilenmiş); E&F- Komple bilateral DDY (dudak, alveoler sırt ve primer-sekonder damak etkilenmiş); G- İzole damak yarığı (sadece yumuşak damak ve uvula etkilenmiş) ve H- Komple damak yarığı (tamamen, primer-sekonder damak birlikte etkilenmiş)(Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012)*

DDY Sınıflamasına Göre Morfolojik Değişiklikler

DDY'den kaynaklanan problemler karmaşıktır, çünkü bu durum morfolojik değişikliklerle birlikte estetik, fonksiyonel ve psikososyal bozuklukları da beraberinde getirir.

GRUP I: Sadece dudağı tutan grup I'de estetik en büyük bozulmadır. Alveolar sırt tamamen veya kısmen dahil olduğunda, estetik bozulmaya

ek olarak, alveolar sırttaki kemik dokusunun sürekliliği defektin varlığı ile bozulduğu için, dental sorunlar da mevcuttur. Bu durum odontogenezi etkiler, çünkü diş tomurcukları alveoler sırtının bu bölgesinde bulunduklarından dental malformasyonlara karşı duyarlı hale gelirler. İki taraflı vakalarda prognoz daha önemlidir, çünkü premaksilla ayrılır, böylelikle estetik tutulum ve büyüme kötüleşir. Özellikle grup I'de, damak etkilenmediğinden konuşma bozulmaz.

GRUP II: Grup II'deki komple tek taraflı DDY'de maksilla, perilabiyal bölgedeki kas dokusunun daha fazla katılmasıyla, nazal tabanı bile bozan iki farklı parçaya bölünür. Bu parçalanma tipik nasal asimetriye neden olur; yarık tarafındaki alar kıkırdağının düzleşmesi-alçalması görülür ve burun septumu karşı tarafa doğru sapar (Riley ve diğerleri, 2007). Deforminetinin tüm bu özellikleri emzirmeyi etkiler. Bu çocuklar dental ve maksiller büyüme problemlerine yatkındır (özellikle sagittal yön büyümesi). Ayrıca, bu çocuklarda damak etkilendiği için konuşma da bozulmuştur.

Komple bilateral DDY'de, morfolojik tutulum daha da fazladır, çünkü maksilla üç bölüme ayrılmıştır. İki lateral segment ve premaksilla adı verilen, anatomik olarak sadece burun septumunun ön kısmında bulunan değişken büyüklükte anterior segment vardır. Bu durum çift taraflı yarıkların ana özelliğidir ve orta yüzdeki konveksitenin artmasına neden olur. Prolabium, yetersiz innervasyon ile genellikle çok az kas dokusu olan veya hiç olmayan premaksillaya da bağlanır. Columella'nın şiddetli bir şekilde küçülmesi ve burun apeksinin düşmesi ile karakterizedir. Komple bilateral DDY varlığında karakteristik olan premaksiller prognatizm görülür, tedavi edilmediğinde büyümesi devam eder; ancak, çocukluk çağında yapılan primer cerrahi (şiloplasti) ile rehabilitasyon süreci boyunca gelişimi geriler. Erken yaşta daha az oranda mevcut olan malformasyonun primer cerrahisi, orta yüzdeki konveksitenin kademeli olarak azalmasını sağlar (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012).

Bu gruptaki yarık en invaziv tiptir ve emzirmede zorluk, maksiller büyümede değişiklikler, dental anomaliler ve konuşma bozukluğu ile birlikte hem estetik hem de fonksiyonel olarak tüm duyularda en büyük bozulmaya sebep olur. Bilateral DDY, klasik DDY tipleri arasında en şiddetli olanıdır ve sonuç olarak rehabilitasyon sırasında daha fazla cerrahi girişim ve ayakta tedavi gerektirir.

GRUP III: Grup III'teki morfolojik değişiklikler sadece damağı içerir. Komple veya izole yarıklar, erken yaşlarda, emzirme sırasında süt emmesi için gerekli olan yeterli negatif intraoral basıncı oluşturma zorluğu nedeniyle, bebekte daha büyük fonksiyonel etkilere neden olmaktadır. Daha sonraki yaşlarda, özellikle karakteristik nazal konuşmaya neden

olan velofarengeal mekanizma ile ilgili olarak önemli konuşma bozukluğu oluşur (Ysunza, Carmen Pamplona ve Santiago Morales, 2011). Ayrıca, birçok vakada işitme zorlukları, tekrarlayan otit ve yaşam süresi boyunca ağız ve burun boşlukları arasındaki iletişimden dolayı daha yüksek düzeyde işitme kaybı riski bulunur. Estetik etkilenmez çünkü yüz yapıları ve özellikleri normaldir.

GRUP IV: Nadir görülen yüz yarıkları, diğer yapıların yanı sıra ağız boşluğunu, burnu ve orbitayı zayıflatan birkaç farklı yapıda görüldüklerinden, farklı morfolojik özellikler gösterir. Sonuç olarak, deformiteyle ilişkili yapıların sayısı arttıkça, anatomik bozukluk, estetik ve fonksiyonel sorunlar da artacaktır.

DDY'li Çocuklarda Klinik Bulgular

DDY'ye sahip çocuklardaki klinik bulgular, ekstraoral ve intraoral olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Ekstraoral muayenede; maksillanın uzunluğu, genişliği, yüksekliği ve gelişimi yetersizdir (Schliephake ve diğerleri, 2006). Maksillanın gelişimi yetersiz olduğu için psödoprognati inferior gözlenir. Hastalar ağızdan nefes alırlar. Ayrıca oral ve nazal kaviteler arası ilişki çocuğun konuşmasını etkiler. Ağız içi basıncın yetersiz olması sebebiyle, sessiz harflerin telaffuzu bozulur. Oral ve nazal kavitelerin hijyeni kötüdür. Yüzde asimetri mevcuttur (Grossmann ve diğerleri, 2005). İntraoral muayenede; alveol kretin yarığa dahil olduğu çocuklarda şekil bozukluğuna sahip dişler mevcuttur. Maksiller santral - lateral dişler çoğunlukla ya oluşmaz ya da deforme yapıdadırlar. Kama şekilli lateral dişler, aşırı konveks kesici dişler ve mine deformitelerine sahip kesici dişler gözlenebilir. Premolar dişlerin eksikliği de görülebilir (Çıldır ve diğerleri, 2010). Alveolar kret yarığın olduğu tarafa yer değiştirmiş olup, yarık taraftaki dişler sıklıkla gömülü kalmıştır. Yarığın olduğu alanlarda süpernümere dişler gözlenebilir. Yarığa komşu daimi dişlerin köklerinin kemik desteği zayıftır. Erken kemik kayıpları ve periodontal problemler sebebiyle yarık bölgesiyle ilişkili dişler kaybedilebilir. Bu hastalarda oklüzyon kötü olduğu için oral hijyen yeterli düzeyde sağlanamaz ve diş çürükleri görülebilir (Çıldır ve diğerleri, 2010). Dişler, agenezi, çürük, konum ve mobilitelerine göre değerlendirilmelidir. Oklüzal rehabilitasyonun tam sağlanması için maksiller arkın formu, çeneler arası ilişki, kabul edilebilir dikey boyut ilişkisi, dil ile oklüzal düzlem arasındaki ilişki dikkate alınmalıdır. Bu hastalarda yarıktan etkilenmeyen damağın ve alveolar yarığın şekli veya cerrahi operasyon sonrası onarılmış damağın bütünlüğü, maksiller segmentin stabilitesi ve mandibula ile ilişkisini değerlendirmek önem taşır (Çıldır ve diğerleri, 2010).

DDY'li Çocukların Diş-Kemik Morfolojilerindeki Farklılıklar

Dental Farklılıklar

DDY'li çocukların, yarık alandaki süt dişlerinde, özellikle maksiller lateral kesici dişi etkileyecek şekilde değişiklikler görülebilir. Yenidoğanın ağız boşluğunda, tek taraflı ve bilateral yarık dudak ve damak bölgesinde süpernümere dişler, gingival veya palatal kistler, natal ve neonatal dişler de görülebilir (Medeiros, Gomide, Costa, Carrara ve das Neves, 2000). Bu dişler yüzeysel implantasyon ve aşırı mobilite gösterir. Bu hastalarda ağız ve burun boşlukları arasındaki ilişki nedeniyle aspirasyon riski yüksek olduğu için bu dişlerin ekstraksiyonları endikedir (Cabete, Gomide ve Costa, 2000).

Süt dişlerde, alveoler sırt bütünlüğünün korunduğu izole yarık damak hariç, dişlerde yarık boyutuna orantılı değişiklikler olabilir. Şekil, yapı, sayı ve konumdaki diş anomalileri esas olarak yarığa yakın dişlerde bulunur (Freitas, Garib, Oliveira, ve diğerleri, 2012). Normal bir popülasyonda, maksilladaki fazla dişlergenellikle santral kesici bölgesinde (mesiodens) bulunur. DDY'li popülasyonda ise en sık görülen süpernumere diş fazladan bir lateral kesicidir (Pegelow ve diğerleri, 2012). Ayrıca, yarık bölgesinde çoğu gelişimsel diş problemleri, hem süt hem de kalıcı dişlerde, üst lateral kesici ile ilişkilidir (Pegelow ve diğerleri, 2012). Tek taraflı yarıkları olan hastaların daimi dişlerinde, yarık bölgesinde süpernumere dişlerin sıklığı % 20'dir ve lateral kesici dişin eksikliğinin % 43,6 olduğu bildirilmiştir (Pegelow ve diğerleri, 2012). Ayrıca, eksik dişlerin nonsendromik DDY hastalarında daha yaygın olduğu gösterilmiştir (Eerens ve diğerleri, 2001).

Yarık bölgedeki süpernümere dişler, süt dişlenme döneminde karışık dişlenme döneminden daha sık bulunmaktadır. Fakat süpernümere dişler, süt dişlenmede nispeten sık bulunmasına rağmen hipodonti kalıcı dişlenmede daha sık görülür (Pegelow ve diğerleri, 2012). Hovorakova ve ark. (Hovorakova, Lesot, Peterkova ve Peterka, 2006), süpernümere dişlerin oluşumunun medial nazal ve maksiller segmentlerin füzyon yapmamasının bir sonucu olduğunu ileri sürmektedir. DDY'de lateral kesici dişler anormal şekil gösterebilir ve en sık görülen şekil anomalisi konik yapıdaki peg-shape lateraldir (Rawashdeh ve Abu Sirdaneh, 2009).

Mine opasitesi ve / veya mine hipoplazisi, amelogenezis sırasındaki gelişimsel veya patolojik bozukluklardan veya minenin olgunlaşması sırasında meydana gelen mekanik bir travmadan kaynaklanabilir. Kalıcı dişlerde hasarlı mine oluşumu en sık yarık tarafındaki santral kesici dişlerde görülür (Maciel, Costa ve Gomide, 2005). DDY'de süt dişlerinin gelişmesi, yarık tarafındaki dişlerin sürmesini geciktirir. Tam bir DDY'de diş sürmesi iki yıla kadar gecikebilir.

Karışık dişlenmede, farklı yarık tiplerine spesifik özellikler görülür. Literatür, tam DDY'li çocuklarda kalıcı dişlerin oluşumunda yaklaşık 6 aylık bir gecikme olduğunu bildirmektedir (Kobayashi, Gomide ve Carrara, 2010). Damakları etkileyen yarıklarda, daha kısa maksiller anteroposterior uzunluk gözlenir ve maksillanın kraniyal kaide ile ilişkisi sebebiyle daimi maksiller birinci molarlarda ektopik erüpsiyon prevalansı da yüksektir (Kobayashi ve diğerleri, 2010).

Kemiksel Farklılıklar

Sagital maksiller yetersizlik

Tam tek taraflı DDY'li çocuklar, temel olarak primer plastik cerrahinin neden olduğu, maksiller anteroposterior büyümenin belirgin ve progresif bir kısıtlama gösterir. Yeniden yapılandırılmış dudaktaki gerilim ve aynı zamanda şiloplastinin neden olduğu skar, maksiller anterior büyümeyi sınırlar. Erken palatoplasti de sagital maksiller büyümesi üzerinde, şiloplastiden daha az oranda olsa da, kısıtlayıcı bir etki gösteriyor gibi görünmektedir (Liao ve Mars, 2006). Doğumdaki yarık ne kadar genişse, karma dişlenmede maksilladaki sagittal yön yetersizliği o derece fazladır (Chiu, Liao ve Chen, 2011). Büyümeyi kısıtlayan bu etki sonucunda, maksiller yetersizlik iskeletsel sınıf III maloklüzyona neden olmaktadır. Sonuç olarak, anterior crossbite opere edilen tam yarıklı çocuklarda sık görülen bir oklüzal özelliktir (Freitas, Garib, Oliveira, ve diğerleri, 2012).

İzole dudak yarıklı (sadece dudak ve alveolar sırt etkilenmiş) ve izole damak yarıklı (sadece damak etkilenmiş) çocuklarda, plastik cerrahi sonrası anteroposterior maksiller büyümede yetersizlik görülmez (Omar Gabriel da Silva Filho, Rosa ve Lauris, 2007).

İki taraflı DDY'li çocuklarda, çocukluk döneminde yapılan yüz analizi dışbükey bir profil gösterir, ancak ergenler ve yetişkinlerde ağırlıklı olarak görülen içbükey profil sagittal maksiller yetmezliği ifade eder (O. G. da Silva Filho, Normando ve Capelozza Filho, 1993).

Maksiller dental arkın transvers eksikliği

Midpalatal suturun yokluğu, tam DDY'li çocuklarda, maksiller dental arkının transvers boyutlarının yarık olmayan bireylere kıyasla daha küçük olmasına yol açmaktadır. Erken palatoplasti de bu etkiyi artırarak daha fazla transvers maksiller yetersizliğe neden olur (O. G. da Silva Filho, de Castro Machado, de Andrade, de Souza Freitas ve Bishara, 1998). Bu nedenle posterior crossbite, tam yarık olan çocuklarda sıklıkla gözlenir ve ortodontik tedavi sırasında maksiller genişletme prosedürlerini gerektirir. Özellikle kalıcı dişlenmede, yarıkları olan çocuklarda genel olarak man-

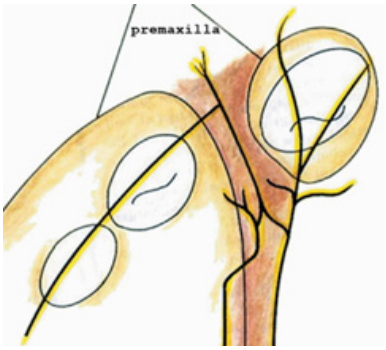
dibular premolar ve molarların linguale aşırı eğimlenmesiyle mandibular ark, maksiller atreziye doğal bir kompenzasyon gösterir.

Ayrıca bebeklik döneminde yapılan operasyonlar, erken çocuklukta morfolojik olarak dudağı ve damak yumuşak doku bozukluklarını yeniden yapılandırsa da, ağız mukozası altında alveoler ve palatal kemik defektleri devam etmektedir. Alveoler kemik defekti, bu bölgedeki dişlerin ortodontik ve fizyolojik hareketini sınırlar (Freitas, Garib, Oliveira, ve diğerleri, 2012).

DDY'li Çocukların Dental Uygulamalarındaki Farklılıklar

DDY'li Çocuklara Dental Anestezi Uygulamasındaki Farklılıklar

DDY'nin meydana getirdiği anatomik değişiklikler dental tedaviyi etkileyen farklılıklara neden olabilir (Freitas, Garib, Oliveira, ve diğerleri, 2012). Çift taraflı DDY'de premaksilla ve dişlerin innervasyonu, vomerin her bir tarafı boyunca aşağı doğru bir seyir izleyen bilateral nazopalatin sinir demetlerinden elde edilir. Premaksillaya ulaştığında, nasopalatin dalları birleşerek palatal bölgede premaksillanın medyan suturuna yakın seyreder ve bu noktada premaksillaya nüfuz eden ve terminal dallarını bukkal mukozaya ve labial frenuluma gönderen median siniri oluşturur. Median sinirin ana dalı ayrıca süt ve daimi kesici dişlerin pulpasını ve insisiv papillayı innerve eder (Şekil 2) (Trindade-Suedam ve diğerleri, 2012).



Şekil 2: *Tek taraflı DDY'de sinir ve damarların seyri (Trindade-Suedam ve diğerleri, 2012)*

DDY'de dental anestezi, yarık alan hariç, ağız boşluğundaki çoğu bölge için farklı değildir. Yarık bölgesinde maksilla kişiye özgün innervasyon ile, kemik defekti tarafından farklı bölümlere ayrılır. Cerrahi onarımdan sonra klinik görünüm normalleşmiş olsa da, alveoler defekt korunur. Cerrahi dudak onarımı genellikle bölgede, sekonder skar fibrozisine neden olur, bu durum mukozayı daha dirençli hale getirir ve sonuç olarak

enjeksiyon daha ağrılı olur (da Silva Dalben, Costa, Gomide ve das Neves, 2000). Bu hastalarda palatal bölgenin anestezisi her zaman gereklidir (da Silva Dalben ve diğerleri, 2000).

Yarık bölgede doğru bir anestezi tekniğini yerine getirmek için aşağıdaki 4 tavsiyeye uyulmalıdır (Trindade-Suedam ve diğerleri, 2012):

1) Topikal anesteziklerin kullanımı: Hekimin infiltrasyon yapılacak bölgeye daima topikal anestezi uygulaması önemlidir. Bu faydalı olacaktır, çünkü erken çocukluk döneminde gerçekleştirilen dudağın cerrahi rekonstrüksiyonu sonucu oluşan skar dokusu, anestezi prosedürü sırasında dudağın aşırı gerilmesi ile ağrı yaratan durumlara sebep olabilir.

2) Yarık bölgesinden uzakta ilk enjeksiyon: İlk enjeksiyonun kanin veya premolar bölgede yapılması tavsiye edilir. Çünkü yarık bölgesi ve burun çevresindeki alana yapılan enjeksiyonlar her zaman ağrılıdır. İlgili alan kısmen uyuşturulduğunda, tedavi edilecek veya çekilecek dişin yakınında, ikinci bir enjeksiyon yapılabilir.

3) Anestezik maddenin dokuya yavaş verilmesi: Anestezik maddenin enjeksiyonu, ilacın yarık bölgede mevcut olan fibrotik skar dokusuna dağılmasından kaynaklanan ağrı hissinden kaçınmak için mümkün olduğunca yavaş olmalıdır.

4) Yarık marjinlerine lokal anestezi infiltrasyonu: Yarık bölgesinde marjinal dişeti içerisine uygulanan lokal infiltratif teknikler, anestezi için tamamlayıcı görevi görür ve artmış lokal vazokonstriksiyonu teşvik eder. Böylelikle ağrısız ve kanamasız bir tedavi ortamı sağlanabilir.

Bilateral DDY'li çocuklarda premaksiller anesteziye özellikle dikkat gösterilmelidir. Daha önce tarif edildiği gibi, bu bölgenin innervasyonu premaksiller kemiğe nüfuz eden median sinirden kaynaklanır. Bu sinir kesici dişleri innerve eder ve bukkal mukozaya dallar gönderir. Bu nedenle, premaksillanın palatal tarafından yapılan anestezinin, vestibül taraftan da infiltrasyonla desteklenerek bölgenin tam anestezisinin sağlanması son derece önemlidir (Trindade-Suedam ve diğerleri, 2012).

Son olarak, DDY'li hastaların dental arklarının rekonstrüktif cerrahi sonrası normal görünmesine rağmen, sinirlerin rotasının yarık varlığı ile embriyolojik olarak belirlendiği ve plastik cerrahi ile düzeltilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, çocuk diş hekiminin ve ağız diş çene cerrahının her iki yarık tipindeki (tek taraflı ve iki taraflı) sinirlerin anatomik seyrinin farkında olması ve klinik prosedürde güvenliği sağlamak için etkili anesteziyi destekleyen teknikleri kullanması çok önemlidir. Bu durum hasta için uygun olmayan anestezi prosedürlerinden kaynaklanabilecek travmayı en aza indirerek, hastaya tedavi sırasında uyum ve rahatlık sağlar.

DDY'li Çocuklara Dental Tedavi Uygulamasındaki Farklılıklar

DDY'li çocuklar için diş tedavisi, diş çürüğü ve periodontal hastalığın önlenmesi ile ilgili geleneksel diş tedavisinden farklı değildir. Özellikle onarılmamış DDY'li çocuklarda, dental tedavi sırasında rubberdam izolasyonu önerilmektedir. Rubberdam, defekti aeratörün su akışından, çürük veya restoratif materyal kalıntılarından izole eder. Böylelikle bu kişilerde ağız boşluğu ile ilişkide olan hava yoluna su vb. geçişi önlenmiş olur. Aspirasyon riskini engellemek için diş klempleri dikkatlice yerleştirilmelidir.

Çürük lezyonların varlığı, zamanında tespit edilirse restoratif tedavi ile tedavi edilebilse de, çürük lezyonun büyüklüğünün restorasyona izin vermemesi durumunda dişin çekimi de gerekebilmektedir. Atravmatik restoratif tedavi, başlangıç çürük lezyonlarında tercih edilebilir. Yarığın rekonstrüksiyonu için cerrahiye yönlendirilen çocukların operasyonun başarısını tehlikeye atabilecek enfeksiyon kaynakları ortadan kaldırılarak, mükemmel ağız sağlığı sağlanmalıdır (Dalben, Gomide, Costa ve Neves, 2001). Bu bölgede zaten kusurlu olan kemik dokusunu korumak için, yarık hattına komşu süpernümere ve / veya malpoze süt dişleri mümkün olduğu kadar uzun süre muhafaza edilmelidir (Freitas, Garib, Oliveira, ve diğerleri, 2012). Çocuk diş hekimi ayrıca maloklüzyonları erken teşhis etmeli ve uygun zamanlamada hastayı ortodontiye konsülte etmelidir.

DDY'li Çocuklarda Ağız Bakımı

DDY'li çocukların rehabilitasyonunda tatmin edici bir sonuç elde etmek için, enfeksiyon odakları içermeyen bir ortam gerekir. Onarım ameliyatlarının gerçekleştirilmesi için temel bir gereksinim olan oral hijyen, operasyonun başarısıyla doğrudan ilgilidir. Oral hijyen uygulamaları süt dişlerin sürmesinden önce başlatılmalıdır. Bu aşamadaki yumuşak dokuların temizliği, sağlıklı bir ağız ortamı oluşturmak ve ağız hijyeni alışkanlıklarının erken kazanılmasına katkı sağlamak için, en az günde bir kez, bakıcının işaret parmağına sarılmış, kaynatılmış suyla nemlendirilmiş gazlı bez ile yapılmalıdır. Süt dişlerin sürmesinden sonra, az miktarda diş macunu ile diş fırçalama, diş çürüğü ve diş eti iltihabı gibi ağız hastalıklarının önlenmesi için yeterlidir. Aşırı diş macunu yutulmasından dolayı oluşabilecek florozis riskini önlemek için, flor içeren diş macunları dikkatlice kullanılmalıdır. Diş fırçalama, fırça erişiminin zor olduğu yarık alanında yer alan ektopik pozisyondaki dişlere özen gösterilerek yapılmalıdır.

Diyet, diş çürüğü için bir risk faktörü olabilir ve ebeveynler bu konuda da uygun danışmanlık almalıdır. Diğer risk faktörleri, süpernümere, malpoze dişler veya şekil - yapı değişikliklerine sahip dişler, dudak ona-

rım cerrahisi sonrası dudak fibrozu varlığı vb. durumlardır (Cheng, Moor ve Ho, 2007). DDY'li çocuklarda diş çürüğünün ve gingival enflamasyonun, yarık olmayanlara göre daha yüksek oranla görülmesi sebebiyle, çocuk diş hekimi DDY'li çocuklarının ağız sağlığını sağlamaları gerektiği konusunda ebeveynleri eğitmeli, motive etmeli ve bilgilendirmelidir (Veiga ve diğerleri, 2017). DDY'li çocukların annelerinin ve babalarının psikososyal uyumlarında farklılık görülebilmektedir. Anneler genel olarak babalardan daha fazla psikososyal sorun yaşayabilmektedir. Ayrıca, düşük maddi gelire sahip ailelerin ebeveynleri daha büyük risk altında olabilir. Ebeveynlerin psikososyal durumu, etkilenen aileler üzerindeki yükü azaltmak ve refahlarını artırmak için bütüncül aile temelli tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmalıdır (Nidey, Moreno Uribe, Marazita ve Wehby, 2016).

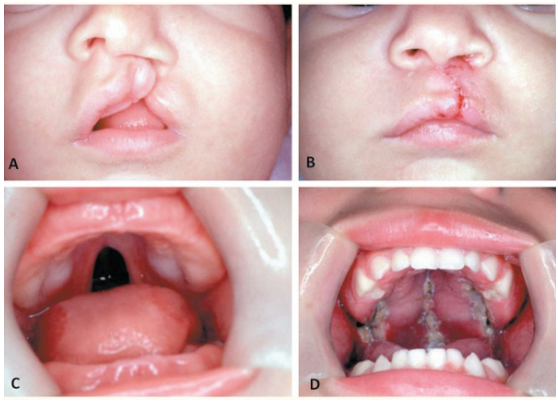
Davranış yönlendirme teknikleri, hastanın normal psikolojik gelişimi göz önünde bulundurularak, rutinde çocuk davranış kontrolü için kullanılan tekniklerdir (Ramos, Carrara ve Gomide, 2005). Hastanın psikolojik durumu göz önünde bulundurularak, uygun davranış yönlendirme tekniği seçimi, tedaviyi kolaylaştıracaktır. Klinik muayene ve yeterli restoratif veya önleyici tedavi planı ile birlikte ebeveyn danışmanlığı, DDY'li çocukların gelecekteki rehabilitasyonu için temeldir. Çocuk diş hekimi, emzirme için anneyi motive etmeli, yüksek düzeyde ağız hijyenin sağlanmasını amaçlamalı ve bebeklikten ergenliğe kadar hastayı takip etmelidir.

DDY'li Çocuklarda Tedavi Protokolleri

Plastik cerrah, çocuk diş hekimi, ağız diş ve çene cerrahı ve konuşma terapistinden oluşan bir ekip, hastadaki yarık tipini teşhis etmek için ilk değerlendirmeyi yapmalıdır. Bu konsültasyonla, ebeveynler izlenecek tedavi yaklaşımı hakkında bilgilendirilirler. Farklı branşların konsültasyonuyla, ebeveynler yarıktan kaynaklanan çeşitli bozuklukları ve bunların her birini nasıl yönetmeleri gerektiği konusunda yönlendirilmiş olur (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012). Yarık türlerine göre takip edilecek olan tedavi modeli, hastalar ve ailelerinin beklentilerinin yanı sıra her bir vakanın bireysel özelliklerine ve gereksinimlerine göre belirlenir.

Tedavi yaklaşımının ilk cerrahi adımı, yarık onarımı için yapılan ameliyatları içerir ve ebeveynlerin bu aşamada büyük beklentileri vardır. Çocuğun genel sağlık durumu cerrahiyi gerçekleştirmek için önceden değerlendirilir. Bu iki ameliyat (şiloplasti-palatoplasti) arasındaki dönemde, hastanın pediatri ve çocuk diş hekimliği alanlarında ayakta takip konsültasyonları gereklidir. Genel olarak, klasik yarık tipleri için, dudak ve damak onarımı zamanlaması aşağıdaki gibidir (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012):

- Dudağın cerrahi onarımı olan şiloplasti 3 aylıkken ideal olarak gerçekleştirilir.
- Damağın cerrahi onarımı olan palatoplasti 12 aylıkken yapılır.



Şekil 3: A&B– *Şiloplasti ameliyat öncesi ve sonrası (dudağın cerrahi onarımı);* **C&D-** *Palatoplasti ameliyatı öncesi ve sonrası (damağın cerrahi onarımı) (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012)*

Dudak yarıkları doğumdan itibaren herhangi bir dönemde ***"On üstü Kuralı"*** göz önünde bulundurularak kapatılabilir. On üstü kuralına göre;

1.Çocuğun yaşı 10 haftadan fazla,

2.Çocuğun ağırlığı 10 pound (4540 gr)'un üstünde,

3.Çocuğun hemoglobini 10 gr/dL' nin üstünde olmalıdır.

Bu değerler mevcut olduğunda sadece ameliyat için çok uygun koşullar sağlanmış olmaz, aynı zamanda dudak ve burun dokuları da ameliyat için büyümüş olur. Dolayısıyla şiloplastinin yapılması için bebeğin ortalama 3 aylık olması en uygun zaman olarak kabul edilmiştir. Bu operasyon DDY'li çocuğun tam rehabilitasyonu için yapılacak olan birçok cerrahi girişimin ilkini temsil eder. Bilateral taraflı yarık hastaları için, cerrahi öncesi klinik hedeflere ulaşmak adına 1-2 ay daha fazladan beklenebilir. Bu cerrahi prosedür, cilt, kas, dudak ve oral mukozanın yanı sıra nazal columellayı yeniden yapılandırır. Bu prosedür ile yarık hattından ayrılan yüz yapılarının sürekliliği hemen sağlanırken, orofasiyal fonksiyonlar ve özellikle yüz estetiği üzerinde kısa süreli olumlu bir etki yaratsa da, bu prosedür sonuç olarak maksiller iskelet büyümesini ve gelişimini sınırlayan fibröz bir doku oluşturur. Bu durum zamanla çocuk hastada kayda değer oranda iskeletsel sınıf III maloklüzyona yol açar (Freitas ve diğerleri, 2013).

Palatoplasti yaklaşık olarak 12 aylıkken yapılır. Burun şekli ve işlevi, dudak ve damağı içeren yarıklarda etkilenir. Tek taraflı yarıklarda, yarıkla ayrılmış orbicularis oris kasının iki ayrı parçası, nazal yapıları ters yönlere çekme eğilimindedir. Sonuç olarak, burun yarık olmayan tarafa sapmış ve burun deliği yarık tarafa doğru yassılaşmış şekilde bulunur (Freitas ve diğerleri, 2013). Yarıkları olan kişilerde yaygın olarak bu burun deformasyonlarının cerrahi olarak düzeltilmesi, sapmış nazal septumun, nazal yapıların ve ayrıca burun ucunun, tabanının ve alar bölgesinin düzeltilmesini içerir. Rinoseptoplasti ve columellanın uzatılması genellikle 6 yaş civarında yapılır. Rinoseptoplastinin burun estetiği üzerindeki olumlu etkileri konusunda bir fikir birliği olsa da, bu ameliyatın burun fonksiyonu üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (Trindade, Bertier ve Sampaio-Teixeira, 2009).

Damağı etkileyen yarıklarda, palatoplasti operasyonundan önce & sonra yaklaşık 12 ay (3. yıla kadar), odyometrik değerlendirmeler açısından konuşma terapisti tarafından değerlendirilmesi gerekliliği konusunda hasta yakınları bilgilendirilmelidir (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012).

Özellikle 6 yaş civarında, herhangi bir yarığa sahip hastalar, primer ameliyatların cerrahi sonucu ile ilgili olarak yeniden değerlendirilmeli, ikincil ameliyatların gerçekleştirilme ihtiyacı analiz edilmelidir. Dudak yarıkları olan hastalarda, dudağın estetik olarak düzeltilmesi için, ikinci bir şiloplasti gerekebilir. Ayrıca yarık damaklı olgularda konuşmanın geliştirilmesi amacı ile farengoplasti ihtiyacı doğabilir. Hatta zaman zaman palatoplasti sonrası ortaya çıkabilen fistüllerin düzeltilmesi gerekebilir ki, bunlar da hastanın konuşmasını bozabilir (Freitas, Neves, ve diğerleri, 2012).

DDY'nin rehabilitasyonu sürecinde maksillofasiyal cerrahi, ekstraksiyonlar, ortodontik traksiyon, cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme gibi küçük prosedürlerin yanı sıra, asıl amacı kemik sağlamak olan alveoler kemik grefti cerrahisini içerir. Alveolar kemik grefti operasyonu ideal olarak 9-12 yaşları arasında gerçekleştirilir. Alveolar kemik greftinin amacı (Freitas, Garib, Trindade-Suedam, ve diğerleri, 2012);

- Alveoler kemik yarığını doldurmak,
- Alar tabanı desteklemek,
- Oronazal fistülleri ortadan kaldırmak,
- Maksillanın stabilitesini arttırmak,
- Dişlerin yarık alana sürmesini sağlamak,
- Yarığa komşu dişleri desteklemek,
- Nazal simetrinin sağlanması,

- Ortodontik hareketin yarık bölgeye yapılabilmesi,
- Osseointegrasyonlu implantların yerleştirilmesine olanak sağlamaktır.

Buna karşılık, ortognatik cerrahinin amacı, ortopedik veya kompansatuar ortodontik tedavi ile büyüme döneminde tedavi edilemeyen orta veya şiddetli sagital maksillomandibular uyumsuzlukları düzeltmektir (Freitas, Garib, Trindade-Suedam, ve diğerleri, 2012).

Diş Hekimlerinin DDY'li Hastaların Tedavisindeki Yeri

Plastik cerrahi ve konuşma terapisti gibi çocuk diş hekimi de, DDY tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca ortodonti ve ağız diş ve çene cerrahisi, özellikle hastalar tarafından endişeyle beklenen tedavinin bir parçasını temsil ederler. Çünkü sırasıyla dental maloklüzyon ve iskeletsel yüz anomalileri dahil olmak üzere, yüz estetiğini tehlikeye atan kusurları düzeltirler (Freitas ve diğerleri, 2013). Genel olarak, diş hekimlerinin rolü çocuğun diş bakımı ile başlar. Önleyici ortodontik tedavi, erken karışık dişlenme döneminde dişler arası ilişkiyi güçlendirmek ve anteroposterior yönde maksiller ilişkiyi düzeltmek amacıyla sırasıyla hızlı üst çene genişletme ve maksilla protrüzyonunu kapsar. Maksiller atrezinin tedavisi için, temel olarak yarık bölgede kemik dokusunun ve alveoler sırtın sürekliliğini sağlanması, maksillanın stabilizasyonu ve burun tabanına kemik desteği sağlanarak burun simetrisinin oluşturulması, alveoler kemik grefti ameliyatından önce ideal olarak düzeltilmelidir (Freitas ve diğerleri, 2013).

Çocuk diş hekimi önleyici tedavileri uygularken, ortodontist hastanın kraniyofasiyal gelişimi ve prognoz analizini yapar ve her vaka için izlenecek tedavi planını belirler. Genel olarak, rehabilitasyon süreci, multidisipliner bir ekibin konsültasyonuyla kararlaştırılan tedavi planını içerir. Bu ilişkide farklı alanlar arasındaki işbirliği esastır (Trindade ve Silva Filho, 2007).

Sonuç olarak, DDY'li olgulara doğumdan 18 yaşına kadar multidisipliner bir tedavi yaklaşımı ile birçok tedavi ve cerrahi uygulanmaktadır. Tedavi ve cerrahilerin uygun zamanda yapılması, prognoz açısından önem taşımaktadır. Aşağıda bu deformitenin uzun tedavi sürecindeki genel tedavi aşamaları ve zamanlamaları sıralanmıştır;

- Bebek doğduktan sonra ilk 72 saat içerisinde, en geç doğumdan 1 hafta sonra olmak üzere beslenme plağı yapılması için üst çeneden ölçü alınması,

• Postnatal hayatın 6. haftasında, özellikle unilateral DDY'li hastalarda yarık hattının 11-12 mm'den 5-6 mm'ye gerilemesinden sonra nazoalveoler şekillendirme plağının uygulanması,

• Bebek 3-5 aylık olup, ameliyat için ideal kiloya geldiğinde, plastik cerrahi tarafından şiloplasti yapılarak, burun kanatlarının dikilmesi, burun deliklerinin şekillendirilmesi ve dudaktaki yarık(lar)ın dikilerek estetik görünümün kazandırılması,

• Bebek ortalama 12 aylık olduğunda palatoplasti,

• Çocukta 'rhinolalia' olarak tanımlanan burundan konuşma problemi mevcutsa, konuşma terapistine yönlendirilmesi,

• Çocuk 6 yaşına geldiğinde sekonder cerrahi işlemlerin gerekliliğinin değerlendirilmesi,

• Çocuk 9-12 yaşına geldiğinde alveolar kemik grefti augmentasyonu,

• Maksiller keser dişlerde crossbite mevcutsa, maloklüzyonu düzeltmeye yönelik kısa süreli ortodontik tedavi uygulanması

• Tüm daimi dişlerin sürmesi tamamlandıktan sonra uzun süreli aktif ortodontik tedaviye başlanması,

• Hayat boyu sabit pekiştirme aygıtlarının uygulanmasıyla retansiyonun sağlanması,

• Diş eksikliği ve estetik gereksinim varsa ortodontik tedavinin uygulanamadığı durumlarda, hastanın protetik restorasyonlar için protez uzmanına yönlendirilmesi diş hekiminin görevleri arasındadır.

KAYNAKÇA

Bessell, A., Hooper, L., Shaw, W. C., Reilly, S., Reid, J. ve Glenny, A.-M. (2011). Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003315. doi:10.1002/14651858.CD003315.pub3

Cabete, H. F., Gomide, M. R. ve Costa, B. (2000). Evaluation of primary dentition in cleft lip and palate children with and without natal/neonatal teeth. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *37*(4), 406-409. doi:10.1597/1545-1569_2000_037_0406_eopdic_2.3.co_2

Cheng, L. L., Moor, S. L. ve Ho, C. T. C. (2007). Predisposing factors to dental caries in children with cleft lip and palate: A review and strategies for early prevention. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *44*(1), 67-72. doi:10.1597/05-112

Chiu, Y.-T., Liao, Y.-F. ve Chen, P. K.-T. (2011). Initial cleft severity and maxillary growth in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *140*(2), 189-195. doi:10.1016/j.ajodo.2010.04.033

Çıldır, Ş. K., Çalışkan, S. ve Sandallı, N. (2010). Dudak-Damak Yarıklarında Etiyoloji, Embriyoloji, Klinik Bulgular ve Tedavi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *11*(3), 103-108.

da Silva Dalben, G., Costa, B., Gomide, M. R. ve das Neves, L. T. (2000). Dental anesthetic procedures for cleft lip and palate patients. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *24*(3), 153-158.

da Silva Filho, O. G., de Castro Machado, F. M., de Andrade, A. C., de Souza Freitas, J. A. ve Bishara, S. E. (1998). Upper dental arch morphology of adult unoperated complete bilateral cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *114*(2), 154-161. doi:10.1053/od.1998.v114.a86380

da Silva Filho, O. G., Normando, A. D. ve Capelozza Filho, L. (1993). Mandibular growth in patients with cleft lip and/or cleft palate—The influence of cleft type. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *104*(3), 269-275.

da Silva Filho, Omar Gabriel, Rosa, L. A. de A. ve Lauris, R. de C. M. C. (2007). Influence of isolated cleft palate and palatoplasty on the face. *Journal of applied oral science: Revista FOB*, *15*(3), 199-208.

Dalben, G. S., Gomide, M. R., Costa, B. ve Neves, L. T. (2001). Description of a clinical technique for tooth extraction in the cleft lip and palate area. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *11*(2), 143-146.

Deshpande, A. S. ve Goudy, S. L. (2019). Cellular and molecular mechanisms of cleft palate development. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *4*(1), 160-164. doi:10.1002/lio2.214

Eerens, K., Vlietinck, R., Heidbüchel, K., Van Olmen, A., Derom, C., Willems, G. ve Carels, C. (2001). Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *38*(4), 374-378. doi:10.1597/1545-1569_2001_038_0374_hatfig_2.0.co_2

Freitas, J. A. de S., Garib, D. G., Oliveira, T. M., Lauris, R. de C. M. C., de ALMEIDA, A. L. P. F., Neves, L. T., … Pinto, J. H. N. (2012). Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: Experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies - USP (HRAC-USP) - Part 2: Pediatric Dentistry and Orthodontics. *Journal of Applied Oral Science*, *20*(2), 268-281. doi:10.1590/S1678-77572012000200024

Freitas, J. A. de S., Garib, D. G., Trindade-Suedam, I. K., Carvalho, R. M., OLIVEIRA, T. M., Lauris, R. de C. M. C., … Pinto, J. H. N. (2012). Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: Experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies - USP (HRAC-USP) - Part 3: Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Applied Oral Science*, *20*(6), 673-679. doi:10.1590/S1678-77572012000600014

Freitas, J. A. de S., Neves, L. T. das, de Almeida, A. L. P. F., Garib, D. G., TRINDADE-SUEDAM, I. K., Yaedu, R. Y. F., … Pinto, J. H. N. (2012). Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: Experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. *Journal of Applied Oral Science*, *20*(1), 9-15. doi:10.1590/S1678-77572012000100003

Freitas, J. A. de S., Trindade-Suedam, I. K., Garib, D. G., Neves, L. T. das, de Almeida, A. L. P. F., Yaedu, R. Y. F., … Pinto, J. H. N. (2013). Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: Experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 5: Institutional outcomes assessment and the role of the Laboratory of Physiology. *Journal of Applied Oral Science*, *21*(4), 383-390. doi:10.1590/1679-775720130290

Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies: Report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. (2004).*The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *41*(3), 238-243. doi:10.1597/03-214.1

Grossmann, N., Brin, I., Aizenbud, D., Sichel, J.-Y., Gross-Isseroff, R. ve Steiner, J. (2005). Nasal airflow and olfactory function after the repair of cleft

palate (with and without cleft lip). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *100*(5), 539-544. doi:10.1016/j.tripleo.2005.02.074

Hovorakova, M., Lesot, H., Peterkova, R. ve Peterka, M. (2006). Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *Journal of Dental Research*, *85*(2), 167-171. doi:10.1177/154405910608500210

Jahanbin, A., Shadkam, E., Miri, H. H., Shirazi, A. S. ve Abtahi, M. (2018). Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Oral Clefts in Offspring. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *29*(6), e534-e541. doi:10.1097/SCS.0000000000004488

Kobayashi, T. Y., Gomide, M. R. ve Carrara, C. F. de C. (2010). Timing and sequence of primary tooth eruption in children with cleft lip and palate. *Journal of applied oral science: Revista FOB*, *18*(3), 220-224.

Liao, Y.-F. ve Mars, M. (2006). Hard palate repair timing and facial growth in cleft lip and palate: A systematic review. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *43*(5), 563-570. doi:10.1597/05-058

Maciel, S. P., Costa, B. ve Gomide, M. R. (2005). Difference in the prevalence of enamel alterations affecting central incisors of children with complete unilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *42*(4), 392-395. doi:10.1597/02-152.1

Medeiros, A. S., Gomide, M. R., Costa, B., Carrara, C. F. ve das Neves, L. T. (2000). Prevalence of intranasal ectopic teeth in children with complete unilateral and bilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, *37*(3), 271-273. doi:10.1597/1545-1569_2000_037_0271_poieti_2.3.co_2

Murray, J. C. (2002). Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical Genetics*, *61*(4), 248-256.

Nidey, N., Moreno Uribe, L. M., Marazita, M. M. ve Wehby, G. L. (2016). Psychosocial well-being of parents of children with oral clefts. *Child: Care, Health and Development*, *42*(1), 42-50. doi:10.1111/cch.12276

O'Neill, J. (2008). Do folic acid supplements reduce facial clefts? *Evidence-Based Dentistry*, *9*(3), 82-83. doi:10.1038/sj.ebd.6400600

Pegelow, M., Alqadi, N. ve Karsten, A. L.-A. (2012). The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *European Journal of Orthodontics*, *34*(5), 561-570. doi:10.1093/ejo/cjr074

Ramos, M. M., Carrara, C. F. de C. ve Gomide, M. R. (2005). Parental acceptance of behavior management techniques for children with clefts. *Journal of Dentistry for Children (Chicago, Ill.)*, *72*(2), 74-77.

Rawashdeh, M. A. ve Abu Sirdaneh, E. O. (2009). Crown morphologic abnormalities in the permanent dentition of patients with cleft lip and palate. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *20*(2), 465-470. doi:10.1097/SCS.0b013e31819b97bf

Riley, B. M., Mansilla, M. A., Ma, J., Daack-Hirsch, S., Maher, B. S., Raffensperger, L. M., … Murray, J. C. (2007). Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(11), 4512-4517. doi:10.1073/pnas.0607956104

Schliephake, H., Donnerstag, F., Berten, J. L. ve Lönquist, N. (2006). Palate morphology after unilateral and bilateral cleft lip and palate closure. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *35*(1), 25-30. doi:10.1016/j.ijom.2005.06.007

Spina, V., Psillakis, J. M., Lapa, F. S. ve Ferreira, M. C. (1972). [Classification of cleft lip and cleft palate. Suggested changes]. *Revista Do Hospital Das Clinicas*, *27*(1), 5-6.

Trindade, I. E. K., Bertier, C. E. ve Sampaio-Teixeira, A. C. M. (2009). Objective assessment of internal nasal dimensions and speech resonance in individuals with repaired unilateral cleft lip and palate after rhinoseptoplasty. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *20*(2), 308-314. doi:10.1097/SCS.0b013e3181992287

Trindade, I. E. K. ve Silva Filho, O. G. da. (2007). Fissuras labiopalatinas: Uma abordagem interdisciplinar. https://bdpi.usp.br/item/001593244 adresinden erişildi.

Trindade-Suedam, I. K., Gaia, B. F., Cheng, C. K., Trindade, P. A. K., Bastos, J. C. da C. ve Mattos, B. S. C. (2012). Cleft lip and palate: Recommendations for dental anesthetic procedure based on anatomic evidences. *Journal of Applied Oral Science*, *20*(1), 122-127. doi:10.1590/S1678-77572012000100021

Ülgen M. (2001). *ORTODONTİ - Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı.* (1.baskı.). Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları. http://www.dentistry.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/28/2017/03/ulgen2.pdf adresinden erişildi.

Veiga, K. A., Porto, A. N., Matos, F. Z., de Brito, P. C. B., Borges, Á. H., Volpato, L. E. R. ve Aranha, A. M. F. (2017). Caries Experience and Periodontal Status in Children and Adolescents with Cleft Lip and Palate. *Pediatric Dentistry*, *39*(2), 139-144.

Ysunza, A., Carmen Pamplona, M. ve Santiago Morales, M. A. (2011). Velopharyngeal valving during speech, in patients with velocardiofacial syndrome and patients with non-syndromic palatal clefts after surgical and speech pathology management. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *75*(10), 1255-1259. doi:10.1016/j.ijporl.2011.07.001

Bölüm 3

ERİŞKİNLERDE ATRİYAL SEPTAL DEFEKT

Ferhat DİNDAŞ[1]

1 Uzman Dr. Ferhat DİNDAŞ, Uşak Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş

Kardiyak malformasyonlar arasında sık görülen bir patoloji olan atriyal septal defekt (ASD) pulmoner dolaşım ile sistemik dolaşım arasındaki geçişten sorumludur. Bu geçisin sorumlusu olan atriyal septum eksikliği sol atriyum ile sağ atriyum arasındaki akım paterninde bozulma ve pulmoner akımın artışı ile sonlanır. Doğumsal kardiyak malformasyonların başında gelen bu hastalık 1000 canlı doğumda 1.6 oranında görülür ve % 97' si erişkin yaşa kadar hayatta kalır (1).

Çocukluk ve adolesan yaşlarda ek hastalık olmadığı sürece bulgu vermeyip genelde semptomatik olması için erişkin yaşları bekler ve dişi cinsiyette iki kat daha sık görülür (2). Semptomatik olması için pulmoner kan akımının artışı bu süreçte başrolü oynamaktadır. Konjenital kalp hastalığı olarak sınıflandırılsa bile pulmoner vasküler yataktaki yeniden şekillenmeler ASD prognozu hakkında önemli yere sahiptir. Yapısında barındırdığı karmaşık fizyoloji ASD vakaları arasında da farklılıklar yaratır ve ASD' ye yaklaşım hakkında değerli bilgiler verir (3).

Başka ifadelerle Atriyal septal defekt (ASD) intrauterine dönemde primum ve sekundum septumun yapışmasıyla oluşan interatriyal septumdaki aşamalardaki yetersizliktir. Bu aşamalardaki yetersizliğin bölgesi ve derecesi patent foramen ovale (PFO) ve ASD çeşitlerini belirler. ASD tipleri Primum, Sekundum, sinus venosus ve koroner sinüs tipleri olmak üzere dört çeşit ASD vardır. PFO da atriyal septumun defekti olduğu için ASD alt sınıfı arasında açıklanabilir.

1. İNTERATRİYAL SEPTUM DEFEKT TİPLERİ

1. a-) Patent foramen Ovale

Normal toplumda yaklaşık %15-20 oranında bulunur. Çünkü fizyolojik olarak doğum sonrası kapanan PFO anatomik olarak kapanması yıllar alabilir bu yüzden otopsi serilerinde ve kontrast ekokardiyografi incelemelerinde her dört kişiden birinde saptanmıştır (4). PFO genişliği 1mm-19 mm arasında değişebilir (4). PFO normal fetal dolaşımın olması gereken bir parçasıdır. İnferiyor vena kavadan gelen kanın sol atriyuma akciğerleri atlayarak geçmesi için foramen ovale yapısına gerek vardır. Tanısında transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözafagial ekokardiyografi (TEE) kullanılır. Çünkü geniş PFO ile ASD ayrımı zordur. Klinik uygulamalarda TTE ile görülemeyen PFO özellikle flail atriyal septum olması halinde yüksek kuşku uyandırır. Ekokardiyografide renkli doopler tanıda çok yardımcıdır **(Resim 1)**. Renkli doopler ile kaçak akım görünmeyen vakalarda ajite salin verilir. Septum kusuru olan vakalarda ajite salin venöz sisteme geçer ve baloncukların valsavra manevrası ile sol atriyuma geçisi gözlenir veya septal kusur bölgesinde sağ atriyumda

baloncukların septum yaklaşamadığı görülür. Bu iki durum negatif ve pozitif kontrastlanma olarak adlandırılır. Pozitif kontrastlanma yani baloncukların sol atriyuma geçişini 5 atım süresinden önce bekleriz. PFO gibi ince anatomik yapının değerlendirilmesinde ajite salin verilme yolu olarak üst ekstremite venlerinden ziyade femoral ven yolu tercihi uygundur (5). Çünkü ajite salin üst ekstremiteden verildiğinde vena cava inferiyorda baloncuk olmayan kanın karışımı sonucu yanlış negatif sonuç verebilir. Genel olarak PFO paradoksal emboliye yol açmadığı sürece anatomik varyant olarak değerlendirilmelidir.

1. b-) Sekundum tip ASD

Gerçek bir septum sekundum kusuru olarak geçer. En sık görülür ve spontan kapanmaya en yatkın ASD tipidir. Fakat spontan kapama yatkınlığın derecesi tanı anındaki pediyatrik yaşla ve tanı anındaki defektin genişliğiyle ilişkilidir (6, 7). Anatomik olarak septal defekt sadece septum sekundum bölgesinde kalmayıp vena cava inferiyora kadar uzanabilir.

1. c-) Primum tip ASD

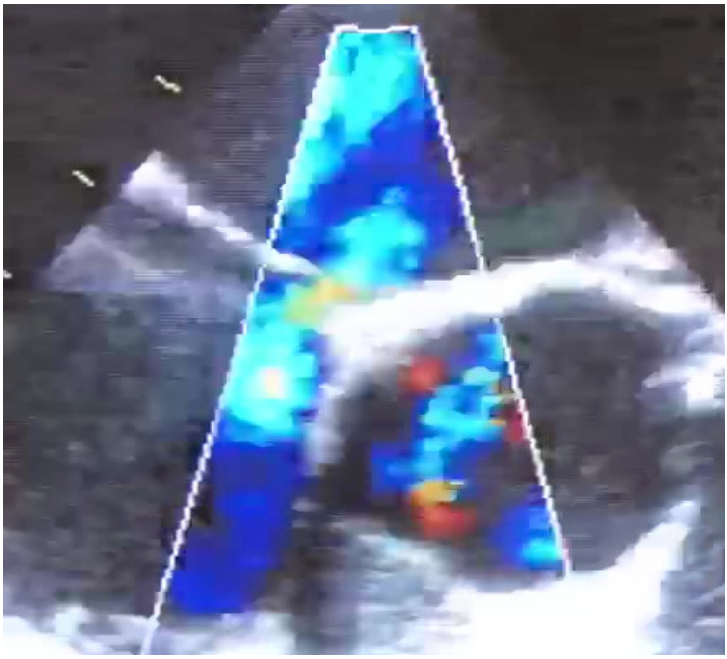
ASD tipleri arasında en hafif seyri olan tiptir. Endokardiyal yastık ile septum primumun kaynaşamaması sonrası ortaya çıkan bu defekt genelde Down sendromunda sık rastlanır. Özellikle sendromik olgularda primum tip ASD' ye ventriküler septal defekt de eşlik eder buna da endokardiyal yastık defekti olarak denir. Halihazırda tüm endokardiyal yastıkçığın defekti olan primum tip ASD atrioventriküler kapak anomalilerine (özellikle mitral kapak anteriyor leaflet-triküspit kapak septal leaflet) eşlik edebilir.

1. d-) Sinüs venosuz tipi ASD

Sinüs venosus atriyal septal defekti (SVASD) tüm ASD tiplerinin sadece % 5-10' unu temsil eder (8). SVASD, atriyal septumun üstün kenarı ile anormal bir SVC bağlantısı olarak tanımlanır (9). Sağ ventriküler şant ve sağ kalp yetersizliği daha ön planda olan bu ASD tipinde asıl atlanabilen pulmoner venöz dönüş anomalisidir (10).

1. e-) Koroner sinus tipi ASD

Koroner sinus çatısındaki fenestralardan sol atriyumda sağ atriyuma geçişinin olduğu ASD tipidir ve Raghib defekti de denir (11). Bir diğer adı da çatısız koroner sinüsdür. Koroner sinüsün embriyogenezisindeki hatalı hücre göçleri "Persistant sol superiyor vena cava" patolojisini beraberinde getirir (12). Tanı aşamasında ekokardiyografide saptanan dilate koroner sinus varlığında şüphelenilmesi gereken patolojidir.



Resim 1. *Aortik rime yakın bölgede patent foramen ovale*

2. EMBRİOGENEZ

Gebeliğin beşinci haftasından itibaren interatriyal septum oluşmaya başlar. Başlangıç septum primum oluşur ve endokardiyal yastığa doğru büyür. Septum primumun sefalik kısmı apopitoza uğrar ve oluşan ostiuma ostium primum denir. Septum sekundum septum primumun hemen yanında oluşur ostium primumu örtecek şekilde büyür. Endokardiyal yastığa komşu kısmı açık kalır buna foramen ovale denir. Septum sekundum foramen ovaleyi ay gibi sarmıştır. Septum primumdan gelişen flep foramen ovale yapısını sol tarafından örter ve bu sayede intrauterin dönemdeki soldan sağa geçiş sağlanmış olur. İntrauterin dönemde oluşan hemodinamik etkilerden dolayı açık kalırsa patent foramen ovale olarak adlandırılır. Eğer septum sekundumun eksik gelişmesi ya da septum primumun apopitozisin fazla olması sekundum tip ASD ile sonuçlanır (4).

3. NORMAL FİZYOLOJİ

ASD varlığında normal hemodinami seyrinde sol atriyumdaki oksijenize kan akımı atriyal septal defekten geçerek deoksijenize kan akımının içine girer ve bu durum da sağ atriyumdaki oksijen saturasyonunda step-up oluşturur. Bu akım ohm yasasına göre yönetilebilir olup iki bölge arasındaki basınç farkı ile doğru orantılı akım yolundaki direçle ters orantılıdır. Başka bir ifadeyle akım ve direnç düşük olduğu sürece, meydana gelen şantın derecesi, diyastol sonu dolum basınçlarına, defektin anato-

mik büyüklüğüne bağlıdır. Normal fizyolojiyi bozan yapı ise pulmoner vasküler yataktaki direncin artmasından kaynaklanır. Bu direnç artışı ile birlikte pulmoner yatağa giden kan akımı azalır ve bu nedenle oksijenizasyona uğrayan kan miktarı azalır şant tersine dönmeye başlar.

3. PATOFİZYOLOJİ

Patolojik olarak fossa ovalis bölgesinde septal doku eksikliği vardır. Bunlar küçükten büyüğe olabilir. Çoğu zaman bunlar tekli kusurlardır, ancak bazen birden fazla kusur ya da fenestre kusurlar da görülebilir. İnteratriyal septal defekt boyunca soldan sağa şant sağ atrium ve sağ ventrikülü genişletir ve biraz hipertrofiye uğratır. Benzer şekilde, ana ve dal pulmoner arterler üzerine olan etkileri dilatasyon ile sonuçlanır. Pulmoner vasküler obstrüktif değişikliklerin sonuçları genellikle erişkin yaşa kadar görülmez. Erişkin dönemde artan pulmoner vasküler rezistans pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye neden olur ve vakalarda semptomların oluşması kaçınılmaz hale gelir. Özellikle erişkin yaştaki ASD hastalarının %16' sı pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH) 'na ilerlemektedir (13). Hemodinamik değişikliklerden pulmoner arterial basınç artışıuna rağmen periferik arteriyal basınç biraz daha düşük kalır genelde hastalar hipotansif seyreder. Terminal istenmeyen tablo olarak pulmoner arteriyal basıncın sistemik basınç üzerine çıkması ve Eisenmenger sendromu olarak bilinen sağdan sola şant oluşur (14). Bu seviyede saptanan hastalara yaklaşım ve yönetim titizlik arzeder. 2018' de Amerika merkezli yapılan çalışmlarda ASD kapaması gecikip sağdan sola şant oluşmuş olan hastalara spesifik pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi verilip pulmoner vasküler rezistans düşürüldükten sonra ASD kapaması yapılmış ve hastaların surveyinde ciddi iyileşmeler saptanmıştır (15).

4. ASD KLİNİĞİ VE TANISI

ASD genel olarak rastlantısal olarak bulunur ve asemptomatiktir. Erişkin ASD hastaları genellikle egzersiz esnasında tarifledikleri dispne ile başvurur. Spesifik özellik taşımayan çarpıntı hissi ön planda olabilir. Özellikle okul çağı öncesinde yapılan klinik taramalar sonucunda saptanır. İnfant çağlarda çok nadir kalp yetersizliği ile başvurur. Eisenmenger sendromu gelişmesi izole ASD bulunan hastalarda nadir olmasına rağmen gelişenlerde siyanoz ve bayılma görülebilir. Bu yüzden derin solunum, yorgunluk kalp yetersizliği semptomları ile başvuran çocuklarda sadece ASD değil diğer kardiyak anomalilerde dışlanmalıdır (16). Semptomların belli belirsiz olması tanı açısından akla getirmeyi zorlaştırsa da tanı koymak için birçok yardımcı klinik gereç mevcuttur.

Fizik muayenede oskultasyonda pulmoner çıkış yolundaki hemodinamik hareketlilik ASD tanısının temelini oluşturur. İnspiryum esnasında görülen aort ve pulmoner kapak kapanma sesi (A2P2) ASD' de sabit hal

almıştır hem inspiryum hem ekspiryumda sabit aortapulmoner kapakların sabit çiftlenmesi görülür. Hem sistolik hem diyastolik üfürüm duyulabilir. ASD 'in yapısından kaynaklı üfürümlerden ziyade sağ kalp kapakları üzerine yarattığı hemodinamik değişikliklerden dolayı üfürümler ortaya çıkar. Çünkü interatriyal defekten geçen akım hızı ve volume düşük olduğu için üfürüm oluşturamaz. Sol sternum üst kenarında pulmoner kapaktan geçişi gösteren sistolik kliksiz yumuşak üfürüm duyulabilir ve bu üfürüm özellikle pulmoner stenozu taklit etmektedir. Sol sternum alt kenarda ise triküspit kapaktan geçişi gösteren diyastolik üfürüm duyulabilir bu üfürüm triküspit kapak darlığını taklit eder ve bu bulgu defektin geniş olduğunun habercisidir.

Posteriyo anteriyor göğüs X-ray patolojik bulguları arasında pulmoner hiler dolgunluk, kardiyomegali, pulmoner vaskuler yatakta belirginleşme, sağ kalpte büyüme özelikle de sağ atriyal genişleme yer alır. Fakat çoğunlukla normal sınırlarda X-ray bulguları mevcuttur ancak pulmoner arteriyal hipertansiyon geliştiğinde patolojik değişiklikler saptanabilir.

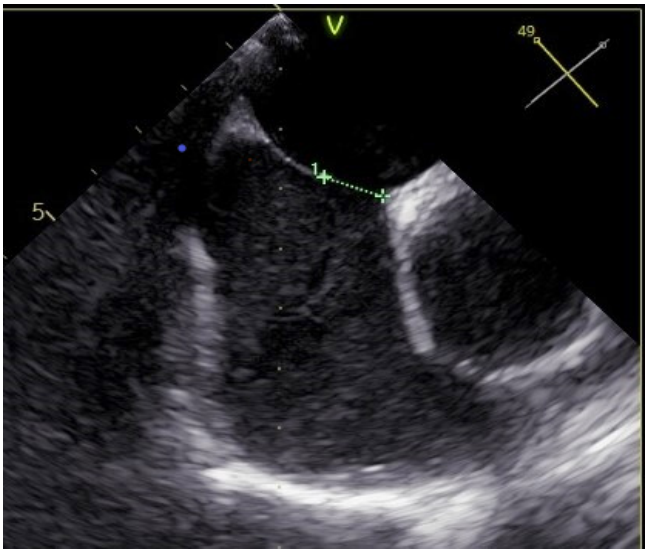
Elektrokardiyogram bulgularında; V1-V2' de sağ ventrikül yüklenmesini gösteren rsR' paterni, DII ve V1 derivasyonlarında P dalga değişiklikleri, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, sağ ventriküler hipertrofi bulguları veya tamamen normal elektrokardiyogram olabilir. Erişkin yaşta ise atriyal taşiaritmiler saptanabilir. Primum tip ASD sol aks bile görülebilir. Özellikle rsR' paterni varlığı ASD kapatılma gerekliliğini gösterir (17).

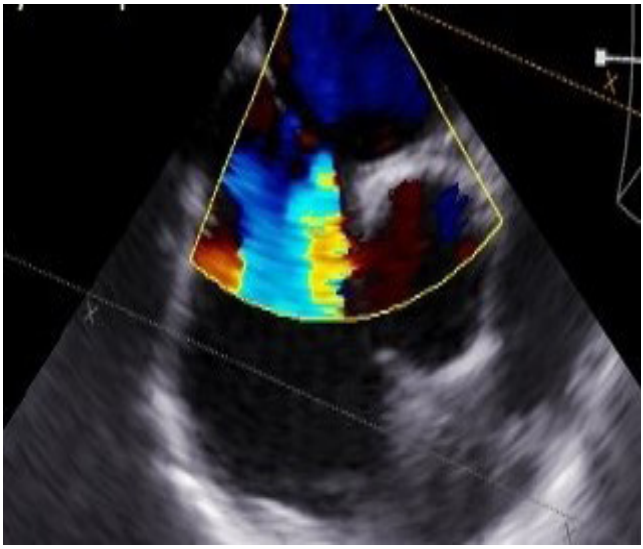
Ekokardiyografi vakaların çoğu için kesin tanı yöntemidir. Temel tanı gereci olan transtorasik ekokardiyografi ağrısız, non-invaziv, ucuz maliyeti olan bir yöntem olması sebebiyle ASD şüphesi halinde ilk istenecek tetkiktir. Ekokardiyografide M-Mod ile paradoksal sistolik septal hareket saptanabilir (18). Renkli doopler ekokardiyografide şant görülebilir **(Resim 2)**. Tanısal anlamda yardımcı olmasından ziyade ASD tipi boyutun genişliği rimlerin uzunluğu hakkında detaylı bilgi verir ve bu sayede tedavi tipinin kararı açısından da büyük öneme sahiptir. Transtorasik ekokardiyografi erişkinlerde subkostal pencere iki boşluk görüntü, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk görüntülerle ASD tanısı konulabilir fakat erişkin yaşta karşılaşılan akustik sınırlamalar bu görüntülere engel olabilir. Venöz sistemden sağ kalp boşluklarına gönderilen ajite salinin (mikrobaloncuklu kontrast ekokardiyografi) sağ atriyal boşluktan sol atriyal boşluğa geçişi bize yardımcı olabilir özelikle sinus venosus tipi ya da küçük defektlerde muazzam faydalıdır. Ayrıca ekokardiyografi anatomik fikirden ziyade triküspit kapak jet akımı gibi hemodinamik hız değişkenlerini değerlendirme imkanı sağlar. TEE görüntü netliği multifenestre varlığının gösterilmesi açısından 30^0 ve 90^0-110^0 pozisyonlarda interatriyal septum değerlendirilmesi için yeterli görüntü sağlar. İnvaziv bir işlem

olması özafagusun diseke edilmesi en korkulan komplikasyonları arasında olup interatriyal septum değerlendirilmesi için kardiyak tomografi ve kardiyak MRI görüntülemeye fırsat bırakmayan tetkikdir.

MRI, BT ve 3D ekokardiyografi gibi diğer görüntüleme çalışmaları septal defekti gösterebilir, ancak rutin vakalar için gerekli değildir. Kardiyak BT MRI alternatif olarak kompleks ASD için düşünülebilir. Sinüs venozus tipi ASD ve sağ kalp boyutlarını değerlendirilmesinde MRI tercih edilir (19). Kardiyak kateterizasyon ve anjiografi tanı aşamasında gereksiz olmasına rağmen defektin kapatılıp kapanmaması açısından hemodinamik değişikliklerin rakamsal ifadesi için gerekli olabilir. Erişkin yaş için uygulanabilir olsa da pediyatrik populasyon için kullanımı sınırlıdır. Kardiyak kateterizasyon şant akımının derecesinin belirlenmesinde gerekli olan son testtir. Kardiyak kateterizayon ASD kapandıktan sonra oluşabilecek olan sağ kalp disfonksiyonu hakkında bilgi verir. Başka bir deyişle kardiyak kateterizasyon ekokardiyografide yüksek pulmoner arteriyal hipertansiyon saptanan hastalarda pulmoner vaskuler rezistans hesaplanmasında kullanılır (20). Kardiyak kateterizasyon; Qp:Qs oranının hesaplanması ASD kapama endikasyonu açısından, superiyor vena cava ile sağ atriyal oksijen saturasyonunda yüzde 5 den fazla artış mutlaka ASD tanısının düşünülmesi açısından gerekli olabilir.

6 dakika yürüme testi, egzersiz testi oksijen doygunluğunu açıklamak için gereklidir. Egzersiz kardiyak şantın hiperaktivasyonuna ve desaturasyona sebep olur özellikle pulmoner arteriyal basıncın tahmini için faydalıdır. İşlem öncesinde vakaların klinik durum tespitinde faydalı olabilir.





Resim 2. *Sekundum tip Atriyal Septal Defekt TEE görüntüsü*

5. TEDAVİ

5. a-) ASD Kapama Endikasyonları

Tedavide cerrahi olarak kapama altın standart olarak tedavi olup major mortalite ve morbidite çok düşüktür. Son 20 yılda birçok türü geliştirilen transkateter kapama yöntemi, cerrahi tedaviye daha az morbidite daha az hastanede kalış süresi sebebiyle alternatif tedavidir (21). Transkateter tedavi için mutlaka kateter laboratuvarı şarttır. Özellikle cerrahi tedavi gerektiren vakalarda transkateter tedavi yöntemi seçilmesi mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Her iki tedavi yöntemi için küçük ASD' ler çocuklukta kendiliğinden kapanabilir. Bununla birlikte daha büyük defektler onarılmadan bırakılırsa ilerleyen dönemde hemodinamik anomalilere neden olur ve klinik semptomları artırabilir. Bu yüzden pediyatrik kalp takımının da farkındalığı çok önemlidir. Cerrahi yöntemler tüm ASD tipleri için uygun yaklaşım olarak kabul edilir fakat transkateter kapama yöntemi sadece sekundum tipi ASD için uygundur. Tablo 1' de ASD kapama endikasyonları (22) sıralanmıştır.

Tablo 1. *ASD tipleri için kapama endikasyonları*

Qp:Qs >1.5
Bütün ASD alt tipleri için sağ ventrikül yüklenme bulguları ve eşlik eden semptom varlığı
Sağdan sola şantın olduğu geçici veya tekrarlayan iskemik atak varlığı

Pulmoner vaküler direnci yüksek saptanan hastalarda Qp:Qs oranının 1.5 üstünde ve Pulmoner vasküler rezistansı 10 Wood Ünite altında saptanması
Persistan sol süperiyor vena cavanın koroner sinus tipi ASD' nin birlikteliği
Pulmoner venöz dönüş anomalisi ile sinus venozus tipi ASD' nin birlikteliği

Alternatif olarak birçok üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkabilen aritmi ve ilerleyici dispne gibi semptomların varlığı ASD kapama endikasyonu oluşturabilir (23). Persistan sol süperiyor vena cavaya eşlik eden koroner sinus tipi ASD birlikteliği ve Pulmoner venöz dönüş anomalisi ile sinus venozus tipi ASD' nin birlikteliğinin direk kapama endikasyonu olmasının nedeni sağ ventrikül fonksiyonlarını bozmasa bile şant akımının fazla olmasından kaynaklıdır.

5. b-) Transkateter kapama yöntemi

5b.1-) Tarihçe

İlk cerrahi kapama tedavisi 1952 yılında yapılmıştır (24). Transkateter ASD kapama yöntemi; 1976 yılında Mills and King yaptıkları ilk vakadan sonra cerrahi tedaviye alternatif sayılabilecek yıllar içinde gelişmiş bir tedavi yöntemidir (25). İdeal bir cihaz güvenlik açısından etkin olmalı gerek yeniden konumlandırma gerek geri alma özellikleriyle kusursuz olması için son dört dekatta önemli gelişmeler olmuştur. Halihazırda mevcut cihazlar bu özelliklere yaklaşmakta fakat tam anlamıyla karşılayamamaktadır. Tablo 2' de üretimi devam eden ve durdurulan cihazlar ve bu cihazların özellikleri vurgulanmıştır (26).

Tablo 2. *ASD kapama cihazlarının tarihsel ve temel yapısal özellikleri*

Üretimi durdurulan metalik cihazlar		Klinik kullanımı devam eden metalik cihazlar	
King-Mills Cardiac Umbrella	1975	Amplatzer Septal okluder	1997
Rashkind's Single Umbrella	1983	Helex Septal okluder	1999
Lock Clamshell okluder	1987	Occlutech Figulla (Flex) okluder	2003
Buttoned cihazlar	1990	Lifetech Cera cihazlar	2007

Atriyal Septal Defekt kapama sistemi (ASDOS)	1990	Cardia Atria/Ultracept cihazlar	2007
Monodisk (tek diskli)	1993	Nit Occlud ASD-R	2012
AngelWing	1993	Biyoemilir cihazlar	
CardioSEAL/StarFLEX	1996	BioSTAR/ BioTREK	2006
Solysafe Septal okluder	2008	Carag Biyoemilir Septal okluder	2014

“ Amplatzer Septal okluder ” temel kapama cihazı olup özellikleri akılda tutulmaya değerdir. İki diskli olup sol atriyal disk sağ atriyal diske göre daha büyüktür. 4 mm genişliğinde her iki diski bağlayan bel mevcuttur. 6-8F kılıf gerektirmesi önceki yapılan cihazlara göre hasta açısından daha büyük konfor sağlar. Nitinol (Nikel-Titanyum bileşiği) ağlardan oluşmuştur. Sol ve sağ atriyal diskler açıldıktan sonra vidalama sistemiyle salınır. Geri alınabilir ve yeniden konumlandırılabilir olması sebebiyle operatöre önemli kolaylık sağlar.

5b.2-) Transkateter ASD kapama endikasyonları ve kontraendikasyonları

Tablo 3. *Transkateter kapama yöntemi endikasyonları (27) de sıralanmıştır.*

Semptom varlığına bakılmaksızın sağ ventrikül yüklenme bulgularının saptanması ve Qp:Qs >1.5 ölçülmesi halinde
Sağdan sola şantın olduğu geçici veya tekrarlayan iskemik atak varlığı
Sağdan sola şantın neden olduğu siyanotik semptomların varlığı

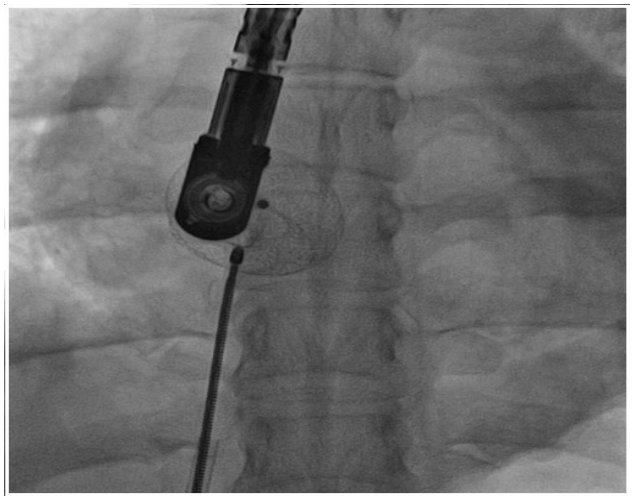
Cerrahi veya transkateter stratejinin seçimi çok önemlidir. Transkateter ASD kapama endikasyonları tüm ASD kapama endikasyonlarının bir kısmını oluşturduğu için dikkate alınması gereken nokta transkateter ASD kapama kontraendikasyonlarıdır. 38 mm üzerindeki defektler, rimlerin eksikliği, kompleks anatominin varlığı, multifenestre defekt saptanması, eşlik eden kardiyak malformasyonun olması cerrahi strateji ön planda düşündürmelidir (28). Fakat transkateter yaklaşım açısından kontraendike olarak sayılabilecek maddeleri yok sayabilen geri bildirimler mevcuttur. Defektin 38 mm üzerinde olması halinde deneyimli operatörler tarafından transkateter yaklaşımın yapılabileceğinin gösterilmesi (29) transkateter yaklaşıma izin vermeyen husuların çalışmalar ışığında gözden geçirilmesi gerektiğinin bir örneğidir. Kontraendikasyonları sınıflayacak olursak; hemodinamik kontraendikasyonlar arasında pulmoner arteriyal basınç

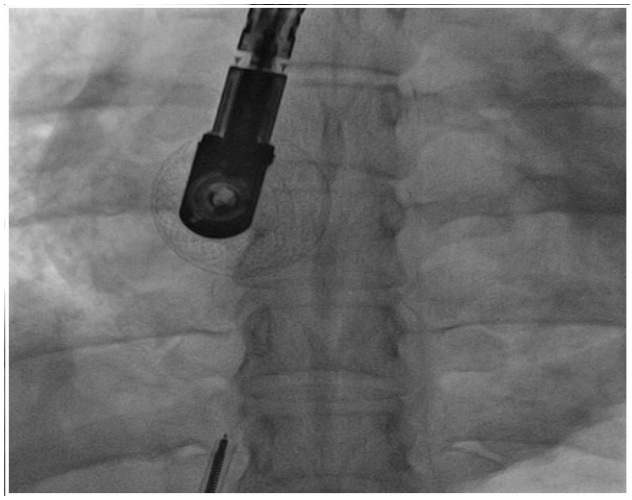
sistemik basıncın 2/3' ünden fazla ise veya pulmoner vasküler rezistans sistemik vasküler rezistansın 2/3' ünden fazla ise ASD kapama düşünülmemeli ancak transkateter yaklaşımla fenestereli kapama cihazları akılda tutulmalıdır (30). Kompleks anatominin oluşturacağı kontraendikasyonlar arasında multifenestre, kribriform defektler veya anevrizmatik interatriyal septum yer almaktadır. Kribriform defektlerde ya da ortada büyük defekt etrafında küçük defektlerin olduğu vakalarda tecrübeli operatörler tarafında başarılı kapama işlemleri literatürde bildirilmiştir (29). Aritmi saptanan hastalara işlem öncesi 24 saatlik ritm holter çalışması önerilir gerekirse elektrofizyolojik çalışma da önerilir. Çünkü kapama işlemi sonrası elektrofizyolojik çalışma veya ablasyon teknikleri septumdaki cihaz sebebiyle mümkün olmayabilir (31). Son olarak rimlerin eksikliği sonucu transkateter kapamaya engel olan durum genellikle sekundum tip ASD harici ASD vakaları için geçerlidir. Fakat bazı koroner sinus tipi ASD vakaları transkateter yöntemle kapatılmaya çalışılmış (32) ayrıca sinus venozus tipi ASD vakalarında pulmoner venöz dönüş anomalisi transkateter girişimle tedavi edilmeye çalışılmıştır (33).

5b.3-) Transkateter ASD kapama prosedürü

Transkateter kapama planlanan hastalara genel aneztezi hazırlığı yapılmadır. İşlem Anesteziyoloji ve Kardiyoloji takımın birlikteliğinde ilerlemeli Kardiyovasküler cerrahinin mutlaka işlemden haberdar olmalıdır. TEE probu genel anestezi işleminden sonra yutturulmalıdır. Hasta ağırlığına göre heparinizasyon yapılır. Sağ femoral vene 8F introducer kılıf (8F sheet kullanılması ASD okluder taşıycı sistem kılıfının geçişini kolaylaştırır) seldinger tekniği ile yerleştirildikten sonra, 6F multipurpose (MPA) kateter ile sağ atrium oradan da kılavuz tel eşliğinde sol atriyuma geçilir. Sol atriyal bölge ASD okluder taşıyıcı kılıfı için yeterli exchange alanı sağlayamadığı için kılavuz telin pulmoner vene park edilmesi daha güvenlidir. Kılavuz telin ve MPA kateterin sol atriyuma geçişi mutlaka TEE ile kontrol edilmeli anatomik doğru pozisyondan emin olunmalıdır. Pulmoner vene gönderilen kılavuz yerinde bırakılıp MPA kateter geri çekilir. Heparinli mayi ile ASD okluder sistemin kendisi dilatatör ve taşıyıcı kılıfı itina ile yıkanır. ASD okluder sistemde bubble bırakılmamasına hava embolisi olmamasına dikkat edilmelidir. Ardından 8F femoral ven sheeti çekilir bu aşamada pulmoner vene park edilen kılavuz tel sağ atriyal bölgeye kaçırılmamalıdır. Femoral ven kılıfı kılavuz tel üzerinden alındıktan sonra ASD okluder taşıyıcı sistem taşıyıcı kılıfı kılavuz tel üzerinden sol atriyal bölgeye kadar ilerletilmeli ve TEE ile taşıyıcı kılıfın geçişi görülmelidir. ASD okluder taşıyıcı kılıfı gönderildikten sonra kılıfın içindeki dilatator geri alınmalı bu aşamada da sağ atriyal bölgeye düşülmemesine özen gösterilmelidir. Dilatator taşıyıcı kılıfın içinden çıkartıldığı anda arteriyal sature olan sol atriyal kanının pulsatil akışı gö-

rülmelidir ve taşıyıcı kılıf kaynaklı hava embolisini engellemek için kalp seviyesinden aşağıda tutulmalıdır. Sol atriyal kanın akışı engellemeden ASD okluder sistem yıkama suyu verilecek kılıfın içine yüklenir. İlerleme esnasında sistem içerisinde hava olmadığınu kontrolü yapılmalıdır. ASD okluder sistemde tele vidalı sistemle sabitlenmiş olan dual disk bulunur. ASD okluder sistem teli ASD taşıyıcı kılıfın içinde sol atriyum hizasında kılıfın dışına çıkarılarak ilk disk açılır. Burada eğer disk açılırken şeklini korumuyorsa ya sol atriyal apendikste ya da pulmoner vende disk açılmaya çalışılmamalıdır. Bu pulmoner ven gibi gevşek yapılarda rüptür riski çok fazladır dikkatli olunmalıdır. Böyle bir durum söz konusuysa ASD okluder taşıyıcı kılıf ve ASD okluder sistem teli ikisi birlikte TEE kontrolü altında sağ atriyal boşluğa düşmeden geri alınmalıdır. Eğer ilk diskin şekli açılırken bozulmuyorsa tam açıp ASD okluder sistem ve taşıyıcı kılıf ikisi birlikte geri alınarak disk septuma yaslanır. Ardından ilk disk septum yaslandıktan sonra ASD okluder sistem taşıyıcı kılıf geri çekilirken tel itilir ve ikinci diskte açılır itilen tel ikinci diski sağ atriyumdan sola atriyuma doğru septum yaslar. Eğer yer uygun değil disklerin ikisi de sol atriyumda açılmış ya da defekti kaplamıyorsa ASD okluder taşıyıcı kılıf itilerek sistem kılıf içine geri toplanabilir. Disklerin yeri uygunsa serbest bırakılır **(Resim 3-4**). Son olarak ASD okluder tel ve kılıf çekilir tekrar 8F sheet yerleştirilerek hasta uyandırılır. Oral alım açıldıktan sonra 6 aylık dual antiplatelet tedavisi başlanır TTE kontrolü ile bir günlük takip sonrası taburcu edilebilir. Birinci, üçüncü ve altıncı aylarda rutin TTE ve ritm kontrolü için visit yapılmalıdır.





Resim 3-4. TEE altında uygun pozisyonlama yapılan ASD okluder cihazının bırakılma aşamaları

5b.3-) Transkateter ASD kapama sonrası komplikasyonlar ve uzun dönem takip sonuçları

Transkateter kapama yöntemi daha az hastane kalış süresi, kan transfüzyonu gerektirmemesi, skar oranının kıyaslanamaz boyutta az olması ve bu faydaların sonucunda komplikasyonlarının daha az olması beklenilen bir durumdur (21, 34). Fark olarak kıyasladığında cerrahi prosedürün perkutan transkateter prosedüre göre üç kat daha fazla komplikasyona sahip olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (35). Fakat transkateter kapama sonrası gerek erken dönem gerek geç dönemde istenmeyen senaryolarla karşılaşılabilir. Tablo 4 de transkateter ASD kapama sonrası major komplikasyonlar (36, 37) sıralanmıştır.

Komplikasyon türü	**Zamanlama**
Cihaz Malpozisyonu/embolizasyonu	Erken Dönem
Nikel alerjisi	Erken dönem
Kardiyak yapılarda aşınma	Erken+Geç Dönem
Aritmi-Atriyal fibrilasyon / AV tam blok	Erken+Geç Dönem
Tromboembolik hadise	Erken+Geç Dönem
Enfeksiyon	Geç Dönem

Cihazın başka kardiyak bölgeye embolizasyonu %1 oranında görülebilir, cihaz implantasyon sonrasında hareketli olması, operatörle ilişkili durumlar (ASD okluder sistem telini iterken ASD okluder taşıyıcı kılıfın çekilmesi esnasında yanlış pozisyonlama), gevşek yapıda septum olması, sol atriyum hacminin küçük olması ve büyük defekte küçük boyutta ci-

haz implante edilmesi cihaz embolizasyonunu artırır (38). Cihaz embolizasyon bölgeleri atriyumlar, sağ ventrikül ve pulmoner arter bile olabilir (37). Rimlerin eksikliğine bağlı olarak cihazın basısına bağlı olarak gelişen aritmi en sık gelişen komplikasyondur ve özellikle atriyal fibrilasyon, AV bloklara, dal bloklarına takip sırasında dikkat edilmesi gerekir (39). Bu aritmiler arasında en sık atriyal aritmiler gelişir ve yaş arttıkça gelişme ihtimali fazladır. Atriyoventriküler blok gelişen hastalara ise steroid tedavinin yararı gösterilmiştir (40). Bu aritminojenik olaylar ve septal yapıların gevşekliği trombojenik aktiviteyi artırmaktadır. Trombojenik aktivitenin artışına engel olan nitinol sarmalın içindeki nikele karşı erken dönemde baş ağrısı, nefes darlığı, perikardiyal efüzyon semptom ve bulgularla giden medikal tedaviye iyi yanıt veren alerji gelişebilir (41). En önemli komplikasyonlardan biri kardiyak erozyondur. Sol atriyal çatı, sağ atriyal çatı, aort köküne proture olması bu bölgelerde erozyona yol açabilir. Bunun en önemli suçlusu aortik rim eksikliğine bağlıdır. Defekten daha büyük cihaz implantasyonu aort köküne basıyı ve atrial çatılardaki erozyonu artırır. O yüzden defektin genişliği sizing balon şişirme yönteminden ziyade TEE altında iki farklı pencerede değerlendirilmesi daha uygundur. Bu ilerleyen dönemlerde görülen istenmeyen senaryo nefes darlığı şikayeti ile başlayıp instabil hemodinami ile sonlanabilir. ASD kapama sonrası hastaların eğitimi ve visitlerde TEE ile cihazın pozisyonu takip edilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

6.) ÖZEL DURUM: ASD VE PULMONER ARTERYAL HiPERTANSiYON BİRLİKTELİĞİ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ASD vakalarında artmış olan soldan sağa şantla ilişkili ve özellikle onarılmamış defektlerde geliştirebilir. Pulmoner arteriyal hipertansiyon gelişmesinde hemodinamik değişikliğin temeli pulmoner vasküler direnç sistemik direncin üçte ikisine ulaşırsa meydana gelir. Sonuç olarak da sağdan sola sant gelişmiş olur. Bu durumun üstesinden gelebilmek için yaklaşık 3-6 aylık endotelin reseptör antagonisti ve fosfodiesteraz inhibtörleri içeren spesifik pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi sonrası pulmoner arteriyal basıncının azaldığı bilinmektedir (42). Yapılan çalışmalara göre pulmoner hipertansiyon ve yüksek pulmoner vasküler dirençleri olan vakalara “tedavi et sonra kapat” stratejisi akılcı bir yöntemdir (43).

Diğer bir klinik durum ise postkapiller pulmoner hipertansiyondur. Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artması septumda şantı artırmaktadır. Postkapiller pulmoner hipertansiyona sebep olan ASD ilişkili sendrom Lutembacher sendromudur. İlk olarak 1992 yılında tanımlanan Lutembacher sendromu ASD ve mitral stenoz birlikteliğinden oluşur (44). Qp/Qs oranının 1.5 üzerinde olması yeterli rimlerin varlığı ve semptomatik olan

hastalarada uygun mitral valvulotomi ve transkatater perkutan kapama ile tedavi edilebilir (45).

Sonuç

Konjenital kalp hastalıklarından ASD çocukluk yaşlarda büyük sıkıntılara yol açmamasına rağmen erişkin yaşta multisitemik etkileri olabilir. ASD vakalarının tanısı tedavisi takibi sırasında her aşamada dikkatli olunmalı yapılacak hatalar geridönüşümsüz sonuçlara sebep olabilmektedir. Tedavi alanında yapılacak çalışmalar komplikasyon oranlarını gelecekte azaltacaktır. ASD ve özel durumların birlikteliğinde vaka indeksli değerlendirme yapılması daha faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2241–2247. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025

2. Yong, G., Khairy, P., De Guise, P., Dore, A., Marcotte, F., Mercier, L. A., Noble, S., & Ibrahim, R. (2009). Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circulation. Cardiovascular interventions*, *2*(5), 455–462. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.826560

3. Stout, K. K., Daniels, C. J., Aboulhosn, J. A., Bozkurt, B., Broberg, C. S., Colman, J. M., Crumb, S. R., Dearani, J. A., Fuller, S., Gurvitz, M., Khairy, P., Landzberg, M. J., Saidi, A., Valente, A. M., & Van Hare, G. F. (2019). 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *139*(14), e637–e697. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000602

4. Hagen, P. T., Scholz, D. G., & Edwards, W. D. (1984). Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings*, *59*(1), 17–20. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60336-x

5. Gin, K. G., Huckell, V. F., & Pollick, C. (1993). Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, *22*(7), 1994–2000. https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90789-4

6. Helgason, H., & Jonsdottir, G. (1999). Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatric cardiology*, *20*(3), 195–199. https://doi.org/10.1007/s002469900439

7. Cockerham, J. T., Martin, T. C., Gutierrez, F. R., Hartmann, A. F., Jr, Goldring, D., & Strauss, A. W. (1983). Spontaneous closure of secundum atrial septal defect in infants and young children. *The American journal of cardiology*, *52*(10), 1267–1271. https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90585-4

8. Martin, S. S., Shapiro, E. P., & Mukherjee, M. (2015). Atrial septal defects - clinical manifestations, echo assessment, and intervention. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, *8*(Suppl 1), 93–98. https://doi.org/10.4137/CMC.S15715

9. Sanz, J., Sánchez-Quintana, D., Bossone, E., Bogaard, H. J., & Naeije, R. (2019). Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(12), 1463–1482. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076

10. Li, J., Al Zaghal, A. M., & Anderson, R. H. (1998). The nature of the superior sinus venosus defect. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, *11*(5), 349–352. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1998)11:5<349::AID-CA11>3.0.CO;2-J

11. Raghib, G., Ruttenberg, H. D., Anderson, R. C., Amplatz, K., Adams, P., Jr, & Edwards, J. E. (1965). Termination Of Left Superior Vena Cava In Left Atrium, Atrial Septal Defect, And Absence Of Coronary Sinus; A Developmental Complex. *Circulation*, *31*, 906–918. Https://Doi.Org/10.1161/01.Cir.31.6.906

12. Kirklin JW, Barratt Boyes BG. Unroofed coronary sinus syndrome. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, editors. Cardiac Surgery. 1st. New York: John Wiley & Sons; 1986. pp. 533–40.

13. Gabriels, C., De Meester, P., Pasquet, A., De Backer, J., Paelinck, B. P., Morissens, M., Van De Bruaene, A., Delcroix, M., & Budts, W. (2014). A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *International journal of cardiology*, *176*(3), 833–840. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.009

14. Diller G-P, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation. 2007;115:1039–50. "Treat-toclose":-non-repairable ASD-PAH in the adult: results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry. Int J Cardiol 2019;291:127–33.

15. Bradley, E. A., Ammash, N., Martinez, S. C., Chin, K., Hebson, C., Singh, H. S., Aboulhosn, J., Grewal, J., Billadello, J., Chakinala, M. M., Daniels, C. J., & Zaidi, A. N. (2019). "Treat-to-close": Non-repairable ASD-PAH in the adult: Results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry. *International journal of cardiology*, *291*, 127–133. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.056

16. Yalonetsky, S., & Lorber, A. (2009). Comparative changes of pulmonary artery pressure values and tricuspid valve regurgitation following transcatheter atrial septal defect closure in adults and the elderly. *Congenital heart disease*, *4*(1), 17–20. https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2008.00245.x

17. Bayar, N., Arslan, Ş., Köklü, E., Cagirci, G., Cay, S., Erkal, Z., Ayoglu, R. U., & Küçükseymen, S. (2015). The importance of electrocardiographic findings in the diagnosis of atrial septal defect. *Kardiologia polska*, *73*(5), 331–336. https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0240

18. Giardini, A., Donti, A., Formigari, R., Specchia, S., Prandstraller, D., Bronzetti, G., Bonvicini, M., & Picchio, F. M. (2004). Determinants of cardiopulmonary functional improvement after transcatheter atrial septal defect closure in asymptomatic adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(10), 1886–1891. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.067

19. Stephensen, S. S., Steding-Ehrenborg, K., Thilén, U., Holm, J., Hochbergs, P., Arheden, H., & Carlsson, M. (2017). Changes in blood volume shunting in patients with atrial septal defects: assessment of heart function with

cardiovascular magnetic resonance during dobutamine stress. *European heart journal cardiovascular Imaging*, *18*(10), 1145–1152. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew176

20. Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N. M., de Haan, F., Deanfield, J. E., Galie, N., Gatzoulis, M. A., Gohlke-Baerwolf, C., Kaemmerer, H., Kilner, P., Meijboom, F., Mulder, B. J., Oechslin, E., Oliver, J. M., Serraf, A., Szatmari, A., Thaulow, E., Vouhe, P. R., Walma, E., Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), … ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2010). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European heart journal*, *31*(23), 2915–2957. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249

21. Chessa, M., Carminati, M., Butera, G., Bini, R. M., Drago, M., Rosti, L., Giamberti, A., Pomè, G., Bossone, E., & Frigiola, A. (2002). Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(6), 1061–1065. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01711-4

22. Konstantinides, S., Geibel, A., Olschewski, M., Görnandt, L., Roskamm, H., Spillner, G., Just, H., & Kasper, W. (1995). A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *The New England journal of medicine*, *333*(8), 469–473. https://doi.org/10.1056/NEJM199508243330801

23. Engelfriet, P., Meijboom, F., Boersma, E., Tijssen, J., & Mulder, B. (2008). Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort. *International journal of cardiology*, *126*(3), 379–385. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.044

24. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11):1836-1844. doi:10.1016/s0735-1097(02)01862-4

25. Mills, N. L., & King, T. D. (1976). Nonoperative closure of left-to-right shunts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *72*(3), 371–378.

26. Nassif, M., Abdelghani, M., Bouma, B. J., Straver, B., Blom, N. A., Koch, K. T., Tijssen, J. G., Mulder, B. J., & de Winter, R. J. (2016). Historical developments of atrial septal defect closure devices: what we learn from the past. *Expert review of medical devices*, *13*(6), 555–568. https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1182860

27. Feltes, T. F., Bacha, E., Beekman, R. H., 3rd, Cheatham, J. P., Feinstein, J. A., Gomes, A. S., Hijazi, Z. M., Ing, F. F., de Moor, M., Morrow, W. R., Mullins, C. E., Taubert, K. A., Zahn, E. M., American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular

Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, & American Heart Association (2011). Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *123*(22), 2607–2652. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31821b1f10

28. Butera, G., Romagnoli, E., Carminati, M., Chessa, M., Piazza, L., Negura, D., Giamberti, A., Abella, R., Pomè, G., Condoluci, C., & Frigiola, A. (2008). Treatment of isolated secundum atrial septal defects: impact of age and defect morphology in 1,013 consecutive patients. *American heart journal*, *156*(4), 706–712. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.008

29. Pillai, A. A., Satheesh, S., Pakkirisamy, G., Selvaraj, R., & Jayaraman, B. (2014). Techniques and outcomes of transcatheter closure of complex atrial septal defects - single center experience. *Indian heart journal*, *66*(1), 38–44. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2013.12.016

30. Gonzalez-Barlatay, F., Fournier, A., Raboisson, M. J., & Dahdah, N. (2017). Atrial Septal Defect Closure with Occlutech® ASD Fenestrated Device in a Child with Severe Pulmonary Hypertension. *Pediatric cardiology*, *38*(1), 202–205. https://doi.org/10.1007/s00246-016-1530-4

31. Contractor, T., & Mandapati, R. (2017). Arrhythmias in Patients with Atrial Defects. *Cardiac electrophysiology clinics*, *9*(2), 235–244. https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.02.006

32. Wang, J. K., Chen, S. J., Hsu, J. Y., Lin, S. M., Lin, M. T., Chiu, S. N., Chen, C. A., & Wu, M. H. (2014). Midterm follow-up results of transcatheter treatment in patients with unroofed coronary sinus. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, *83*(2), 243–249. https://doi.org/10.1002/ccd.25185

33. Velasco Forte, M. N., Byrne, N., Valverde, I., Gomez Ciriza, G., Hermuzi, A., Prachasilchai, P., Mainzer, G., Pushparajah, K., Henningsson, M., Hussain, T., Qureshi, S., & Rosenthal, E. (2018). Interventional Correction of Sinus Venosus Atrial Septal Defect and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage: Procedural Planning Using 3D Printed Models. *JACC. Cardiovascular imaging*, *11*(2 Pt 1), 275–278. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.010

34. Hopkins, R. A., Bert, A. A., Buchholz, B., Guarino, K., & Meyers, M. (2004). Surgical patch closure of atrial septal defects. *The Annals of thoracic surgery*, *77*(6), 2144–2150. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.10.105

35. Yang, M. C., & Wu, J. R. (2018). Recent review of transcatheter closure of atrial septal defect. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, *34*(7), 363–369. https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.05.001

36. Turner, D. R., Owada, C. Y., Sang, C. J., Jr, Khan, M., & Lim, D. S. (2017). Closure of Secundum Atrial Septal Defects With the AMPLATZER Septal

Occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circulation. Cardiovascular interventions*, *10*(8), e004212. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212

37. Abaci, A., Unlu, S., Alsancak, Y., Kaya, U., & Sezenoz, B. (2013). Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, *82*(7), 1123–1138. https://doi.org/10.1002/ccd.24875

38. Martínez-Quintana, E., & Rodríguez-González, F. (2016). Risks Factors for Atrial Septal Defect Occlusion Device Migration. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc*, *25*(5), e63–e65. https://doi.org/10.1055/s-0034-1395976

39. Johnson, J. N., Marquardt, M. L., Ackerman, M. J., Asirvatham, S. J., Reeder, G. S., Cabalka, A. K., Cetta, F., & Hagler, D. J. (2011). Electrocardiographic changes and arrhythmias following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, *78*(2), 254–261. https://doi.org/10.1002/ccd.23028

40. Walsh, M. A., Bialkowski, J., Szkutnik, M., Pawelec-Wojtalik, M., Bobkowski, W., & Walsh, K. P. (2006). Atrioventricular block after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *Heart (British Cardiac Society)*, *92*(9), 1295–1297. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.084988

41. Gordon, B. M., & Moore, J. W. (2009). Nickel for your thoughts: Survey of the Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC) for nickel allergy. *The Journal of invasive cardiology*, *21*(7), 326–329.

42. Galiè, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M., Simonneau, G., & Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*, *353*(20), 2148–2157. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010

43. Akagi, S., Nakamura, K., Akagi, T., Nakagawa, K., Takaya, Y., Sarashina, T., Ejiri, K., & Ito, H. (2016). Feasibility of Repairing Defects Followed by Treatment with Pulmonary Hypertension-specific Drugs (Repair and Treat) in Patients with Pulmonary Hypertension Associated with Atrial Septal Defect: Study Protocol for Interventional Trial. *Acta medica Okayama*, *70*(5), 397–400. https://doi.org/10.18926/AMO/54600

44. Ruiz, C. E., Gamra, H., Mahrer, P., Allen, J. W., O'Laughlin, M. P., & Lau, F. Y. (1992). Percutaneous closure of a secundum atrial septal defect and double balloon valvotomies of a severe mitral and aortic valve stenosis in a patient with Lutembacher's syndrome and severe pulmonary hyper-

tension. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, *25*(4), 309–312. https://doi.org/10.1002/ccd.1810250411

45. Aminde, L. N., Dzudie, A., Takah, N. F., Ngu, K. B., Sliwa, K., & Kengne, A. P. (2015). Current diagnostic and treatment strategies for Lutembacher syndrome: the pivotal role of echocardiography. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, *5*(2), 122–132. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.03.07

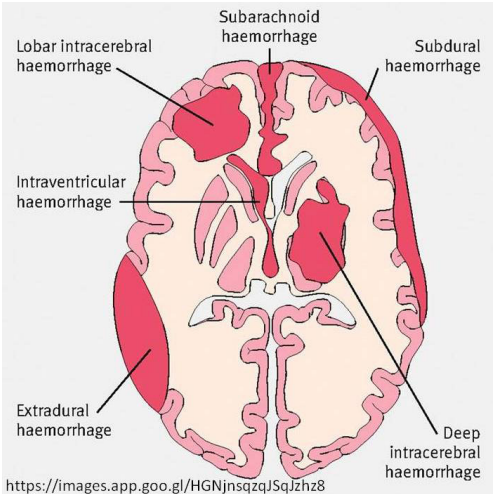
Bölüm 4

TÜMÖR DIŞI VE TÜMÖRAL İNTRAKRANİYAL KANAMALARDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Nurten ANDAÇ BALTACIOĞLU[1]

1 Dr, VKV Amerikan Hastanesi, Radyoloji Bölümü, nurtenandac@yahoo.com ORCID NO: http://orcid.org/0000-0001-9844-3886

İntrakraniyal Kanamalar



Resim 1. *Değişik intrakraniyal kanamaların şematik görünümü.*

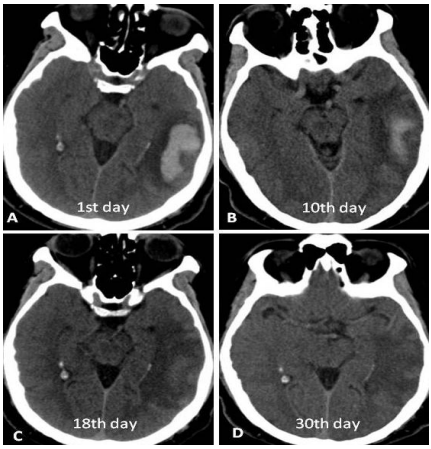
İntrakraniyal kanamalar dört başlık altında toplanır: *1-epidural, 2-subdural, 3-subaraknoid, 4-intraparankimal* (Resim 1). Epidural ve subdural kanamalarda en önemli etiyolojik faktör travmadır (1). Yaşlı hastalarda spontan subdural kanamalar izlenebilir. Subraknoid kanamaların en sık nedeni intrakraniyal anevrizma rüptürleri olsa da kafa travmalarında da görülebilirler (1). Spontan intrakraniyal kanamalar en sık intraparankimal kanama formunda izlenir. Çoğunlukla altta yatan herhangi bir sebep olmaksızın hipertansiyona (%50) sekonder oluşur (2). Diğer bilinen fakat daha nadir izlenen primer sebep amiloid anjiopatidir. Yaklaşık %20 hastada altta yatan ikincil bir sebep vardır; *arteriovenöz malformasyonlar, hemorajik iskemik inme, serebral venöz sinüs trombozu, koagülopatiler ve tümörler.*

İntraparankimal Kanamaların Radyolojik Bulguları

Bilgisayarlı Tomografi

İntraparankimal kanamalar Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de hiperdens kitleler şeklinde izlenirler. BT yoğunluk değerleri 50-70 HU arasındadır. Hiperdens hematom genellikle 1-6 hafta içerisinde izodens hale gelir (Resim 2). Hemoglobin (Hb) değeri 8-10 g/dl'nin altında olan ve kanama diyatezi olan hastalarda izodens de izlenebilirler (3). Koagülopatiye sekonder kanamalarda ya da trombolitik tedavi altında meydana gelen kanamalarda kanama içerisinde sıvı-sıvı seviyesi izlenebilir (Resim

3) (4). Hematom alanları kronik dönemde hipodens izlenir ve içerilerinde kalsifikasyon olabilir.



Resim 2. *Kontrastsız Kraniyal BT incelemesi. Intraserebral kanamanın zaman içindeki değişimi.*

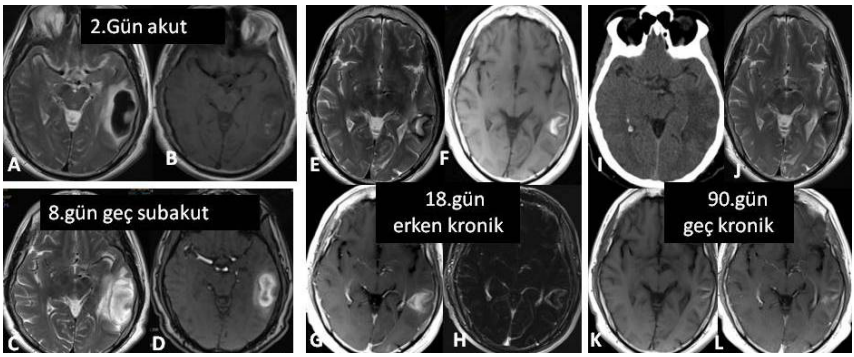
Resim 3. *IV trombolitik tedavi sonrası gelişen intraserebral kanamanın içerisinde sıvı-sıvı seviyesi.*

Magnetik Rezonans Görüntüleme

İntraparankimal kanamaların Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sinyal özellikleri kanama alanı içerisindeki Hb evresine ve kullanılan MRG sekansına göre değişir. Hb molekülünün dış yörünge elektronlarının manyetik özellikleri, molekülün manyetik alan içerisindeki davranışını belirler. Kanama durumunda üç farklı manyetik davranış vardır: diamanyetik, paramanyetik, süperparamanyetik. OxyHb diamanyetiktir (çiftlenmemiş elektron yok). DeoxyHb ve metHb paramanyetik-

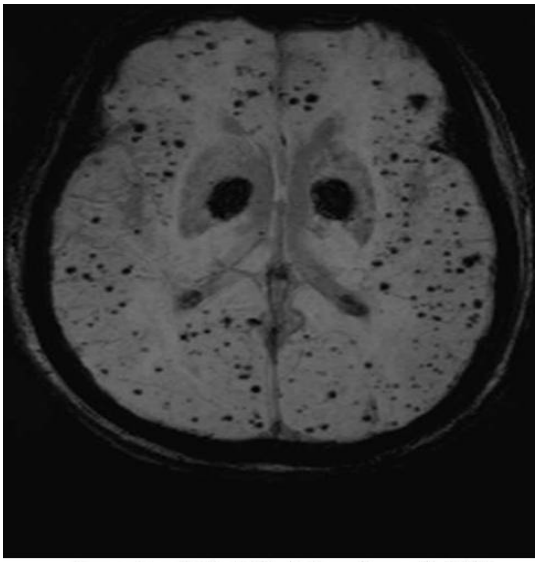
tir (çiftlenmemiş elektron var). Hemosiderin (çok sayıda çiftlenmemiş elektron var) süperparamanyetiktir. Çiftlenmemiş (unpaired) elektronlar manyetik alan homojenitesini bozarlar. Bu da hem T1 hem de T2 relaksasyon zamanlarını uzatır. Fakat bu etki Hb molekülünün paramanyetik merkezi ile su molekülünün arasındaki mesafe arttıkça azalır. MetHb'de su molekülleri paramanyetik merkeze yakındır. Bu nedenle uzamış T1 ve T2 relaksasyon zamanları her iki sekansta da sinyali artırır. DeoxyHb'de demir atomu molekülün merkezinde değildir. Dış yörüngedeki çiftlenmemiş elektronlar su molekülü ile elektron alışverişinde bulunamazlar ve manyetik alan inhomojenitesi dolayısı ile T1 ve T2 relaksasyon zamanları kısalır ve sinyal azalır.

İntraparankimal kanamalar zaman periyodu açısından altı farklı evreye ayrılır: *1-hiperakut (< 6 saat), 2-akut (7 saat-3 gün), 3-erken subakut (4-7 gün), 4-geç subakut (1-4 hafta), 5-erken kronik (aylar), 6-geç kronik (aylar-yıllar)* (5). İntraparankimal kanamaların farklı zaman periyodlarındaki Hb evreleri ve MRG sinyal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (Resim 4). Hb fazından ya da kanama evresinden bağımsız olmak üzere tüm serebral kanamalar gradient eko (GRE) ve susceptibility ağırlıklı (SWI) incelemelerde hipointens olarak izlenirler. Kan ürünlerine olan yüksek duyarlılıkları nedeni ile GRE ve SWI sekansları intrakranial kanama tanısı ve takibi açısından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (6). Özellikle hipertansiyona sekonder bazal ganglia, talamus ve beyin sapında oluşan kronik mikrokanamaların tanısı ile amyloid anjiyopatiye sekonder oluşan subkortikal yerleşimli multipl kronik kanamaların tanısında önemlidir (Resim 5).



Resim 4. *Intraserebral kanamanın MRG'de kanamanın yaşına bağlı görünüm özellikleri. A,B. Akut faz. DeoxyHb'den dolayı T2A incelemelerde hipointens sinyal, T1A incelemelerde izo/hipointens sinyal. C,D. Geç subakut faz. Ekstrasellüler metHb'den dolayı T2A ve T1A incelemelerde hiperintens sinyal. E,F,G,H. Erken kronik faz. T2A incelemelerde belirgin çevresel hipointens hemosiderin halkası. T1A ve T2A incelemelerde hematom ortasındaki metHb'e bağlı parsiyel hiperintens sinyal. Kanama çevresinde subtraksiyon incelemelerde (H) daha net izlenen çevresel opaklaşma. I,J,K,L. Geç kronik faz. Geç dönem*

(hemosiderin ve ferritinden) kan ürünleri T2A incelemelerde (J) hipointens izlenmekte. Çevresel kontrastlanma devam ediyor.



Resim 5. *SWI inceleme. Amiloid anjiopatisi olan hasta. Beyin parankiminde, özellikle gri-beyaz cevher bileşkesinde yerleşimli, yaygın çok sayıda milimetrik boyutlarda hipointens sinyal değişikliği. Mikrokanamalar.*

Tablo 1. *İSK'nın zamana bağımlı MRG sinyal özellikleri.*

İSK evresi	Başlangıçtan beri geçen zaman	Hemoglobin durumu	MRG sinyal intensitesi		
			T1A	T2A	GRE
Hiperakut	*< 6st*	*İS oxyHb*	*Izo*	*Hiper*	*Hipo*
Akut	7 st-3 gün	İS deoxyHb	Izo	Hipo	*Hipo*
Erken subakut	4-7 gün	İS metHb	Hiper	Hipo	*Hipo*
Geç subakut	1-4 hafta	İS metHb	Hiper	Hiper	*Hipo*
Erken kronik	aylar	ES metHb +hemosiderin	Hiper	Hiper *+hipo rim*	*Hipo*
Geç kronik	Aylar-yıllar	hemosiderin	Izo	Hipo	*Hipo*

İSK:intraserebral kanama, İS: intrasellüler, ES: ekstrasellüler

İntratümöral kanamalar

İntratümöral kanamalar tüm intraserebral kanamaların %1-15'ini oluşturur (7). Olguların %9-58'inde tümörün ilk bulgusu olabilir (8). Tümör kitlesinin ani artması sonucu komşu nöral yapılara bası yaparak ya

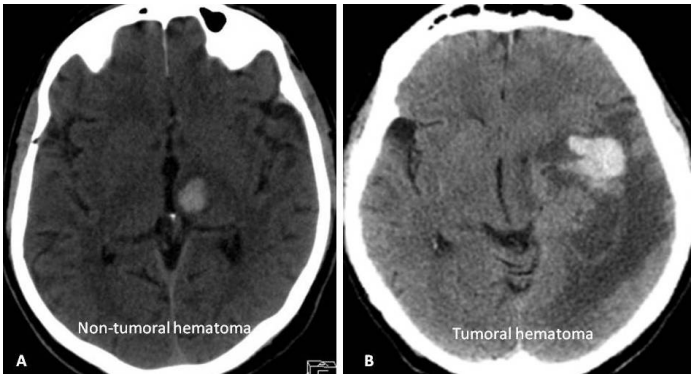
da herniasyona neden olarak klinik bulgu verirler ya da ani ölüme sebep olabilirler (2). Metastatik tümörlerde primer tümörlere göre daha sıktır (9). En önemli nedenleri; *hızlı tümör büyümesi, hızlı tümör nekrozu, tümörün çevre pankimal damarları invazyonu ve yeni oluşan zayıf tümör damarlarının rüptürüdür* (10). Radyolojik incelemelerde intraparankimal bir kanama gördüğümüzde, bunun altında bir tümör saklanmış olabileceği unutulmamalıdır. En sık intratümöral kanama gösteren primer ve metastatik intrakraniyal tümörler Tablo 2'de verilmiştir. Öte yandan tümör içi kanama sadece intraparankimal kanama olmayabilir. Subaraknoid, intraventriküler, subdural ve epidural kanama ya da bunların bir kombinasyonu şeklinde de izlenebilir (11). Navi ve arkadaşlarının sunduğu bir çalışmada, intrakraniyal tümör nedeni ile takip edilen ve intratümöral kanama gelişen 208 hastanın 181'inde (%87) intraserebral kanama izlenirken, 46 hastada (%22) subaraknoid, 28 hastada (%14) intraventriküler, 18 hastada (%9) subdural kanama ve 46 hastada (%22) ise çok kompartmanlı kanama izlenmiştir (12).

Tablo 2. *Kanamalı intrakraniyal tümörler.*

Primer tümörler	Metastatik tümörler
Glioblastome multiforme	Tiyroid papillary Ca
Oligodendroglioma	Renal hücreli Ca
Pilositik astrocitoma	Melanoma
Menengioma	Koriokarsinom
Neurinoma	Embryonal Ca
Pineositoma	Hepatosellüler Ca
Germinoma	Bronkojenik Ca
Pituiter adenoma	Meme Ca
Santral neurositom	Prostate Ca
Hemangiopercsitom	Lösemi
Hemangioblastoma	Lenfoma
Lenfoma	
Ependimom	
Kordoma	
Kavernöz hemangioma	
Koroid plexus papillom	
Kolloidal kist	

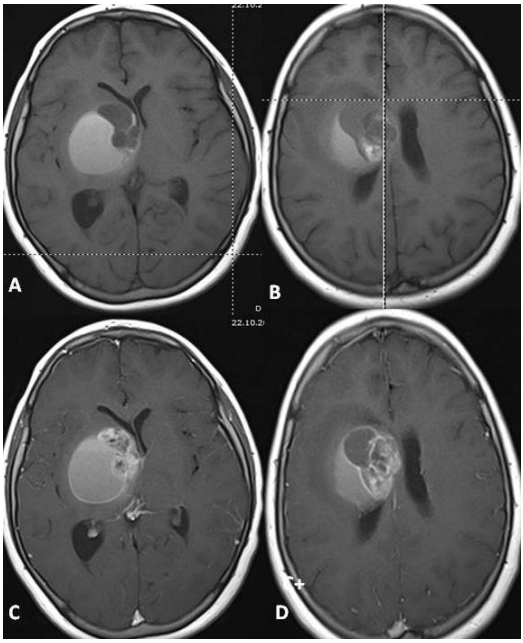
İntratümöral kanamaları tümör-dışı kanamalardan ayıran görüntüleme bulguları;

1) Çevre ödemi tümör-dışı kanamalara göre daha belirgindir (Resim 6).



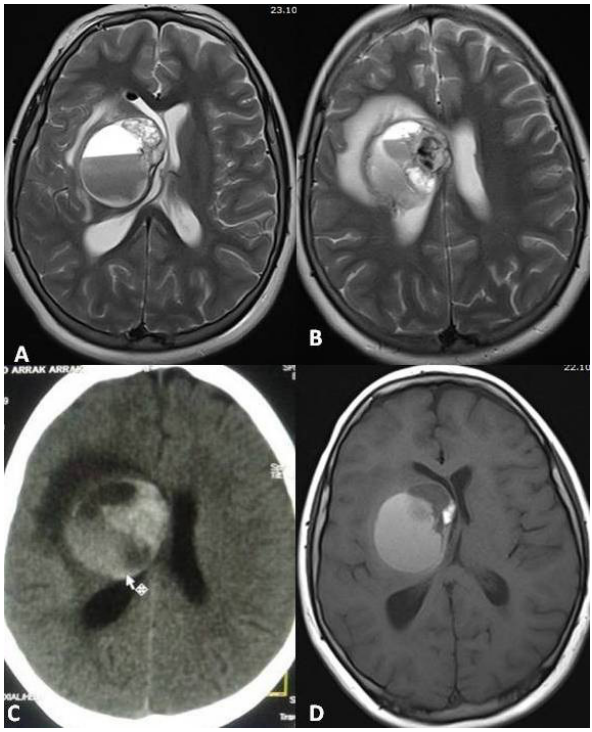
Resim 6. *BT incelemesi. Non-tümöral (A) ve tümöral (B) kanama.Tümöral kanama çevresinde geniş ödem alanı izlenmektedir.*

2) Erken dönemde lezyon içerisinde/çevresinde yoğun kontrast tutulumu izlenebilir (Resim 7).



Resim 7. Ependimom. Kontrastsız *(A,B)* ve kontrastlı *(C,D)* T1A MRG incelemeleri. Lezyonun anterio-medial kesiminde kontrast tutulumu izleniyor.

3) BT dansitesi yada MRG sinyal intansitesi heterojendir (Resim 8).

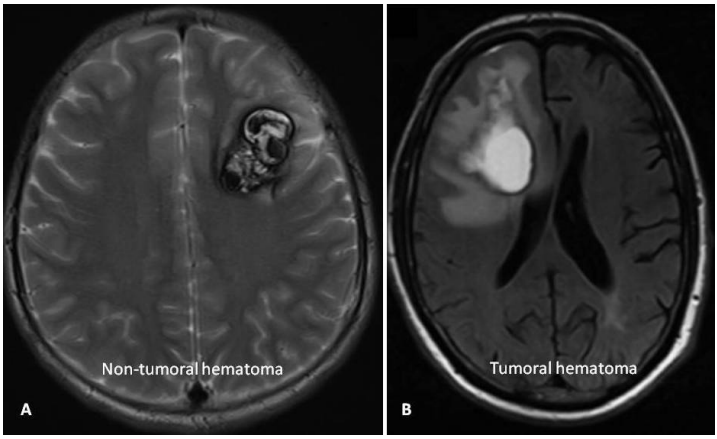


Resim 8. *Ependimoma. Tümöral kanama sonrası MRG (A,B,D) ve BT (C) görüntüleri. Hematom içerisinde sıvı-sıvı seviyesi (A). Tümörün sinyal intensitesi hem T1A ve T2A MRG incelemelerde hem de BT dansitesi heterojen izlenmekte.*

4) Metastazlarda başka kontrast tutan lezyonlar da vardır.

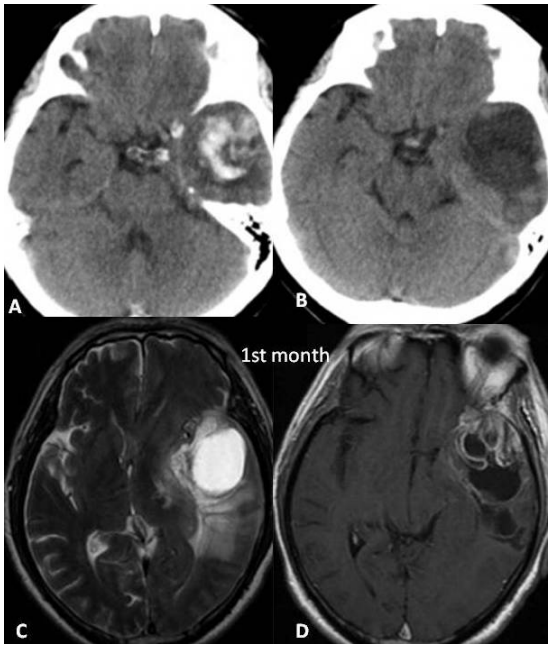
5) Hematom içerisinde debris-sıvı seviyelenmesi olabilir (Figure 8A).

6) Kanama çevresinde hemosiderin halkası olmayabilir, takipte kaybolabilir ya da düzensiz izlenebilir (Resim 9). Hemosiderin izlenmeyen alanlar tümör-hematom ara yüzünü, çepersel hemosiderin ise tümör-normal parankim ara yüzünü belirtir.



Resim 9. A. *Spontan intraserebral kanama. T2A incelemelerde lezyon çevresinde tam bir hipointens hemosiderin halkası izleniyor. B. Tümöral kanama. FLAIR incelemede lezyon anterio-lateral kesiminde hemosiderine bağlı hipointens halka izlenmiyor.*

7) Takipte hematom rezorbe olmasına rağmen ödem ve kitle etkisi devam edebilir (Resim 10).



Resim 10. *Sol temporal kanama. BT incelemesi (A,B). Basit imtraparankimal kanama dışında etiyoloji açısından başka şüpheli bir bulgu izlenmiyor. Birinci ay T2A ve kontrastlı takip MRG incelemeleri (C,D). Lezyon çevresinde belirgin ödem ve lezyonda yoğun heterojen kontrastlanma izleniyor. Patolojik tanı: Glioblastome multiforme.*

8) Bazı durumlarda tümör büyük bir hematom tarafından komprese edilmişse, tümörü ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle takip incelemeler çok önemlidir (Resim 11).

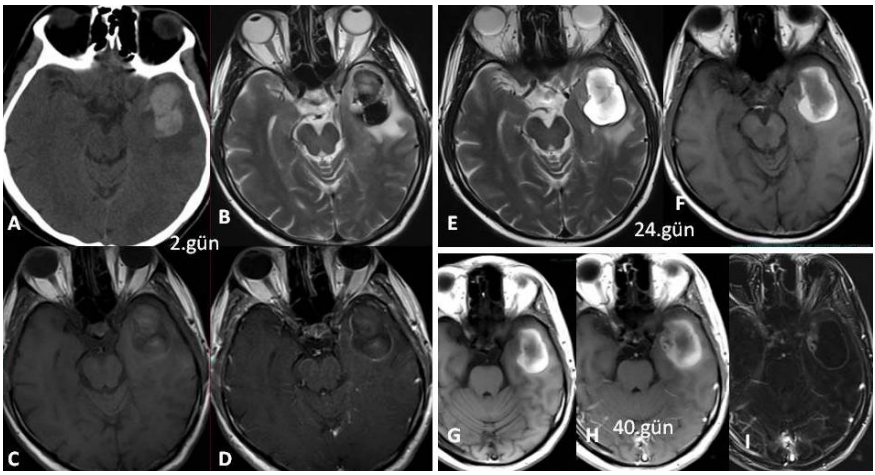
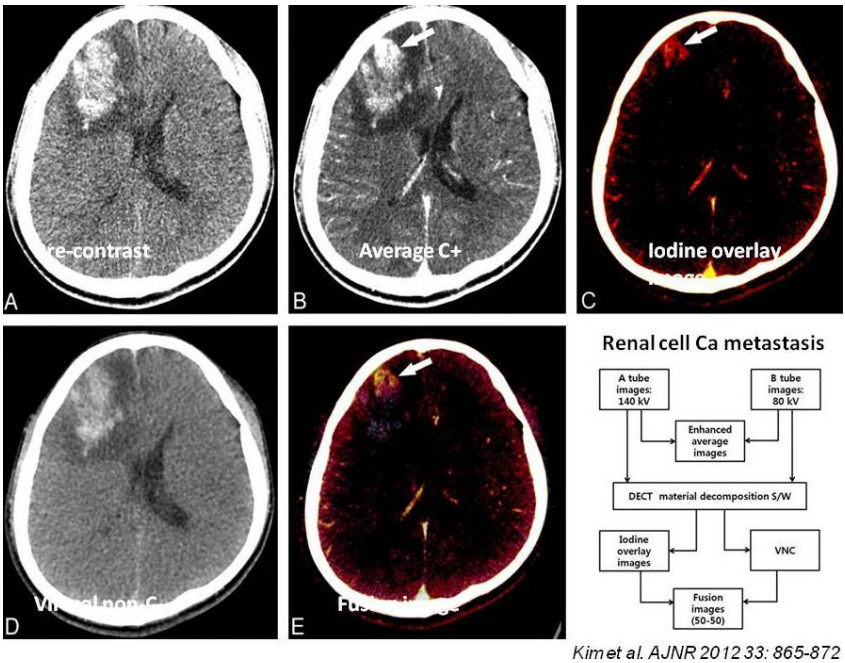


Figure 11. *A. BT'de sol temporal hematom. B,C. MRG'de T2A incelemelerde hipointens, T1A serilerde izo-hipointens akut dönemde kanama ile uyumlu sinyal değişiklikleri. D. Kontrastlı incelemelerde hematom çevresinde ince rim tarzında opaklaşma. Belirgin kitle boyanması yok. E,F. 24.günde alınan MRG incelemelerinde hiperintens metHb hala devam etmekte fakat lezyon ortasında metHb dönüşümü oluşmamış ve T1A incelemelerde hipointens. G. Lezyon çeperinde metHb 40.günde de devam etmekte. G,H,I. 40.günde alınan kontrol incelemelerde ince rim tarzında çepersel opaklaşma devam etmekle birlikte, lezyonun anteromedialinde subtrakte görüntülerde daha belirgin izlenen nodüler opaklaşma. Patolojik tanı: Ependimom.*

9) MRG'de kanamanın devinimindeki klasik fazlar izlenmeyebilir. Bunun nedeninin tümör dokusundaki hipoksi olduğu düşünülmektedir (13). Hematomun periferinden başlayarak santrale doğru deoxyHb'nin oksijenasyon ile metHb'e dönüşmesi beklenir. Özellikle tümörün santral kesiminde oluşan hipoksik durum bu dönüşümün gerçekleşmesini engeller ve tümörün santrali T1A ve T2A sekanslarda uzun süre -2 aya kadar-hipointens kalabilir. Benzer şekilde metHb'nin ferritin ve hemosiderine dönüşmesi de oksijene gereksinim duyduğu için intratumoral kanamanın çevresinde oluşan metHb 1.5 yıl kadar devam edebilir (Resim 11F,G).

10) Akut ve erken subakut dönemde BT'de yüksek dansite ya da MRG'de metHb'den dolayı yüksek sinyal intansitesi nedeni ile tümöre ait kontrast tutulumu kanamadan ayırt edilemeyebilir. Bu nedenle tümöral kanamalarda MRG incelemesinin ilk 3 gün içerisinde yapılması önemlidir. Bu sayede MRG'de hiperintens izlenen metHb'nin tümörün sinyal özelliklerini maskeleyici etkisi önlenmiş olur. Eğer metHb oluşmuşsa

ya da BT incelemesi yapıyorsak subtraksiyon incelemeleri önemlidir. Dual enerji BT (Resim 12) ve dijital subtraksiyon MR teknikleri (Resim 11G,H,I) ile doku kontrastlanması daha net ortaya konur (14,15,16).



Resim 12. *35 y, erkek hasta. Bilinen renal hücreli karsinom. A. Kontrastsız BT'de sağ frontal hematom. B. 80kV-140kV ile elde edilen dual energy kontrastlı averaj BT incelemesinde lezyon anteriorunda şüpheli opaklaşma (beyaz ok). C. 80kV-140kV ile elde edilen dual energy verisinin ayrı ayrı işlenmesi ile elde edilen görüntülerde, beyin parankimi ve kan ürünleri baskılanıp iyotlu kontrast madde tutan alan kırmızı ile renklendirilerek daha belirgin hale geliyor. Patolojik tanı: Renal hücreli karsinom metastazı.*

Sonuç olarak;

1. Her intraserebral kanamanın altında bir tümör olabileceği unutulmamalıdır.

2. Özellikle;

a. BT'de densite özellikleri ya da MRG'de sinyal özellikleri heterojen izlenen,

b. çevresinde geniş ödem alanı bulunan,

c. zaman içinde klinik progresyona neden olan hastalar tümöral kanama açısından mutlaka takip edilmelidir.

3. Parankim içerisinde eş zamanlı olarak birden fazla alanda kanama izlenmesi durumunda metastaik kanama akılda tutulmalıdır.

4. Spontan intraparankimal kanamalarda da çepersel opaklaşma izlenebilir. Fakat takiplerde opaklaşma paterninin değişmesi ve özellikle hematom duvarında yer yer nodüler ve heterojen opaklaşma izlenmesi tümöral kanama açısından anlamlıdır.

5. Subtraksiyon teknikleri kan ürünlerini kontrast maddeden ayırmak açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1) Naidech AM. Intracranial Hemorrhage. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(9): 998–1006.

2) Zeng C, Tang S, Jiang Y, Xiong X, Zhou S. Seven patients diagnosed as intracranial hemorrhage combined with intracranial tumor: case description and literature review. Int J Clin Exp Med 2015; 8(10):19621–19625.

3) Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of Intracranial Hemorrhage. J Stroke 2017;19(1):11–27. doi:10.5853/jos.2016.00563

4) Pfleger MJ, Hardee EP, Contant CF et-al. Sensitivity and specificity of fluid-blood levels for coagulopathy in acute intracerebral hematomas. AJNR 1994;15 (2):217-23.

5) Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. Stroke 2014;45(3):903-908. doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003701

6) Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. JAMA 2004;292(15):1823-30. doi:10.1001/jama.292.15.1823

7) Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous Intracranial Hemorrhage Caused by Brain Tumor: Its Incidence and Clinical Significance. Neurosurgery 1982;10(4):437–444. doi.org/10.1227/00006123-198204000-00004

8) Kondziolka D, Bernstein M. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. Neurologia medico-chirurgica 1992;32(3):852-857. doi.org/10.3171/jns.1987.67.6.0852

9) Iwama T, Ohkuma A, Miwa Y, et al. Brain Tumors Manifesting as Intracranial Hemorrhage. Neurol Med Chir 1992;2(3):130-135. doi.org/10.2176/nmc.32.130

10) Bitoh S, Hasegawa H, Ohtsuki H, Obashi J, Fujiwara M, Sakurai M. Cerebral neoplasms initially presenting with massive intracerebral hemorrhage. Surgical Neurology 1984;22(1):57-62. doi.org/10.1016/0090-019(84)90230-1

11) Wakai S, Kumakura N, Nagai M. Lobar intracerebral hemorrhage. A clinical, radiographic, and pathological study of 29 consecutive operated cases with negative angiography. J Neurosurg 1992;76(2):231-8.

12) Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. Neurology 2010;74:494-501. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cef837

13) Gro ssman ASW, Gomori RI, Hackney JM, Goldberg DB, Zimmerman HI, Bilaniuk RA. Hemorrhagic intracranial malignant neoplasms: spin-e-

cho MR imaging. Radiology 1987;164(1):71–77. doi:10.1148/radiology.164.1.3588929

14) **Lee VS**, Flyer MA, Weinreb JC, Krinsky GA, et al. Image subtraction in gadolinium-enhanced MR imaging. American Journal of Roentgenology 1996;167:1427-1432. doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956572

15) Postma AA, Hofman PAM, Stadler AAR, et al. Dual-Energy CT of the Brain and Intracranial Vessels. American Journal of Roentgenology 2012;199:S26-S33. doi.org/10.2214/AJR.12.9115

16) Gupta R, Phan CM , Leidecker C, et al. Evaluation of Dual-Energy CT for Differentiating Intracerebral Hemorrhage from Iodinated Contrast Material Staining. Radiology 2010;257(1):205-211. doi.org/10.1148/radiol.10091806

Bölüm 5

GEÇMİŞTEN GELECEĞE

LİNGUAL ORTODONTİ

İbrahim Emir MERTOĞLU[1]

Elif Dilara ŞEKER[2]

1 Diş Hekimi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, dhemirmertoglu@gmail.com

2 Dr Öğretim Üyesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, elseker@bezmialem.edu.tr

GİRİŞ

Ortodonti dişlerdeki çapraşıklıkların, çenelerdeki sapmaların, yüz yapılarındaki problemlerin teşhisini ve tedavisini üstlenen bir diş hekimliği dalıdır. Önceki dönemlerde genellikle küçük çocuklara uygulanan ortodontik tedavi, günümüzde erişkin hastaların artan talebi nedeni ile erişkinlere de sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır (Amasyali & Uysal, 2011).

İyi bir estetiğe kavuşma isteği, insanların ortodontik tedavi görme motivasyonunda en önemli kriterdendir. Geleneksel ortodontik tedavilerde kullanılan dışarıdan fark edilen braket ve tellere kıyasla özellikle erişkinlere yönelik estetik çözümler bulmak için diş renginde braket ve ark telleri tanıtılmıştır. Ancak bu materyaller de kısıtlı bir estetik sunmaktadır. Estetik beklentisi yüksek olan ortodonti hastalarında bu problemi aşmak için braketleri lingual tarafa yerleştirerek labial yüzeye dokunmadan tedaviyi mümkün kılan "Lingual Ortodonti " metodolojisi doğmuştur (Özdiler, 2015).

LİNGUAL ORTODONTİNİN GELİŞİMİ

Lingual ortodonti ilk tanıtıldığı dönemlerde ortodontistler tarafından "Nihai Estetik Aparey" olarak adlandırılmıştır.

Lingual tekniğin gelişiminde 1726 yılında, Dr. Pierre Fauchard (Fauchard, 1746) dişlerin lingual yüzeylerinde braket kullanma olasılığını önerdi. 1841'de Dr. Pierre Joachim Lefoulon (Walter, 1981) arkın genişlemesi ve dişlerin hizalanması için ilk lingual arkı tasarladı.

Bugün kullanılan şekli ile güncel lingual ortodonti tekniği (çoklu braket sistemleri) 1970'lerde başlamıştır. Bu kapsamda 1975 yılında Craven Kurz ve Jim Mulick dişin lingual yüzeylerine bondlanmış plastik braket kullanarak araştırmalarına başlamış ve Kurz lingual braketini geliştirmişlerdir. Bu braket tipi daha sonra modifiye edilerek 1990 yılında 7. nesil Ormco Lingual Braketi tasarlanmıştır (Pablo Echarri, 2006).

Bu esnada, lingual teknik ile ilgili önemli bir atılım da Japonya sınırlarında yer alan Kangawa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde Dr. Kinya Fujita tarafından yapılmıştır (Kinya Fujita, 1979). Bununla birlikte lingual teknik ile ilgili Dr. Fujita'nın motivasyonu estetik beklentileri karşılamaktan ziyade, yumuşak dokuları (dudaklar ve yanaklar) braket içindeki olası bir darbeden korumak için dövüş sanatlarıyla uğraşan hastaların ortodontik ihtiyaçlarını karşılamaktı (Pablo Echarri, 2006; Kinya Fujita, 1979, 1982; K Fujita, 2001).

Amerika Birleşik Devletleri'nde bu alandaki öncüler, lingual yüzeylerde Unitek labial braketlerini (3M Unitek) kullanan Dr. Kelly (Kelly,

1982) ve lingual yüzeylerde Begg'in light wire braketler kullanan Dr. Raige'dir (Raige, 1982). Dr. Creekmore ise bir laboratuvar sistemi (Slot Machine) ile birlikte dikey slot lingual braketleri ile tam bir teknik geliştirmiştir (Creekmore, 1989).

DÜNYA GENELİNDE LİNGUAL ORTODONTİNİN GELİŞİMİ VE DERNEKLER

Lingual ortodontinin gelişimi hem hastalar hem de ortodontistler tarafından büyük beklentilerle karşılanmıştır ancak tedavi sonuçları bakımından hayal kırıcı verilerin yayınlanması ve yüksek maliyet bu tedaviye duyulan başlangıçtaki heyecan ve hayranlığın giderek azalmasına neden olmuştur (Özdiler, 2015). 1990'larda özellikle Amerika'da lingual ortodontiye ilginin azalmasındaki muhtemel nedenin vaka seçimindeki hatalardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bunun nedenleri arasında ise yetersiz eğitim, zayıf gelişmiş laboratuvar sistemleri ve önceden oluşturulmuş ark tellerinin bulunmaması sıralanmıştır. 1996'da Craven Kurz, William Laughlin, Thomas Creekmore, Jim Wildman, Giuseppe Scuzzo, Didier Fillion ve Pablo Echarri Colorado'da lingual tekniği yeniden başlatmak amacıyla 'Lingual Study Group' kurmuşlardır. 1987 yılında kurulan ancak uzun yıllar aktif olmayan Amerikan Lingual Ortodonti Derneği (ALOA) ise 1997 yılında yeniden aktif hale getirilerek günümüzde hala birçok ülkeden artan sayıda klinisyen çekmeye devam etmektedir.

Fransa'da Dr. Didier Fillion, lingual ortodonti tarihi ve gelişiminde önemli bir rol oynamış olup Avrupa Lingual Ortodonti Derneği (ESLO), Société Française d Orthodontie Linguale (SFOL), İngiliz Lingual Ortodonti Derneği (BLOS) ve son zamanlarda Dünya Lingual Ortodonti Derneği (WSLO) gibi çok dilli bilimsel toplumun kurulmasını teşvik etmiştir (Fillion, 1998).

LİNGUAL BRAKET SİSTEMLERİ

Conceal (Thomas Creekmore):

Horizontal slot yerine vertikal slot kullanılması tercih edilmektedir. Bu yaklaşım, ark teli yerleştirilmesini ve çıkarılmasını daha kolay hale getirmiştir (Creekmore, 1989).

Fujita Lingual Braket:

Fujita braketler oklüzal slota sahiptir ve bu özellik ark tellerinin takılması ve çıkarılması sırasında kolaylık sağlamaktadır. Günümüzdeki Fujita braketleri multi-slot braketlerdir. Ön grup ve premolar braketleri 3, molar braketler ise 5 slota sahiptir (Chatoo, 2013).

STb (Scozo-Takemoto Braketleri- Ormco):

Straight-wire lingual braketler Scozzo ve Takemoto (Scuzzo, 2004) tarafından, lingual ortodontik tedavilerin hız, konfor ve güvenirliğini artırmak için 2003 yılında geliştirilmiştir. Ark tellerindeki offset bükümlerini elimine etmek için dizayn edilmiştir. STb braketler kalınlığı 1.5mm olduğu için hastalara konuşma zorluğu açısından minimum rahatsızlık vermektedirler. 2009 yılında ise yeni bir STb Light Lingual Braket sistemi geliştirilmiş ve bu yeni dizaynda daha az sürtünmeyle daha düşük kuvvetler uygulanmasına olanak verilmiştir. Ayrıca braket boyutlarının daha da küçülmesi hastanın konforunu artırmıştır (Scuzzo & Takemoto, 2010).

Forestadent Lingual Braketler:

Forestadent lingual braketler, basit vakaların tedavisi için 2D ve komplex vakalar için 3D olarak bulunmaktadır. Kullanımı ve ark telinin takılıp çıkarılması kolay olan self ligating şeklinde vertikal slotlara sahip braketlerdir (Fansa, Keilig, Reimann, Jäger, & Bourauel, 2009).

Stealth Braketler:

American Orthodontics tarafından yapılan basit eski jenerasyon braketlerdir. Yardımcı (auxiliary) araçlar kullanmadan zayıf rotasyon kontrolüne sahiptir (Quadrelli & Veneziani, 2007).

Philippe Self Ligating Lingual Braketler:

Dişlerin lingual yüzeylerine direkt olarak yapıştırılabilirler. Bu braketlerin slotları yoktur ve sadece 1. ve 2. düzen hareketleri verebilmektedir (Macchi, Tagliabue, Levrini, & Trezzi, 2002).

Kelly Braket:

Ark teli ile braket arasında iki gerçek temas noktasına sahip olması nedeniyle en iyi rotasyon kontrolü sağlayabilen braketlerdir. Unitek'in labial braketlerinin linguale adapte edilmesi ile kullanılmakta olup herhangi bir özel teknikle ilişkili değildir (Kelly, 1982).

Kurz Braketleri:

1. jenerasyon lingual braketler Ormco tarafından 1976 yılında üretilmiştir. 1. jenerasyon 0.018 inch slotlu, ısırma düzlemi ve yuvarlak marjinler içerip, hook içermeyen büyük braketlerdir. İkinci jenerasyonda (1980), kanin dişlerdeki braketlere hooklar takılmıştır. Üçüncü jenerasyonda (1981), molar tüplerle birlikte bütün braketlere hooklar yerleştirilmiştir. Dördüncü jenerasyonda (1982-1984) ark telinin yerleştirilmesini kolaylaştıran daha alçak bir profil sunulmuştur. Beşinci jenerasyonda (1985-1986) ısırma düzlemi yüzeyi ve tork arttırılmış, molar braketlerde ekstradan transpalatal bar için bir tüp yerleştirilmiştir. Altıncı jenerasyon-

da (1987-1990) hooklar uzatılıp, transpalatal bar eklentisi bir opsiyona dönüştürülmüş ve ikinci molar için bir menteşe kapaklı (hinge-cap) tüp geliştirilmiştir. Yedinci ve son jenerasyonda kare olan ısırma düzlemi eşkenar şeklinde dörtgene çevrilip, braketler arası mesafe artırılmış ve premolarlardaki braketler mesio-distal olarak genişletilip daha iyi bir rotasyon kontrolü sağlanmıştır (Pablo Echarri, 2006).

In-ovation-L Braket (GAC):

Küçük boyutlarından dolayı daha iyi hasta konforu ve daha fazla interbraket mesafesi sağlamaktadır. Self ligating klipslerine sahip olması sayesinde her kontrolde yeniden ligatürleme gerektirmemektedir (Özdiler, 2015).

İbraces (Incognito):

Dirk Wiechmann tarafından geliştirilmiştir. Normalde 2 ayrı üretim süreci olan, braket üretimi ve braket konumlandırılmasını CAD/CAM teknolojisini kullanarak aynı zamanda gerçekleştirmektedir. Sistemin avantajları; düşük profil, daha az hasta rahatsızlığı olarak özetlenebilir (Wiechmann, Rummel, Thalheim, Simon, & Wiechmann, 2003).

LİNGUAL ORTODONTİDE LABORATUAR AŞAMALARI

Custom Lingual Appliance Set-up Service (CLASS) Sistem:

CLASS sisteminde öncelikli olarak malokluzyonlu modelden set-up model elde edilir. Bu işlemin ardından model üzerinde braketler uygun konumlarına yerleştirilir. Cap tekniği kullanılarak akrilik parçalarla birlikte braketler hastanın maloklüzyon içeren modeli üzerine taşınır. Daha sonra bu model üzerinde kişiye özel olara hazırlanmış kaideler üretilir (Buso-Frost & Fillion, 2006).

Torque Angulation Reference Guide (TARG) Sistem:

TARG makinesi 1984 yılında Ormco firması tarafından tanıtılmıştır. Bu cihaz lingual ortodontide laboratuvar aşamasında yardımcı bir eleman olarak tasarlanmıştır (Fillion, 1989). Bu teknik dişlerin gerekli olan angulasyon ve tork değerlerinde seviyelenmesini sağlayacak konumlandırma imkanı sunmaktadır. Ayrıca dişlerin insizal kenarlarından olan uzaklığını tespit ederek braketlerin konumlandırılmasına olanak sağlamaktadır (Amasyali & Uysal, 2011; Buso-Frost & Fillion, 2006).

Bonding with Equal Specific Thickness (BEST) Sistem:

Dr. Didier Fillion tarafından orijinal TARG cihazındaki eksikliği farkedilip, yeni bir sistem geliştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu sistemde, horizontal düzlemde dişin labial yüzeyinden lingual braketin slotuna olan

mesafeyi ölçmeye ve dişler arasındaki farklı kalınlıkları kompanze etmeye yarayan bir aygıt kullanılmaktadır (Fillion, 1998).

SLOT Makinesi:

SLOT makinesi Thomas Creekmore tarafından üretilmiştir. Bu cihaz, model üzerinde hem lingual hem de labial braketlerin yerleştirilebilmesi olanak tanımaktadır (P Echarri, 1998).

Lingual Braket Jig (LBJ) Sistem:

Geron tarafından geliştirilen Lingual Braket Jig sistemi, braketlerin direkt ve indirekt yapıştırılmasına izin vermektedir. Braketler belirlenmiş vertikal konumda, gerekli olan 1., 2., 3. düzen ve rotasyon değerlerini içerecek şekilde konumlandırılmaktadır (Shpack et al., 2007).

Transfer Optimized Positioning (TOP) Sistem:

Set-up tekniği 'Bonding with Equal Specific Thickness' sistemindekine çok benzemektedir. Malokluzyon içeren model üzerinde braketlerin labio-lingual yada bukko-lingual kalınlık fakına bakılmaksızın olabildiğince dişin lingual yüzeyine yakın şekilde konumlandırılır. Diğer tekniklerden farklı olarak kalınlık farklılıklarını kompanze etmek için akrilik rezin hazırlanmamasından dolayı ark bükümlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavide kullanılacak arklar bilgisayarla entegre robot ile hazırlanır ve braketler altın döküm şeklinde üretilmektedir (Scuzzo, 2004; Wiechmann, 1999a, 1999b).

Kore İndirekt Bonding Set-up Sistemi (KIS):

Bu sistemde bütün braketleri tek seferde konumlandırmayı sağlayan braket konumlandırma makinesi kullanılır ve set-up model yapılması gerekmektedir (Özdiler, 2015).

Hiro Sistem:

Özel donanıma ihtiyaç duyulmayan bir sistemdir. Model üzerinde braketler köşeli ark teli (0.18X0.025 inç) yardımıyla konumlandırılır. Basit ve ucuz bir teknik olması Hiro sisteminin avantajıdır. Her bir braket için tek tek transfer kaşıkları hazırlanır. İşlemde laboratuvar kısmı kısa olmasına rağmen ilk randevuda geçirilen süre uzundur (Scuzzo, 2003).

Hibrid Core Sistemi:

Braket konumlandırmadan çok bir braket transfer tekniği olan Hybrid core sistemi Matsuno tarafından geliştirilmiştir. Bu birleşim ağızda transfer kaşıklarının dengeli şekilde konumlandırılmasına olanak tanır ve yapıştırılan braketlerin silikon materyalden ayrılmasını daha basit hale getirir (Matsuno, Okuda, & Nodera, 2003).

Değişebilir Rezin Çekirdek Sistemi:

Sert akrilik bireysel transfer kaşıkları hazırlamak için kullanılıp, braket ve kaşıkları bir arada tutmak için elastomerik ligatür kullanılır. Braketlerin doğru konumlandırılmasına olanak verir ve braket kayıplarında tekrar kullanılabilirler (Kim, Bae, & Cho, 2000; ÖZDİLER, 2015).

Orapix Sistem:

Orapix sistem, en yeni lingual ortodontik laboratuvar tekniği olarak bilinmektedir. Hastanın modeli taranarak üç boyutlu bir veri dosyası oluşturulur. Gerekli açı, tork, ark eğrisi ve oklüzyonun diğer ayarlarına bilgisayar yazılımında karar verebilmektedir (Buso-Frost & Fillion, 2006; Michael, 1983).

Mushroom Braket Konumladırıcısı:

Kyung ve arkadaşları (Kyung, Park, & Sung, 2002) tarafından geliştirilen bu makine ideal set-up modeli üzerinde doğru braket yerleştirmesi yapmaktadır. Güncel 5. Jenerasyon Mushroom braket konumlandırıcı (MBP) aygıtı, braketleri straight-wire tellere uygun şekilde yerleştirmektedir (Kyung et al., 2002).

Optimize Edilmiş Transfer Konumlandırma Sistemi:

Wiechmann ve arkadaşları (Wiechmann, 1999a) tarafından tanıtılan bu sistemde CAD/CAM teknolojisi kullanılır. Lingual yüzeye mükemmel adapte edilmiş kaide tabanı ve entegre edilmiş değerleriyle kişiselleştirilmiş braketlerin üretimini kolaylaştırmaktadır. Kesici braketleri lingual yüzey ile maksimum temas edecek şekilde yerleştirilir. Kanin ve premolar dişler arasındaki bükümü elimine etmek için, kanin braketleri distal ofsetle yerleştirilir. Benzer şekilde, premolar ve molarlar arasındaki bükümü elimine etmek için de ikinci premolar braketleri bazen hafifçe rotasyonlu olmak zorundadırlar (Kinya Fujita, 1979).

LİNGUAL ORTODONTİ TEKNİĞİNİN AVANTAJ ve DEZAVANTAJLARI

Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında lingual ortodontinin en önemli avantajı estetik olmasıdır ve bu özelliğinden dolayı hasta kooperasyonu yüksektir.

Kronların labial kısımları bondlama ve söküm prosedürü anında herhangi bir dekalsifikasyon sürecine maruz kalmamaktadır. Ayrıca labial bölgedeki dişeti dokularında büyüme veya inflamasyon görülmemektedir (Alexander et al., 1982; Gorman, 1988). Lingual teknikte interbraket mesafesinin kısa olmasından dolayı; ön bölge dişlerinin direnç merkezini

daha meziale taşıyarak ön dişlerin intrüzyonu daha hafif kuvvetlerle gerçekleştirilebilmektedir (Raige, 1982).

Rochin (Ronchin, 1994) lingual teknik ile yapılan üst molar distalizasyonunun daha hızlı olduğunu ve ayrıca bu distalizasyon sırasında yan etkilerin daha az görüldüğünü bildirmiştir. Bunun nedeni olarak kuvvet uygulama bölgesinin direnç merkezine yakın olmasını öngörmüşlerdir. Lingual teknikte labiale göre genişletme etkisinin daha etkili olmasının nedeni ise lingual teknikte uygulanan kuvvetin merkez ağırlıklı ve içten dışa doğru olmasının yanında braketlerin kalınlığının, dilin dişler üzerinde genişletici bir kuvvet oluşturmasına neden olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Kelly, 1982; Craven Kurz & Gorman, 1983).

Lingual tekniğin en önemli dezavantajı, braketlerin uygulama süresinin uzun olmasıdır. Ayrıca tekniğin maliyeti diğer bir dezavantajıdır (Alexander et al., 1982; Gorman Jr, 1997).

Ön grup dişlerde çalışılırken dikkatli olunması gerekmektedir çünkü lingual teknikte labiale göre braket ve direnç merkezi arasındaki uzaklıklar farklıdır. Sagittal düzlemdeki lingual braket ile direnç merkezi arasındaki mesafe, bukkaldekine göre daha kısadır, bundan dolayı lingual teknikle yapılan intrüzyon gövdesel harekete oldukça yakın şekilde gerçekleşir. Lingual bölgeye yerleştirilen braket ile dişin direnç merkezi arasındaki vertikal mesafe labial yöntemdekine göre daha fazladır. Bu nedenle lingual teknikte retraksiyon hareketinde keser torkunun sabit tutulması daha zordur (Goren, Zoizner, Geron, & Romano, 2003; Yoshida, Jost-Brinkmann, Koga, Mimaki, & Kobayashi, 2001).

Lingual ortodontide bondlama sonrasında braketlerden kaynaklanan sürtünme dolayısıyla dilde tahriş, bazı kelimelerin telaffuzunda güçlükler oluşturduğu açıklanmıştır (Mariotti, Subtelny, Baker, & Mariotti, 1983). Fakat tedavi sırasında hasta tarafından şikayet edilen bu problemler oldukça büyük oranda (yaklaşık %80) tedavinin devamında ortadan kaybolmaktadır (Ye & Kula, 2006).

Sinclair ise (Sinclair, Cannito, Goates, Solomos, & Alexander, 1986), plak skorunun tedavinin 48. saatinde ve tedavi başlangıcından 1 ay sonrasında anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemlemiştir. Bu sonuçlara rağmen, vakaların hiç birisinde şiddetli derecede ağız hijyeninde bozulma görülmemiştir. Ayırca lingual teknikte rotasyon düzeltimi interbraket mesafenin az olmasından dolayı zordur (Geron, 2006).

VAKA SEÇİMİ:

Doğru vaka seçimi lingual ortodontinin başarısı için en önemli faktördür (C Kurz & Bennett, 1988).

Tercih edilebilir vakalar:

- İskeletsel Sınıf I maloklüzyon,
- Normal veya hafif ya da orta horizontal iskeletsel büyümeye sahip hastalar,
- Orta derecede anterior çapraşıklığı ve ön derin kapanışı olan hastalar,
- Dişeti ve periodontal problemi olmayan vakalar,
- Kooperasyonu iyi olan hastalar,
- Ağız açma kısıtlığı problemi olmayan ve braketlerin yerleştirilmesi sırasında hasta konumlandırmasına engel olabilecek eklem ve boyun problemi yaşamayan hastaları tercih edebiliriz (Amasyali & Uysal, 2011).

Tercih edilmeyen vakalar:

- İskeletsel olarak vertikal yönde büyüyenler,
- Mini vida kullanılmasan maksimum ankraj ile tedavi edilmesi gereken diş çekimli hastalar,
- Braketlerin yerleştirilmesine izin vermeyecek şekilde lingual yüzey morfolojisine sahip dişleri olan hastalar,
- Çok sayıda protetik restorasyonu olan vakalar,
- Tedavi ile ilgili motivasyonu olmayan hastalar
- Trismusu olan vakalar,
- Boyun bölgesindeki herhangi bir patolojik duruma bağlı olarak boyun ekstansiyonu kısıtlaması yaşayan hastalar tercih edilmemektedir (Amasyali & Uysal, 2011).

Lingual ortodontide başarılı olmak için 12 anahtar faktör vardır (ÖZDİLER, 2015). Bunlar;

- Hasta seçimi
- Doğru braket yerleştirmesi
- İndirekt bonding
- Bukkal segmentlerin vertikal ve horizontal kontrolü
- Ön dişlerde iki kat bağlama
- Bukkal ve lingual molar ataçmanları
- Rotasyon düzeltmeleri
- Ark forumları ve ark teli kullanım sırası

- Ark teli sertliği ve tork kontrolü
- En-mass retraksiyon
- Detaylar için hafif esnek arkteli
- Gnatolojik positioner ve retansiyon.

LİNGUAL ORTODONTİDE ANKRAJ KONTROLÜ ve BİYOMEKANİK PRENSİPLER

Ankraj kontrolü, herhangi bir tedavi tekniğine bakılmaksızın çoğu maloklüzyonun başarılı tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Lingual tedavide kaydırma mekanikleri kullanılıyorsa, ankraj kontrolü sağlamak için 'lingual mekaniklerde ankraj kontrolünün altı anahtarı'nın kullanılması önerilmiştir (Takemoto, 1998).

Ankraj kontrolünün 6 anahtarı:

- Ön dişlerin uygun tork değerlerinde bitirilebilmesi için hafif olarak fazladan palatal kök torku verilmelidir (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).
- Sürtünmeyi azaltmak için kaydırma mekaniklerinde, anterior bölgede köşeli, posterior bölgede yuvarlak teller içeren çift boyutlu (bidimensional) ark telleri kullanılmalıdır. Eğer bidimensional teller kullanılmayacaksa posterior bölgede geniş slota sahip braketler ile beraber standart ark telleri kullanılabilir (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).
- Bite açılmasını sağlamak için posterior dişlere bite stoplar yapılmalıdır (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).
- Retraksiyon ya da boşluk kapatmak maksadı ile hafif olarak sınıf I, II, III kuvvetlerden faydalanılmalıdır (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).
- İkinci molarlar ankraj ünitesi olarak kullanılmalıdır (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).
- Üst çenede boşluk kapatıcı arklarda spee kurvatürünün abartılı olarak arttırılması sağlanabilir (Amasyali & Uysal, 2011; Geron & Vardimon, 2003).

Lingual ortodontide dikkat edilmesi gereken biyomekanik prensipler:

• Eğer tedavinin başlangıcında hasta prokline ön dişlere sahipse, retraksiyon prosedürü yuvarlak teller üzerinde yapılmamalıdır (Romano, 2006).

• Braket set-up'ı en az 6° ek tork değerine sahip olmalıdır (Romano, 2006)

• Retraksiyon sırasında aktivasyonlar az oranda ve tekrarlayacak şekilde yapılmalıdır. Bu amaçla hafif esnek tellerin kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir (Parkhouse, 1998).

NEDEN SOCİAL SİX

❖ Scuzzo ve Takemoto (Scuzzo, Takemoto, & Mostardi, 2007) tarafından önerilen bu yöntem maksilla ve mandibulanın ön bölgesinde sınırlı, hafiften orta derecede çapraşıklık, diastemalı ve relaps vakalarının düzeltilmesinde uygulanabilir. Bu yöntemin seçilmesinde ki amaçlar ise; hasta uyumunun iyi olması, kısa tedavi süresi, minimum konuşma rahatsızlığı, düşük tedavi maliyeti, hızlı, etkili olması, hafif-orta vakalara kadar ideal çözüm sunabilmesidir.

LİNGUAL ORTODONTİNİN GELECEĞİ

Lingual ortodontik tedavinin geleceği; özünde aşağıda sıralanan belirli alanlardaki değişikliklere ve gelişmelere bağlıdır:

1. Laboratuar safhalarındaki teknolojik ve dijital alandaki gelişmeler, ayrıca dişlerin final pozisyonu ulaşmada daha kolay ve konforlu tedavi sunan modern braket tasarımları,

2. Toplumda ortodontik tedavi talep eden hastaların ortalama yaşlarının yükselmesi;

3. Ortodonti uzmanlarının lingual tekniğe bakış açısıdır (McCrostie, 2006).

KAYNAKLAR

Alexander, C. M., Alexander, R., Gorman, J. C., Hilgers, J., Kurz, C., Scholz, R., & Smith, J. R. (1982). Lingual orthodontics. A status report. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 16*(4), 255.

Amasyali, M., & Uysal, T. (2011). Lingual ortodonti. *Cumhuriyet Dental Journal, 12*(1), 67-77.

Buso-Frost, L., & Fillion, D. (2006). *An overall view of the different laboratory procedures used in conjunction with lingual orthodontics.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Chatoo, A. (2013). A view from behind: a history of lingual orthodontics. *Journal of Orthodontics, 40*(1_suppl), s2-s7.

Creekmore, T. (1989). Lingual orthodontics—its renaissance. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 96*(2), 120-137.

Echarri, P. (1998). Procedimiento para el posicionamiento de brackets en ortodoncia lingual. Parte II. *Revista de ortodoncia clínica, 1*(3), 107-117.

Echarri, P. (2006). *Revisiting the history of lingual orthodontics: a basis for the future.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Fansa, M., Keilig, L., Reimann, S., Jäger, A., & Bourauel, C. (2009). The leveling effectiveness of self-ligating and conventional brackets for complex tooth malalignments. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie, 70*(4), 285-296.

Fauchard, P. (1746). *Le chirurgien dentiste ou traité des dents* (Vol. 1): chez PJ Mariette.

Fillion, D. (1989). Orthodontie linguale: systèmes de positionnement des attaches au laboratoire. *Orthod Fr, 60*, 695-704.

Fillion, D. (1998). The resurgence of lingual orthodontics. *Clinical Impressions, 7*(1), 2-9.

Fujita, K. (1979). New orthodontic treatment with lingual bracket mushroom arch wire appliance. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 76*(6), 657-675.

Fujita, K. (1982). Multilingual-bracket and mushroom arch wire technique: a clinical report. *American journal of orthodontics, 82*(2), 120-140.

Fujita, K. (2001). Desarrollo de la técnica de brackets linguales. Una aproximación higiénica y estética al tratamiento ortodóncico: bases y diseño. *Revista de ortodoncia clínica, 4*(3), 176-180.

Geron, S. (2006). *Finishing with lingual appliances, problems, and solutions.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Geron, S., & Vardimon, A. (2003). Six Anchorage Keys Used in Lingual Orthodontic Sliding Mechanics. *World journal of orthodontics, 4*(3).

Goren, S., Zoizner, R., Geron, S., & Romano, R. (2003). Lingual orthodontics (LO) versus buccal orthodontics (BO): biomechnical and clinical aspects. *Journal of Lingual orthodontics, 3*(1).

Gorman, J. (1988). Treatment of adults with lingual orthodontic appliances. *Dental clinics of North America, 32*(3), 589-620.

Gorman Jr, C. J. (1997). Lingual orthodontics. *Dental clinics of North America, 41*(1), 111.

Kelly, V. (1982). JCO/interviews Dr. Vincent M. Kelly on lingual orthodontics. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 16*(7), 461.

Kim, T., Bae, G.-S., & Cho, J. (2000). New Indirect Bonding Method for Lingual Orthodontics-The Convertible Resin Core System is introduced. *Journal of Clinical Orthodontics, 34*(6), 348-350.

Kurz, C., & Bennett, R. (1988). Extraction cases and the lingual appliance. *J Am Ling Orthod Assoc, 3*, 10-13.

Kurz, C., & Gorman, J. C. (1983). Lingual orthodontics: a status report. Part 7A. Case reports--nonextraction, consolidation. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 17*(5), 310.

Kyung, H.-M., Park, H.-S., & Sung, J.-H. (2002). The mushroom bracket positioner for lingual orthodontics. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 36*(6), 320-328.

Macchi, A., Tagliabue, A., Levrini, L., & Trezzi, G. (2002). Philippe self-ligating lingual brackets. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 36*(1), 42.

Mariotti, J., Subtelny, J., Baker, R., & Mariotti, M. (1983). *The speech effect of the lingual appliance.* Masters thesis (unpublished). Eastman Dental Centre, Rochester, New York,

Matsuno, I., Okuda, S., & Nodera, Y. (2003). The hybrid core system for indirect bonding. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 37*(3), 160-161; quiz 148.

McCrostie, H. S. (2006). *Lingual orthodontics: the future.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Michael, D. (1983). Critical aspects of lingual bracket placement. *J Clin Orthod, 17*, 688-691.

Özdiler, E. (2015). Güncel bilgiler ışığında ortodonti. In P. D. E. Özdiler (Ed.), *Güncel Bilgiler Işığında Ortodonti* (Vol. 1., Pp. 467-487). Ankara: Gümüş Kitapevi.

Parkhouse, R. C. (1998). Rectangular wire and third-order torque: a new perspective. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 113*(4), 421-430.

Quadrelli, C., & Veneziani, A. (2007). The Stealth in comparison with other lingual brackets: properties and procedures for indirect bonding. *Progress in orthodontics, 8*(1), 156-172.

Raige, S. (1982). A lingual light-wire technique. *J. Clin. Orthod., 16*, 534-544.

Romano, R. (2006). *Concepts on control of the anterior teeth using the lingual appliance.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Ronchin, M. (1994). Aesthetics with lingual orthodontics: resolving Class II malocclusions with molar distalization. *Practical periodontics and aesthetic dentistry: PPAD, 6*(7), 51-57; quiz 58.

Scuzzo, G. (2003). Takemoto K. Hiro system laboratory procedure. *Invisible Orthodontics: Current Concepts and Solutions in Lingual Orthodontics. Berlin: Quintessenz*, 39-45.

Scuzzo, G. (2004). STb (SCUZZO-TAKEMOTO bracket) and light lingual philosophy: The new revolutionary STB brackets. *Lingual News, 2*(1).

Scuzzo, G., & Takemoto, K. (2010). *Lingual orthodontics: a new approach using Stb light lingual system & lingual straight wire*: Quintessence Chicago.

Scuzzo, G., Takemoto, K., & Mostardi, G. (2007). Approche simplifiée de l'orthodontie linguale-attache STb Light Lingual System. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale, 41*(1), 27-36.

Shpack, N., Geron, S., Floris, I., Davidovitch, M., Brosh, T., & Vardimon, A. D. (2007). Bracket placement in lingual vs labial systems and direct vs indirect bonding. *The Angle Orthodontist, 77*(3), 509-517.

Sinclair, P., Cannito, M., Goates, L., Solomos, L., & Alexander, C. (1986). Patient responses to lingual appliances. *Journal of clinical orthodontics: JCO, 20*(6), 396.

Takemoto, K. (1998). Anchorage control in lingual orthodontics. In *Lingual orthodontics* (pp. 75-82): BC Decker, Hamilton, Canada.

Walter, H.-A. (1981). History of Dentistry. Chicago. *Quintessence*.

Wiechmann, D. (1999a). Lingual orthodontics (part 1): laboratory procedure. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie, 60*(5), 371-379.

Wiechmann, D. (1999b). Lingual orthodontics (part 2): archwire fabrication. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie, 60*(6), 416-426.

Wiechmann, D., Rummel, V., Thalheim, A., Simon, J.-S., & Wiechmann, L. (2003). Customized brackets and archwires for lingual orthodontic treatment. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 124*(5), 593-599.

Ye, L., & Kula, K. S. (2006). Status of lingual orthodontics. *World journal of orthodontics, 7*(4).

Yoshida, N., Jost-Brinkmann, P.-G., Koga, Y., Mimaki, N., & Kobayashi, K. (2001). Experimental evaluation of initial tooth displacement, center of resistance, and center of rotation under the influence of an orthodontic

force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 120*(2), 190-197.

Bölüm 6

YAŞLI BİREY AİLELERİNDE GÜÇLENDİRME BAKIM MODELİNİN ETKİNLİĞİ: SİSTEMATİK DERLEME

Gamze ÜNVER[1]

1 Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,Hemşirelik Bölümü,İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.

GİRİŞ:

Beklenen yaşam süresinin uzaması ve azalan mortalitenin bir sonucu olarak nüfusun dramatik yaşlanması küresel bir sorun haline gelmiştir (1). 2050 yılında yaşlanmanın zirveye çıkacağı ve 60 yaş ve üstü nüfusun, toplam nüfusun 1/4' üne denk geleceği tahmin edilmektedir (2). Yaşlılık ve kronik hastalıklar nedeniyle fonksiyonel yeti yitimi, depresyon, uyku bozuklukları, sosyal ilişkilerin azalması, sağlık kurumlarından fazla yararlanma, sağlık harcamalarında ve bakım vericilerin yükünde artış görülmektedir(3). Yaşlılığın olumsuz sonuçları nedeniyle 24 saat boyunca yaşlı bireye bakım veren kişilerde yorgunluk, depresyon, fiziksel ve mental suiistimal ve sosyal problemlere neden olmaktadır(4,5,6). Bu nedenle bakım vericilerin yaşadıkları sorunlar ile başetmeleri için güçlendirilmeleri önemlidir.

Güçlendirme kavramı, çok çeşitli hastalık durumlarında kullanılmaktadır(7). Psikolojik güçlendirme, bireyin etkili sosyal iletişim kurmasına izin veren ve daha sonra kendi sağlıkları ve bakım verdikleri kişiler için sorumluluk almalarına yol açan psikolojik bir durumdur(8). Yapılan araştırmalardan hastalık algısını iyileştirmek için bazı yöntemler ve eğitim programları kullanılmış olsa da, hastaya ve ailesini birlikte ele alan çalışmalar yetersizdir(7). Aile merkezli güçlendirme modeli birey ve ailesini bütüncül olarak ele alabilmek için uygun bir bakım modelidir(7,8).

Aile merkezli güçlendirme modeli, aile üyelerini (hasta ve diğer aile üyeleri) sağlığı yükseltmek için güçlendirmeyi amaçlayan bir modeldir. Aile merkezli güçlendirme modeli, hastaların rolünün ve diğer aile üyelerinin motivasyonel, psikolojik (kendi kendine inanma, kendi kendini kontrol etme ve kendi kendine verimli olma) ve kendi kendine boyutlandırma (bilgi, tutum ve algı) problemlerini ele almaktadır(9). Literatürde yer alan araştırmalar aile merkezli güçlendirme bakım modelinin; talasemi, miyokard enfarktüsü, multiple skleroz ve astım, kalp hastalıkları ve hipertansiyon, özel bakım gerektiren engellilik gibi durumlarda yaşam kalitesinin artması ve sağlığın yükseltilmesinde etkili olduğunu bildirmektedir(10,11,12,13,14,15,16).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, konuyla ilgili yayınların geriye dönük olarak taranması biçiminde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Dumlupınar Üniversitesi internet erişim ağı üzerinden 'family-centered empowerment'anahtar kelimesi ile Pubmed, Web of Science ve EBSCOhost arama motorlarında tarama yapılmıştır. Ocak 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında uluslararası dergilerde, ücretsiz, tam metin halinde yayınlanmış ve sadece yaşlı birey aile üyelerine yönelik yapılan güçlendirme bakım modeli araştırma makaleleri

değerlendirme kapsamına alınmış olup 6 araştırma makalesi(Bkz.Tablo1) kriterlere uygun bulunmuştur. Konuyla ilgili yapılan tez çalışmaları ve kongrelerde sunulan sözel ya da poster bildiriler çalışma kapsamına dahil edilmemiştir. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: Ocak 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında uluslar arası dergilerde, tam metin halinde yayınlanmış olması, orijinal ve kantitatif olmasıdır.

Pubmed:9 →

*4 araştırma çocuklar üzerinde yapıldığından,
*1 araştırma ergenlik dönemindeki kız çocuklarındaki obezite hakkında olduğundan,
*1 araştırma epilepsi hastaları üzerinde yapıldığından,
*1 araştırma adölesan talasemi hastaları ile yapıldığından,
*1 araştırma kadınlarda obezite ile mücadele ilgili olduğundan değerlendirme dışında bırakılmıştır.

EBSCOhost:6 →

*3 araştırma çocuklar üzerinde yapıldığından,
*1 araştırma epilepsi hastaları ile yapıldığından değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Web of Science: 29 →

*11 araştırma çocuklar üzerinde yapıldığından,
*2 araştırma mental hastalıklar hakkında olduğundan,
*3 araştırma hemşirelerin güçlendirilmesi hakkında olduğundan,
*2 araştırma diabet hastalarının stigma hakkında güçlendirilmesi hakkında olduğundan,
*1 araştırma gebelikte beslenme hakkında olduğundan,
*1 araştırma genç grup ortopedi hastaları hakkında olduğundan,
*1 araştırma retrospektif derleme çalışması olduğundan,
*1 araştırma genç erişkin yoğun bakım hastaların aileleri ile yapılmıştır.
*1 araştırma kültürel farklılıklarda hemşirelik bakımı ile ilişkili olduğundan,
*1 araştırma formal bakım yardımcılarının tutumları ile ilişkili olduğundan,
*1 araştırma işbirlikçi bakım modeli (Collaborative Compassionate Care Model) hakkında olduğundan,
* 1 araştırma hemodiyaliz hastalarında yapıldığından değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Tablo 1	Yazar,Yıl	Araştırma tipi-	Örneklem	Çalışma grubu	Kullanılan yöntem	İncelenen Parametreler	Hasta Sonuçları	**Bakım verici sonuçları**
1	Noori,2015	Deneysel araştırma	n:120	Hipertansiyon	Eğitim ile Aile Güçlendirme Modeli	*sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri *yaşam kalitesi	• *Düşük kan basıncı • *Yaşam kalitesinde artış	-

2	Vahedian-Azimi,2016	RCT	n:70	Kardiyak rehabilitasyon hastaları aileleri	Eğitim ile Aile Güçlendirme Modeli	* yaşam kalitesi *Algılanan Stres ve anksiyete ölçekleri	• *Egzersiz toleransında artış • *Yaşam kalitesinde artış • *Stres seviyesinde azalma	-
3	Moran-di,2017	Cross-sectional online survey	n:1521	Yoğun Bakım Hastaları Aile Üyeleri	ABCDEF bundle (Ağrının değerlendirilmesi, önlenmesi ve yönetimi; kendiliğinden uyanma ve nefes alma denemeleri; Analjezi ve sedasyon seçimi; Deliryum değerlendirmesi; Erken mobilizasyon-egzersiz ve Aile katılımı ve güçlenmesi.)	* Ağrı * Deliryum Mobilizasyon ve Egzersiz * Aile Üyesi Ziyaretleri	• * Aile üyeleri aktif olarak dahil olduklarında, hemşire hasta oranından bağımsız olarak, deliryumun önlenmesi-tedavisi ve erken mobilizasyon oranları daha yüksek bulunmuştur.	-
4.	Etemadifar, 2017	*Eğiti-ci-des-tekleyici müdahale-*Klinik çalışma	n:50	Kalp yet-mezliği olan hastaların bakımveri-cileri	*İki saatlik multimedya destekli eğitici-destekleyici *Dört hafta boyunca evde hasta bakımı hakkında oturumlar	Kalp yetmezliği olan hastaların bakım vericilerinin * Stres, *Kaygı ve depresyon	• -	* Stres, *Kaygı ve depresyon düzeylerinde azalma
5.	Kaloc-sai,2018	Niteliksel araştırma	n:19	Yoğun Bakım Hastaları Bakım vericileri	Yarı yapılandırılmış görüşme formları ailelerin deneyimlerinin ve bakış açılarının incelenmesi		•	Bakımvericiler hekim ve hemşireler arasında terapotik etkileşimin hasta açısından önemli olduğunu , Kendilerinin hastaları hakkında karar alırken bazı du-rumlarda fikir alınmamasının güçlenmele-rinde olumsuz etki yarattığını bildirmişler.
6.	Batool,2018	Deneysel araştırma	n:62	Hipertansi-yonlu yaşlı birey ailesi	Eğitim ile Aile Güçlendirme Modeli	*Yaşlı bireylerin öz yeterlilik düzeyi	• *Yaşlı bireylerin öz yeterlilik düzeyinde artış	

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan sistematik literatür incelemesine göre yaşlı birey aileleri güçlendirme bakım modeli ile ele alındığında;

- Yaşlıların yaşam bulgularında olumlu yönde değişimler,
- Egzersiz toleranslarında artış,
- Yaşam kalitesinde artış,
- Stres seviyesinde azalma,
- Erken mobilizasyon,
- Deliryumun önlenmesi,
- Öz yeterliliklerinin arttırılmasında etkili olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tarakci E, Zenginler Y, Kaya-Mutlu E. Chronic pain, depression symptoms and daily living independency level among geriatrics in nursing home. Agri. 2015;27(1):35-41.
2. Jingcheng G. International Comparison and Reference on Home Pension Service Mode [J]. Social Security Studies. 2010;1:006.
3. Aslan,D.,Ertem,M.(2012). Yaşlı Sağlığı: Sorunlar Ve Çözümler. HASUDER Yayın No: 2012-1. Palme.
4. Naganuma, R., Tsukasaki, K., Kido, T., Sakakibara, C., Ichimori, A., & Omote,S. A longitudinal study on sleep, ambulatory blood pressure andfatigue of family caregivers providing home care. Journal of the Tsuruma Health Science Society Kanazawa University.2011;35, 37–44.
5. Leung, D. Y., Lo, S. K., Leung, A. Y., Lou, V. W., Chong, A. M., Kwan, J. S.,Chi, I. Prevalence and correlates of abuse screening itemsamong community-dwelling Hong Kong Chinese older adults. Geriatrics & Gerontology International.2015;17(1), 150–160.
6. Hashimoto, E., Washio, M., Arai, Y., Sasaki, R., Mori, M., & Saito, T. Depression among family caregivers of patients with dementia attending to psychiatric dispensary in northern Japan. International Medical Journal.2013; 20, 9–12.
7. Zimmerman MA. Psychological empowerment: issues and illustrations. Am J Community Psychol.1995;23:581–99.
8. Taghipour, A., Borghei, N. S., Roudsari, R. L., Keramat, A., & Nooghabi, H. J. (2016). Psychological empowerment model in Iranian pregnant women. *International journal of community based nursing and midwifery*, *4*(4), 339.
9. Vahedian Azimi A ,Alhani F ,Ahmadi F ,Kazemnejad A. Effect of family-centered empowerment model on the life style of myocardial infarction patients .Iranian Journal of Critical Care Nursing 2010; 2 (4): 127-32.
10. De Lyra DP, Junior, Sergio Marcellini P, Rosemir Pela I. Effect of pharmaceutical care intervention on blood pressure of elderly outpatients with hypertension. Braz J Pharm Sci. 2008;44:3.
11. Heydari S, Salahshourian-Fard A, Rafiee F. Correlation of perceived social support from different supportive sources and the size of social network with quality of life in Cancer Patients. Iran J Nurs. 2009;22:71–82.
12. Azimi A, Alhani F, Ahmadi F. Effect of family-oriented empowerment model on the life style of myocardial infarction patients. Iran J Crit Care Nurs. 2010;2:127–32.
13. Masoudi R, Soleimani MR, Qorbani M, Hasheminia AM, Pour Dehkordi AH, Bahrami N. The effect of family-centered empowerment model on the

quality of life of in elderly people. J Qazvin Univ Med Sci. 2010;14:57–64.

14. Teymori F, Alhani F, Kazemnejad A. The effect of family-centered empowerment model on the quality of life of school-age asthma children. Iranian J Nurs Res. 2011;6:52–63.

15. Rakhshan, M., & Ghanbari, A. The effect of family-centered empowerment model on the illness perception in heart failure patients: a randomized controlled clinical trial. *Journal of caring sciences*.2018; *7*(4), 189.

16. Keshvari, M., Hedayati, B., Moeini, M., & Alhani, F. A survey on the effect of implementation of a family-centered empowerment model on blood pressure and empowerment dimensions in the elderly people with hypertension. *Journal of education and health promotion*. *2015; 4: 94*

Bölüm 7

SAĞLIK BİLİMLERİNDE FENOMENOLOJİK ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Merve AKBAŞ[1]

1 Uzm. Arş. Gör. , Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü.

GİRİŞ

Nitel araştırma kavramı, 20. yüzyılın başlarında insan hayatının karmaşık yapısını irdelemek ve pozitivist yaklaşımın kabul etmediği olguları detaylı incelemek amacı ile antropoloji, psikoloji ve sosyoloji alanlarında ortaya çıkmıştır. Doğal olguları tespit etme, öznel-yorumlayıcı görüşleri barındırma ve bir olguyu belirli bir sosyal ortam içerisinde derinlemesine inceleme özelliklerinden dolayı tarihsel süreç içerisinde "doğal araştırma", "yorumlayıcı araştırma" ve "alan araştırması" gibi farklı isimlerin kullanıldığı belirlenmiştir (Baltacı, 2017).

Bir araştırmaya başlamadan önce araştırmacının konuya dair merak dürtüsünün olması çok önemlidir (Anward, 1997: 108). Nitel araştırmada, gerçek hayata dair bir problem tespit edildikten sonra, bu probleme ilişkin kavramsal bir çerçeve oluşturmak gereklidir (Balcı ve ark., 2012). Nitel araştırma somut bilgiyi tümevarımsal bir yöntemle soyutlaştırmaktadır (Baltacı, 2017).

Literatür incelendiğinde nitel araştırmaların sınıflandırılması konusunda farklılıklar olduğu görülmektedir. Silverman'a (2001) göre nitel veri analizi; içerik, hikâye, etnografya ve etnometodoloji olmak üzere 4 gruba ayrılırken; Wade ve Tavris (1990) en sık karşılaşılan analiz türünün fenomenolojik analiz olduğunu ifade etmiştir.

Fenomenolojik araştırma, psikolojinin özellikle sosyal psikoloji ve klinik psikoloji disiplinleri ve tıp alanı için uygun bir tekniktir. Bireylerin kendi hayatlarına dair algıları ve deneyimleri bu analiz türü için büyük önem taşımaktadır. Bireyi her açıdan bütüncül olarak değerlendirerek onun duygu ve düşüncelerini anlamaya çalışan bir yaklaşımdır (Smith ve Eatough, 2007).

Nitel araştırma yöntemleri, benzersiz ya da beklenmedik olayları izleme, karmaşık olguları derinlemesine inceleme konusunda farklı rollere sahip aktörler tarafından deneyim ve yorumlama aracılığı ile nadiren duyulanları aydınlatmak, hipotez üretmek ve test etmek için yapılan keşiflerdir. Bir nitel araştırma yöntemi olan "Fenomenolojik araştırma" insanı merkeze alan, bireyin kendisini ve çevresini nasıl algıladığını keşfetmemizi sağlayan bir yaklaşımdır. Sosyal gerçekliğin özüne inerek gizli kalan şeyi gün yüzüne çıkarma çabasıdır.

Fenomenolojik araştırmalar ülkemizde genellikle hemşirelik eğitiminde, evde bakım hizmetlerinin değerlendirilmesinde 2000'li yıllardan beri kullanılmaktadır (Manav ve Ocakçı, 2013).

Sağlığı etkileyen çok sayıda faktör olması, sağlığın geliştirilmesi ve sürdürülmesi, bireylerin sağlık davranışlarını olumlu yönde değiştirilebilmesi ve buna uygun yönetim stratejileri geliştirilebilmesi adına fenome-

nolojik araştırmaların sağlık sektöründe daha fazla çalışılması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada fenomenolojik araştırmanın tanımı, amacı, tarihsel gelişimi, araştırma süreci, geçerlilik ve güvenirliliğinin nasıl sağlanacağı ve bu yöntem kullanılarak sağlık alanında yapılan örnek bir çalışmaya yer verilmiştir.

1. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

1.1. Fenomenoloji (Olgubilim) Kavramı ve Tarihsel Gelişim Süreci

Fenomenolojiyi açıklamadan önce fenomen ve logos kavramlarının açıklanması uygun olacaktır.

Fenomen kavramı, "kendini gösteren"; logos kavramı ise "söz, akıl, ilişki (yönelimsel)" anlamına gelmektedir (Heidegger, 2008). Fenomenoloji, fenomen (olgu) ve logos (mantık) kelimelerinin birleşiminden oluşan ve pozitivizm ile rasyonalizmin tek bir felsefede bir araya getirilmesi olarak ifade edilen bir kavramdır (Saruhan ve Özdemirci, 2011).

Fenomenoloji kavramı, farkında olduğumuz halde derinlemesine ve detaylı bir anlayışa sahip olmadığımız olgulara odaklanmaktadır. Olgular; deneyim, eğilim, kavram ve olay olarak karşımıza çıkabilir. Bu olgularla karşılaşılması onları tam olarak kavradığımız ve anladığımız anlamına gelmeyebilir. Bu noktada, fenomenoloji anlamını tam olarak kavrayamadığımız durumlar için bir araştırma zemini oluşturacaktır (Yıldırım ve Şimşek, 2018). Fenomenoloji, deneyimleri değerlendirmeye odaklanan ve olgunun özünde gizli olan anlamları keşfetmeye çalışan bir kavramdır (Miller, 2003; Baker, ve ark., 1992).

Fenomenoloji ile bilgilerin özüne doğrudan erişim olasılığı olduğunu düşünen filozoflar, bilincin felsefesinin fenomenolojinin ana konusu olduğunu savunurlar. Canlıların birbirleri ile karşılıklı bir ilişki içinde olduğunu savunan fenomenologlar, felsefelerini deneyim dünyasına dayandırırlar. Fenomenolojik yaklaşıma göre, yasal normlar sosyal hayatta insanın eylemleri ile ilgili gerçeklerin somut durumlar ve olgular sürecinde ne olduğunu keşfetmemize olanak sağlarlar (Karagöz-Yeke, 2015).

Fenomenleri inceleyerek, fenomenin içindeki öze inmeye çalışan bu akımın kurucusu Alman Filozof Edmund Husserl'dir [2] (Saruhan ve Özdemirci, 2011). Edmund Husserl, aynı zamanda varoluşcu felsefenin ortaya çıkmasını sağlayan bir düşünürdür. Platon, Descartes, Kant gibi kendisin-

2 Edmund Husserl (1859-1938): Olgu bilimin kurucusu Alman filozof, Heiddeger'in öğretmeni. Hayatı boyunca özünün özünü aramış ve bu arayışı kuramsal sonuçlara ulaştırmaya çalışmıştır.

den önceki düşünürlerden etkilendiği gibi, Heidegger, Hartmann, Scheler gibi düşünürleri de etkilemiştir (Öktem, 2005).

Husserl'in gözünden fenomenoloji, öze inmektir. "Gerçek olan her şeyin bir özü vardır" fikrine olan inanç, tüm bilimlerin temelinde dolaylı olarak da olsa fenomenolojnin varlığını göstermektedir. Psikoloji, felsefe ve mantıkta ise doğrudan bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Husserl, 1995). Dolayısıyla fenomenolojinin ilk felsefe (philosophia prima) olması ve bir temel hazırlaması, yapılacak araştırmanın bir hipoteze dayanmadan oluşmasını gerektirmektedir (Husserl, 1969). "Özü görüleme yöntemi" olarak adlandırdığı fenomenoloji kavramı, fenomenin ne olduğunu ve nasıl incelenmesi gerektiğini sorgular (Öktem, 2005). "Salt öz" olarak da adlandırdığı fenomenolojinin sezgi ve tasvire dayanan bir öz bilim olduğunu savunmaktadır (Husserl, 1995).

Husserl fenomenolojide Evidenz (apaçıklık)[3] kavramından bahsetmekte ve kavramın tek bir anlam taşımadığını ifade etmektedir. Bireyin elde ettiği bilgi ve sezgi arasında bir uygunluk olmalıdır. Kaynağın özüne inmeyi apaçık ulaşabilmeyi sağlayabilmesi için anlam ve sezgisel aktın birleşmesi gerekmektedir. Algı ne kadar saf olursa öz de o kadar keskin olacaktır (Husserl, 1995). Husserl, öze ulaşmanın ancak dış dünyadaki ön yargılardan uzaklaşarak gerçekleşebileceği görüşündedir (Husserl, 2000). Dolayısıyla epokhe kullanılmasını gerektirmektedir (Taşkın, 2013). Epokhe, mevcut savda hiçbir değişiklik yapmamayı gerektirir. Parantez içine alınmış bir sav anlamına gelmektedir (Uygur, 2007). Bu noktada fenomenolojinin nesneyi öznede bulma amacının olduğu ifade edilebilir.

Fenomenoloji kavramının gelişiminde önemli bir yeri olan, 20. yüzyıl Alman düşünürü Martin Heidegger "dünya içinde olmak" düşüncesi ile insanın ve dünyanın ayrılmaz bir bütün olduğunu ifade etmiş ve insanların deneyimlerini oluşturan yapıları analiz etmeye çalışmıştır. Bu düşünceye dayanan hermeneutik-fenomenoloji, insanların günlük hayatları içerisinde farkında olmadığı durumları anlamayı sağlayan bir yaklaşım olarak şekillenmiştir (Hisarlıgil-Bolak, 2008).

Heidegger, "Varlık ve Zaman (Sein und Zeit)" adlı ilk eserinde, varlığın niteliklerini analiz etmek ve anlaşılmasını sağlamak için varoluşsal fenomenoloji olarak da bilinen hermeneutik- fenomenolojinin varlığından bahseder. "Şeylerin kendisine geri dönelim" sloganı ile (Heidegger, 1996) yaşanmış olan deneyimlerin yorumlanmasına dayanan bir yaklaşım olarak ifade edilmiştir. Dolayısıyla "yorumlayıcı" ya da "hermeneutik" olarak adlandırılmaktadır (Hisarlıgil-Bolak, 2008). Heidegger, varlığı pa-

3 Apaçıklık en geniş anlamıyla, bir varolanın ve onun varolan olmasının "deneyim"idir. Kusursuz apaçıklık ve onun karşılığı olan saf ve asıl hakikat, bilgiye yönelme çabasında bir şeyi kasteden yönelimin yerine getirilmesini sağlayan bir kavram olarak verilmiştir (Husserl, 1982, s. 12).

ranteze almamakta, tüm varolanların özünü anlamaya çalışmaktadır (Taşkın, 2013). Heidegger, fenomenoloji kavramı açısından Husserl'i sadece bilinçle ilgilendiği ve dar bir kavramda kaldığı için eleştirmiştir (Zahavi, 2010).

Fenomenolojik araştırmalar, yorumlayıcı (van Manen, 1990) ve deneysel ya da psikolojik fenomenoloji (Moustakas, 1994) olarak ikiye ayrılmaktadır. Van Manen (1990) metodolojisine çoğunlukla sağlık bilimleri çalışmalarında yer verilmektedir. Moustakas (1994) onun aksine araştırmacı yorumlarına daha az yer verirken katılımcıların deneyimlerinin betimlenmesine odaklanmaktadır.

1.2. Fenomenolojik Araştırma Süreci

Fenomenolojik araştırma, tıp, sosyal ve klinik psikoloji alanlarında kullanılmaya oldukça uygun bir nitel araştırma yöntemidir. Araştırmacı ve katılımcı arasında sürekli etkileşimin olduğu bir yöntem olarak bilinmektedir. Buradaki en önemli varsayım, dil ile düşünce arasında sıkı bir bağlantı olduğu yönündedir (Smith ve Eatough, 2007).

Araştırma sorusuna şöyle bir örnek vermek mümkündür : "Covid-19 virüsü taşıyan kişilerin çevreleri ile ilişkisi nasıldır? " Bu doğrultuda aşağıda Tablo 1'de fenomenolojik araştırmanın ne amaçla yapıldığı, dayandığı kuramsal temeller, örneklem büyüklüğü, veri toplama yöntemleri, veri analizi ve rapor sunmaya dair bilgilere yer verilmiştir**.**

Tablo 1. *Fenomenolojik Araştırma Süreci*

Amaç	Bireylerin bir olguya ilişkin yaşantı, algı ve anlamları ortaya çıkarmaktır.
Kuramsal Temeller	Felsefe, psikoloji
Çalışma Grubu	10 – 25
Veri Toplama	Görüşme, gözlem
Veri Analizi	Deneyimlerin betimlenmesi, temaları ortaya koyma
Raporlaştırma	Doğrudan alıntılar, temalar çerçevesinde tanımlama

Kaynak: (Yıldırım ve Şimşek, 2018; Kocabıyık, 2015) araştırmacı tarafından derlenerek oluşturulmuştur.

Fenomenolojik araştırmaların temel amacı, olgunun altında yatan temel ve ortak anlamları keşfetmektir. Bunun için katılımcıların deneyimlerinden faydalanılır (Baker ve ark. 1992). Kuramsal temelleri felsefi gelenekten gelmekte ve psikoloji bilimine dayanmaktadır (Baker ve ark. 1992). Deneyimlerin anlamlarını keşfetmek için "paranteze alma" ve "azaltma kavramı" yöntemleri ile bireylerin deneyimlerini değerlendirmektedir. Paranteze almak önyargılı düşünceleri ortadan kaldırırken, azaltma adımı ile mecazları birleştirme ve deneyimlenmiş olgunun esas yapısının ortaya çıkarılması sağlanmaktadır (Paley, 1997).

Çalışma grubu, yapılan çalışmanın amacına, tasarımına ve kapsamına göre değerlendirilerek belirlenmektedir (Morse, 2000). Araştırılan olgu ile ilgili deneyimi bulunan kişiler amaçlı örnekleme yöntemi ile belirlenmektedir. Az kişi ile çalışılmasına rağmen detaylı bilgilere ulaşılacağı için çok fazla veri olacaktır. Araştırmaların genellikle 10 ve 15 kişilik çalışma grubundan oluştuğu (Starks ve Trinidad, 2007) ve en fazla 25 katılımcı (Abayomi, 2017) ile gerçekleştirildiği belirlenmiştir.

Veriler, gözlem, bireysel veya grup görüşmeleri, yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış görüşmeler ile elde edildikten sonra araştırılan olgu açıklanmaya çalışılır (Baker ve ark. 1992). Gözlem tekniği genellikle sağlık araştırmalarında daha çok kullanılırken (Starks ve Trinidad, 2007), odak grup görüşmesi kişilerin düşüncelerini daha rahat ifade etmesi açısından daha az kullanılmaktadır (Smith ve Eatough, 2007).

Verilerin analiz edilmesinde sıklıkla yararlanılan Van Manen (1990) metodolojiksel yapısı altı aşamadan oluşmaktadır:

- Olguya yönelmek,
- Kavramsallaştırmaktan ziyade deneyimleri araştırmak,
- Temalar geliştirmek,
- Kayıt altına aldıktan sonra tekrar yazma,
- Olgu ile olan ilişkiyi devam ettirmek,
- Bütün ve parçaları bir arada düşünerek araştırmayı denge içinde yürütmek olarak ifade edilebilir.

Bilgilerin geçerliliğinin sağlanmasında "özneiçi geçerlilik" ve "öznelerarası geçerlilik" yöntemleri kullanılmaktadır. Özneiçi geçerlilikte, farklı durumlar karşısında katılımcının, verdiği yanıtlar arasındaki tutarlılığı incelenir. Diğer yöntemde ise, belirli bir verinin bağımsız şekilde fenomenolog tarafından değerlendirilmesidir (Hall ve Lindzey, 1985; akt: Özdemir, 2017).

Özetlemek gerekirse, fenomenolojik araştırmalarda önemli iki amaç bulunmaktadır. İlki, bireylerin deneyimlerinin anlamlarını ortaya çıkarmak; ikincisi ise birey olguyu yorumlarken sosyal çevrenin düşüncesini nasıl etkilediğini tespit etmektir. Bireyin olgu ile olan ilişkisi incelenmektedir. Araştırmacı birbirine yakın verileri belirli gruplar altında kategorilere ayırarak "Temaları" oluşturmaktadır. Betimsel analizler aracılığı ile olguların altında yatan "ortak anlamlar" çıkarılmaktadır. Ayrıntılı incelenmesi ile çok sayıda veriye ulaşılması sebebi ile (çalışmanın kalitesini bozmamak kaydıyla) genellikle az sayıda kişi ile çalışılmaktadır. Bireysel veya grup görüşmeleri ile birlikte kullanılan yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği sonrasında doğrudan alıntılar ve geliştirilen temalarla araştırma analiz edilmektedir.

2. BİR FENOMENOLOJİ ARAŞTIRMASI

(Gunawan ve ark, 2018)

Aşağıda, fenomenolojik araştırma deseni kullanılarak sağlık alanında yapılmış örnek bir çalışmaya yer verilmiştir.

Birinci Basamak Hemşire Yöneticilerinin Yaşadığı Deneyimler: Fenomenolojik Bir Çalışma[4]

Bu çalışma, birinci basamak hemşire yöneticilerinin (FLNM) belirlenen rollerinin çok karmaşık olması ve bu konuda yapılan çalışmaların az olması nedeni ile yapılmıştır. Anlamlı yaşam deneyimleri hakkında daha derin bir anlayış geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Bu çalışmada, Endonezya Belitung Genel Hastanesi'nde FLNM'ler ile ($n = 7$) yarı yapılandırılmış görüşmeler yapılmıştır. Veri analizi tematiktir. Çalışma ile ilgili bilgiler şu şekilde maddelendirilmiştir:

- Amaçlı örnekleme yöntemi kullanılmıştır.
- Çalışmanın amacı hakkında bilgi vermek için katılımcılarla e-posta, sms ve telefonla iletişim kurulmuştur.
- Yaş ve cinsiyet kısıtlaması bulunmamaktadır.
- 12 kişiden sadece 7'si uygun görülmüştür.
- Katılımcılara araştırma hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilmiştir.
- Onay belgesi imzalandıktan sonra görüşme için randevu alınmıştır.

4 The Lived Experiences of Becoming First-line Nurse Managers: A Phenomenological Study, *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 2018; *23*(1), 66–70. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_1_17.

- Yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak yapılan görüşmeler, 60 ile 120 dakika arasında sürmüştür.
- Her görüşme ve konuşma metni ayrı ayrı analiz edilmiş ve daha sonra araştırmacılar tarafından işbirliği içinde gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.
- Görüşmeler ses kaydı yapılmış, yazılı olarak ifade edilmiş ve araştırmacılar tarafından kayıt tekrar dinletilerek doğrulanmıştır.
- Görüşmeler Temmuz 2015'ten Ağustos 2015'e kadar gerçekleştirilmiştir.
- Veriler Van Manen tarafından önerilen tematik yaklaşım ile analiz edilmiştir.
- İlk olarak, görüşme ile ortaya çıkan temalar dikkatli şekilde, tekrar tekrar ve bütünsel bir yaklaşımla okunmuştur (Bütünsel yaklaşımda, araştırmacı metni bir bütün olarak görür ve genel anlamı anlamaya çalışır. Araştırmacı daha sonra çalışma için gerekli görülen ifadeleri vurgular veya seçer).
- Araştırmacılar, araştırılan fenomenle ilgili metni anlamak için özüne inmeye çalışmışlardır.
- Son olarak, her cümle analiz edilmiş ve bu süreç boyunca temel temalar keşfedilmiştir. Bu temalar daha sonra katılımcıların yaşanmış deneyimlerinin bir açıklaması haline getirilmiştir.
- Tüm temalar daha sonra ilk yazar tarafından İngilizceye çevrilmiş ve daha sonra diğer araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir.
- Güvenilirlik konuları, ilk araştırmacı tarafından görüşme sırasında katılımcıların yüz yüze ve çevrimiçi tartışma yoluyla doğrulanması yoluyla ele alınmıştır.
- Hakem değerlendirmesi, veri kalitesi ve yorumlarını karşılaştırmak için bağımsız bir kişi veya deneyimli bir araştırmacı tarafından yapılmış ve tüm metodolojik sorunları ve kararları belgelediğini kaydetmişlerdir.
- Bu çalışma için etik onay Belitung Devlet Koruma Kurumu'ndan; resmi onay Belitung Genel Hastane Müdüründen alınmıştır.
- Bu çalışmaya katılan tüm katılımcılar çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilmiş ve araştırılmıştır.
- Ayrıca gönüllü olarak çalışmadan çıkabilecekleri de ifade edilmiştir. Araştırmacılar, verilerinin gizliliğini garanti etmişler ve ayrıca bilgilerinin anonim olarak yayınlanmasını sağlamışlardır.

- Sonunda, araştırmacılar katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur formunu okumalarını ve imzalamalarını istemişlerdir.

Bu kapsamda ortaya çıkan temalar, doğrudan alıntılar yolu ile ortaya çıkarılmıştır.

Tema 1: Olağanüstü hissetmek

Katılımcıların çoğunluğu, FLNM olma konusunda olağanüstü davrandıklarını, karmaşık rollerle lider konumda olduklarını kabul etmişlerdir.

- *"... Beklentiden daha fazlası, elimde çok rolü olan farklı biri gibi hissediyorum..." (A5). Başka bir katılımcı şunları söyledi:*

- *"... Bu çok zor, kalite, hasta güvenliği, finans, klinik, insan kaynakları yönetimi vb. Hakkında bilmek zorundayız..." (A3)*

Tema 2: Yapamama

Katılımcılardan bazıları, bilgi verenler gibi sıkışıp kaldıklarını ve çok fazla rol alamadıklarını ifade etmişlerdir:

- *"... Başhemşire olmak çok zor, birlikte yönetimi ve kliniği öğrenmem gerekiyor. Yapamadığımı hissediyorum ama daha fazlasını öğrenmem gerekiyor... "(A4)*

- *"... Bunu yapmam gerekiyor, bunu yapmam, her şeyle ilgilenmem, bazen bunu yapamıyorum, yardıma ihtiyacım var..." (A3) .*

Tema 3: Üniteden ayrılma arzusu

Bu arzu, bir FLNM olmak için karmaşık rollerle başa çıkamayabileceğini ve daha sonra işi terk etme niyetinde olduklarını göstermiştir. Bu tema, bir katılımcının istifa etmek istediğini söylediği gibi "yapamama" temasıyla yakından ilgiliydi çünkü bir çatışma rolü ve başarılacak çok fazla iş vardı.

Tema 4: İş motivasyonundan etkilenmek

Katılımcıların çoğu, çalışmalarının iç ve dış motivasyondan etkilendiğini kabul etmiştir. İç motivasyon, işin kendisi ve ilerlemeyi içerirken, dış motivasyon faktörleri personel, denetim, çalışma koşulu ve maaş ile ilişkilidir. Katılımcılar şu şekilde ifade etmişlerdir:

- "*... Elbette, iş performansım iç ve dış motivasyondan etkileniyor. İç motivasyon için iyi bir yönetici olmak için kendimi geliştirme şansım olmalı ve dış motivasyon için daha fazla maaşa ihtiyacım var çünkü baş hemşire olma işi zor... "(A1)*

- *"... Benim için patronun denetimi işimi etkileyen faktörlerden biri. İşimi izlerse, kendimi motive hissediyorum. Aksi takdirde, hiç gözetim yoksa, sadece rahatlayıp eğleniyorum... "(A6)*

Sonuç olarak bu çalışma FLNM olma deneyimlerini araştırmıştır. Sonuçlar hemşire yöneticilerinin olumlu ve olumsuz bir deneyim kazandıklarını göstermiştir. "Olağanüstü hissetme" teması, hemşire yöneticisi olurken karmaşık rolleri kabul etmek için olumlu bir deneyim olarak kabul edildi ve onları aynı şekilde hissetmeye ve işlerine güvenmeye teşvik etmeyi gerektirdi. Olumsuz deneyimler, FLNM'ler tarafından "üniteden ayrılma arzusu" teması altında algılandı, bu durum hemşire yöneticisinin rolle ilgili çok çeşitli sorumluluklarının bildiğimiz kadarıyla yönetilemediğini göstermiştir.

3. SONUÇ

Ölçümler, kaç kişinin ne yönde davrandığını ifade edebilir; ancak "niçin" sorusuna cevap veremezler. Nitel araştırma, psikoloji, felsefe, antropoloji gibi alanlarda, insan davranışlarını irdeleyerek niçin ve nasıl sorularının cevabını vermeye çalışır. Gözlem ve görüşme aracılığı ile olayları doğal ortamda inceleyerek, bütüncül ve gerçekçi bir şekilde ortaya koyarak ve başkalarının yaşamından pay alarak inceleyen bir araştırma türü olarak ifade edilebilir. Bu araştırma türü, var olan aktörlerin bakış açılarını anlama, detaylı inceleme ve derinlemesine betimleme yolu ile anlam kazanmaktadır.

Nitel araştırma yöntemi içerisinde yer alan ve olgubilim olarak da bilinen fenomenolojik araştırma, felsefe ve psikoloji temelli bir araştırma yöntemidir. İnsanların sosyal çevrelerinde karşılaştıkları olgularla ilgili algılarını ve deneyimlerini derinlemesine inceleyen bir yöntem olarak ifade edilmektedir. Ülkemizde özellikle sağlık alanında yapılan araştırmalarda sık kullanılmadığı ve araştırma sürecine ait detaylı bilgilere ulaşma konusunda da yetersizlikler yaşandığı belirlenmiştir.

Nicel yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar evrensel sonuçlara ulaşmaya çalışırken, nitel araştırma yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar özel bir alanı inceleme eğilimindedir (Baltacı, 2019). Nitel araştırmada gerçeklik araştırmacı tarafından inşa edilir ve gerçekliğin araştırmacının kendi değerleri ve bakış açısına göre şekillendiği bilinmektedir (Creswell, 1994). Dolayısıyla nitel araştırmaların hayatın sosyal yönü ile ilgilendiği ve bireylerin olgular karşısında niçin böyle davrandığı ve davranışlarının özünde yer alan gerçekliği keşfetmeye çalışan bir yaklaşım olduğu ifade edilebilir.

Nitel araştırma türlerinden biri olan fenomenolojik araştırma, bireylerin deneyimlerinden yola çıkarak olgu ile olan ilişkisinin derinlemesine analiz

edildiği bir yöntemdir. Nitel araştırma yöntemlerini birbirinden ayıran birtakım farklı yönler olsa da benzer özellikleri de bulunmaktadır. Dolayısıyla fenomenolojik araştırmaların diğer nitel araştırma yaklaşımlarından benzer ve farklı yönlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için bazı temel sorulara odaklanılması gerektiği düşünülmektedir. Fenomenolojinin hangi kuramsal temellere dayandığı, araştırma sürecinde nasıl bir prosedür izlenmesi gerektiği ve karakteristik özelliklerinin iyi bilinmesini zorunlu kılmaktadır.

Araştırmaya başlamadan önce bazı felsefik varsayımların bilinmesi gereklidir. Bu araştırmadaki en büyük zorluk, araştırılacak olguyu deneyimlemiş olan birine ulaşabilmektir. Bu noktada doğru kişinin seçilmesi önem arz etmektedir (van Manen, 1990). Edmund Husserl, fenomenoloji kavramını araştırırken en çok rastlanan isim (Natanson, 1973) olmasının yanı sıra, onun soyut olarak ele aldığı kavramı Merleau-Ponty (1962) tanımlarken bir adım öteye taşımıştır. Literatür incelendiğinde, kavramla ilgili ulaşılması gereken güvenilir kaynakların, Moustakas (1994) ve Van Manen (1990) tarafından yazılan kitaplar olduğu tespit edilmiştir.

Fenomenolojik araştırmalar uluslar arası çalışmalarda özellikle sosyoloji, psikoloji ve sağlık bilimlerinde (Borgatta ve Borgatta, 1992) yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Zeb ve ark. (2020) tarafından 12 erkek hemşire ile gerçekleştirilen "Erkek Hemşire Eğitimcilerinin Yaşadığı Deneyimler: Yorumlayıcı Bir Fenomenolojik Sorgulama" başlıklı çalışmada kadın hemşire hakimiyetinin bir engel olabileceği kabul edilmiş ve sağlık politikaları ve kişisel çabalarla sorunun üstesinden gelinebileceği sonucuna varılmıştır.

Anderson ve Spencer (2002) tarafından 58 AIDS hastası ile gerçekleştirilen çalışmada, hastalığı nasıl tanımladıkları deneyimlenmiş, "korkunç fiziksel yıkım" ve "bir çırpıda biten yaşam" gibi toplamda 11 tema ortaya koymuşlardır. Hastalığı kontrol etmek ve başa çıkma stratejileri konusunda çeşitli sonuçlar tespit edilmiştir.

Çam ve ark. (2016) tarafından yapılan "Türkiye'de Hemşirelikte Nitel Araştırmaların Durumu" başlıklı çalışmada nitel araştırma türleri içerisinden fenomenolojik desenin 54 çalışma ile daha sık kullanıldığı tespit edilmiştir.

Fenomenolojik araştırmaların ülkemizde yetersiz olduğu ve sağlık bilimlerinde çoğunlukla hemşirelik alanında yapıldığı belirlenmiştir. Sağlık iletişimi, politikaları, örgütsel değişkenler ve kalite gibi konularda fenomenolojik araştırmaların yapılmasının sağlığın yönetilmesi konusunda önemli faydalar sağlayacağı düşünülmektedir. Global düzeyde yapılan çalışmalar incelendiğinde de, fenomenolojik araştırmalar ile ortaya çıkarılan ortak tanımların; sağlık politikacıları, akademisyenler, öğretmenler ve sağlık personeli açısından değerli sonuçlar yarattığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

Abayomi, A. (2017). The interpretative phenomenological analysis (IPA): A guide to a good ualitative research approach, international journal of education & literacy studies, 5 (2), 9-19.

Anderson, H.E. ve Spencer Hull M. (2002). Cognitive representations of AIDS: A phenomenological study. qalitative health research, 12 (10), 1338-1352.

Anward, J. (1997). "Semiotics in educational research", J.P. Keeves (ed.), educational research, methodology and measurement: An international handbook (2nd Ed.). Oxford: elsevier içinde.

Baker, C., Wuest, J. ve Stern., PN. (1992). Method slurring: The grounded theory/ phenomenology example. journal of advanced nursing,17: 1355-1360.

Balcı, A., Baltacı A., Fidan T., Cereci C. ve Acar U. (2012). Örgütsel sosyalleşmenin, örgütsel özdeşleşme ve örgütsel vatandaşlıkla ilişkisi: İlköğretim okulu yöneticileri üzerinde bir araştırma. Eğitim Bilimleri Araştırmaları Dergisi, 2(2), 47-74.

Baltacı, A. (2017). Nitel Veri Analizinde Miles-Huberman modeli. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (AEÜSBED), 3(1), 1-15.

Baltacı, A. (2019). Nitel araştırma süreci: nitel bir araştırma nasıl yapılır? Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (AEÜSBED), 5(2), 368-388.

Borgatta, E.F. ve Borgatta, ML. (Eds.). (1992). Encyclopedia of sociology (Vol. 4). New York: Macmillan.

Creswell, J.W. (1994). Research design: Qualitative and quantitative approaches. Thousand Oaks, CA: Sage.

Çam, O. ve Yalçıner, N., ve Durmuş, H. (2016). Türkiye'de hemşirelikte nitel araştırmaların durumu. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 32 (1), 90-99.

Gunawan, J., Aungsuroch Y., Nazliansyah ve Sukarna A. (2018). The lived experiences of becoming first-line nurse managers: A phenomenological study. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research, 23 (1), 66-70.

Heidegger, M. (1996). Being and time. Çeviren: Joan Stambaugh, Suny Press, Albany, (1927).

Heidegger, M. (2008). Varlık ve zaman. Çeviren: K. H. Ökten. İstanbul: Agora Kitaplığı.

Hisarlıgil-Bolak, B. (2008). Martin Heidegger'de "mekân" düşüncesi: Hermeneutik-Fenomenolojik bir yaklaşım. Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 25(l), 23-34.

Hall, C.S. ve Lindzey G. (1985). Introduction to theories of personality. New York: John Wiley and Sons.

Husserl, E. (1995). Kesin bir bilim olarak felsefe. (Çev. Tomris Mengüşoğlu). İstanbul: Yapı Kredi Yayınları.

Husserl, E. Ideas. (Çev.W.R.Boyce Gibson). London: Fifth Impression. 1969.

Karagöz-Yeke, Y. (2015). Edmund Husserl fenomenolojisi açısından hukuka bakış. An International Journal of Philosophy, 5 (2), 33-67.

Kocabıyık, Onat O. (2015). Olgubilim ve gömülü kuram: Bazı özellikler açısından karşılaştırma. Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 6(1), 55-66.

Levitt, H.M., Bamberg M., Creswell J.W., Frost D.M., Josselson, R. ve Suárez-Orozco, C. (2018). American psychologist, 73(1), 26–46.

Manav, G. ve Ocakçı, A. (2013). Hemşirelik araştırmalarında niteliksel çalışmalar: Durum çalışması örmeği. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi, 2(1), 26-31.

Merleau-Ponty, M. (1962). Phenomenology of perception (C. Smith, Trans.). London: Routledge & Kegan Paul.

Miller, S. (2003). Analysis of phenomenological data generated with children as research participants. Nurse Researcher, 10(4), 68-82.

Moustakas, C. (1994). Phenomenological research methods. Thousand Oaks, CA: Sage.

Morse, J.M. (2000). Determining sample size. Qualitative Health Research. 10, 3-5.

Natanson, M. (1973). (Ed.). Phenomenology and the social sciences. Evanston, IL: Northwestern University Press.

Öktem, Ü. (2005). Fenomenoloji ve Edmund Husserl'de apaçıklık (Evidenz) problemi. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi, 45 (1), 27-55.

Paley, J. (1997). Husserl, phenomenology and nursing. Journal of Advanced Nursing, 26, 187-193.

Saruhan, Ş.C. ve Özdemirci A. (2011). Bilim, felsefe ve metodoloji "araştırmada yöntem problemi"-SPSS Uygulamalı- . Beta Basım, İstanbul.

Silverman, D. (2001). Interpreting Qualitative Data: Methods for analysing talk, text and interaction. London: SAGE Publication.

Smith, J.A. ve Eatough V. (2007). Interpretative phenomenological analysis. In E. Lyons ve A. Coyle (Eds.). Analysing Qualitative Data In Psychology. Los Angeles: SAGE Publications. 35-50.

Uygur, N. (2007). Edmund Husserl"de başkasının ben"i sorunu. İstanbul: Yapı Kredi Yayınları.

Starks, H. ve Trinidad S.B. (2007). Choose your method: A comparison of phenomenology, discourse analysis, and grounded theory. Qualitative Health Research, 17(10), 1372-1380.

Wade, C. ve Tavris, C. (1990). Psychology. (2nd Eds.). London: Harper and Row Publishing Com.

Van Manen. (1990). Researching lived experience: Human science foran action sensitive pedagogy. Albany: State Uruversity' of New York Press.

Wertz, F.J. (2010). The method of eidetic analysis for psychology. In T. F. Cloonan & C. Thiboutot (Eds.), *The redirection of psychology: Essays in honor of Amedeo P. Giorgi,* 26l–278.

Yıldırım, A. ve Şimşek H. (2018). Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. Seçkin Yayıncılık, 11. Baskı, Ankara.

Zeb, H., Younas, A., Rasheed PS. ve Sundus, A. (2020). Lived experiences of male nurse educators: An interpretive phenomenological inquiry. Journal of Professional Nursing, 36(3), 134-140.

Bölüm 8

TIKAYICI TİP BEYİN DAMAR HASTALIĞI (İSKEMİK İNME) RADYOLOJİSİ

Nurten ANDAÇ BALTACIOĞLU[1]

1 Dr, VKV Amerikan Hastanesi, Radyoloji Bölümü, nurtenandac@yahoo.com ORCID NO: http://orcid.org/0000-0001-9844-3886

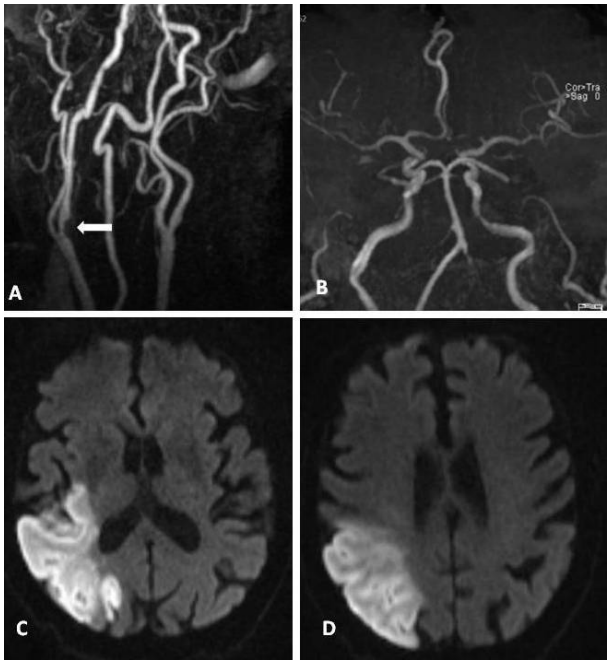
TOAST sınıflaması

İskemik inme ile ilgili geçmişte pek çok sınıflama ve tanımlama yapılmıştır. 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışması; klinik özelliklerine, radyolojik görüntüleme bulgularına, kardiyak görüntüleme bulgularına ve laboratuvar değerlendirmelerine göre akut iskemik inmeyi beş alt gruba ayırmıştır (1):

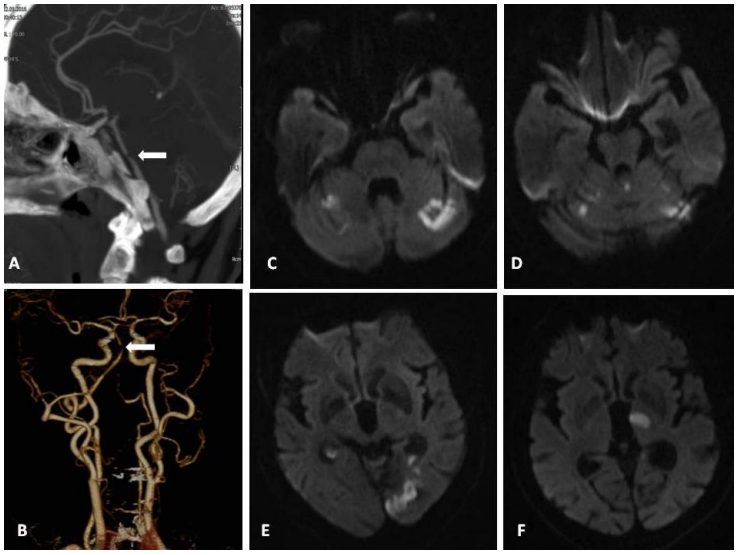
1. Büyük damar aterosklerozu
2. Kardiyo-embolik enfarkt
3. Küçük damar oklüzyonu (laküner enfarkt)
4. Diğer belirlenen etiyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

Büyük damar aterosklerozu

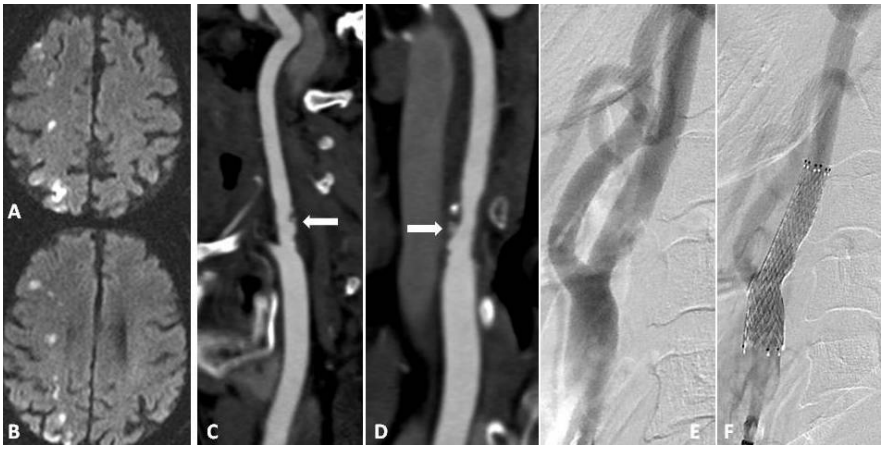
Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturur (2). Aterom plakları ekstrakraniyal ya da intrakraniyal damarların özellikle bifürkasyon noktalarında oluşur. İki farklı mekanizma ile inme sebebi olabilirler: *1- Damar lümeninde oluşturdukları darlık nedeni ile kan akımının azalmasına bağlı hemodinamik enfarktlar oluşabilir.* Hemodinamik enfarktlar büyük damar aterosklerozuna bağlı tüm inmelerin yaklaşık %10'unu meydana getirirler (3). *2- Çok daha sık görülen etiyolojik faktör ise tromboembolik olaylardır.* İnstabil plaklarda plak-içi kanamaya bağlı damarda akut tam oklüzyon ya da plak üzerinde non-oklüzif trombüs oluşur. Her iki durumda da distal intrakranial damarlara emboli yaparak enfarkta yol açar (tandem oklüzyonlar). Ülsere plaklar, belirgin darlık yapmasa da, ülserasyon içerisinde trombüs oluşup benzer şekilde distal emboli yapabilir. Hastaların özgeçmişlerinde ön sistem ya da arka sistem bulguları ile giden tekrarlayan geçici iskemik ataklar (TİA) vardır. Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) incelemelerde 1.5 cm'den büyük, belli bir arter dağılım alanına uyan, daha çok kortikal yerleşimli enfarkt alanları izlenir (Resim 1). Bazen hastalıklı damar sulama alanı içerisinde değişik boyutlarda, daha küçük, multipl enfarkt alanları izlenebilir (Resim 2). Damar görüntülemelerinde %50'nin üzerinde darlığa neden olan ya da belirgin darlığa neden olmayan fakat komplike-ülsere aterom plakları izlenir. Bazen dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile bile ülserasyonları göstermek mümkün olmayabilir (Resim 3). Sebebi ortaya konamayan tekrarlayan inme ataklarında ülsere plak olasılığı mutlaka akılda tutulmalıdır. Kardiyoembolik inmelerden ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekir.



Resim 1. *75 y, erkek.* **A.** *Servikal MR anjiyografi. Sağ İKA bulbusta orta-ileri dereceli darlık (beyaz ok).* **B.** *Kraniyal MR anjiyografi. İntrakraniyal arteriyel yapılara ait belirgin patoloji izlenmiyor.* **C,D.** *Kraniyal DWI. Sağ temporo-pariyetal lobda, MCA inferior trunkus sulama alanında akut enfarkt.*



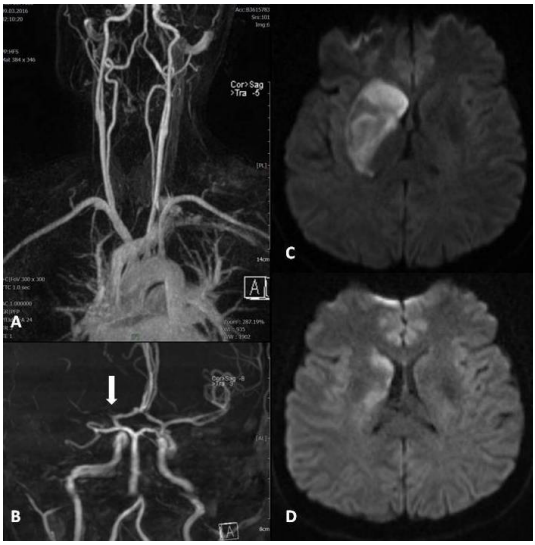
Resim 2. *84 y, kadın.* **A,B.** *BT anjiyografi. Baziler arter orta kesiminde ileri dereceli fokal darlık (beyaz ok).* **C-F.** *Kraniyal DWI. Her iki serebellar hemisferlerde, sol PCA sulama alanında ve sol talamusta yama tarzında multipl akut enfarkt alanları.*



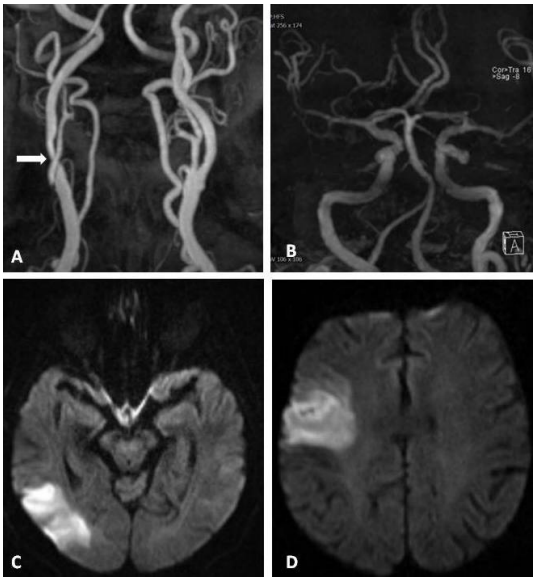
Resim 3. 76 y, erkek. Tekrarlayan inme atakları. *A,B.* Kraniyal DWI incelemesi. Sağ sentrum semiovale düzeyinde hem MCA-ACA sınır-bölge alanı boyunca uzanan hem de kortikal akut iskemik odaklar. *C,D.* BT anjiyografi incelemesi. Sağ İKA'da hemodinamik açıdan önemli darlık saptanmadı. Fakat yumuşak plak içerisinde ülserasyon izleniyor (beyaz oklar). *E.* DSA incelemesi. İKA bulbusta düzgün konturlu düşük dereceli darlık. Ülserasyon izlenmiyor. *F.* Önemli darlık olmamasına rağmen ülsere plak nedeni ile lezyonu stabilize etmek için İKA'ya stent yerleştirildi.

Kardiyoembolik enfarkt

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturur (2). Özellikle atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda sol atriumda oluşan trombüsün embolisi sonucu gelişir. Daha az sıklıkla sol ventrikül anevrizmaları içerisinde oluşan trombüs ya da kapak üzerindeki vejetasyonlar da sebep olabilir. Hastalarda eş zamanlı sistemik emboliler görülebilir. Olgularda özgeçmişlerinde değişik vasküler alanlara ait tekrarlayan TİA ya da inme atakları görülür. Görüntülemede genellikle bir arter alanında geniş enfarkt ya da değişik arter sulama alanlarında farklı boyutlarda birden fazla enfarkt alanı izlenebilir (Resim 4,5). Bu hastalar aynı zamanda damar hastalığı açısından da yüksek riskli olduklarından eşlik eden büyük damar aterosklerozu sıktır (2). Bu nedenle doğru tedavi için etiyolojik açıdan ayırım mutlaka yapılmalıdır. Kardiyoemboli açısından hastaları yüksek riskli ya da orta riskli olarak ayıran farklı patoloji grupları vardır (Tablo 1) (1). Yüksek risk grubundaki bir hasta inme geçirdiğinde etiyolojik olarak kardiyoembolik olma şansı çok yüksektir. Orta risk grubundaki bir hasta ise ancak başka bir etiyolojik sebep bulunamaz ise kardiyoembolik kabul edilmelidir.



Resim 4. *38 y, kadın. Enfektif endokardit.* **A.** *Servikal MR anjiyografi. Ön ve arka sistem servikal arteriyel yapılar normal olarak izlenmekte.* **B.** *Kraniyal MR anjiyografi. Sağ MCA başlangıcında tam embolik oklüzyon (beyaz ok).* **C,D.** *Kraniyal DWI. Sağda bazal ganglia düzeyinden korona radiata düzeyine uzanan akut enfarkt alanı.*



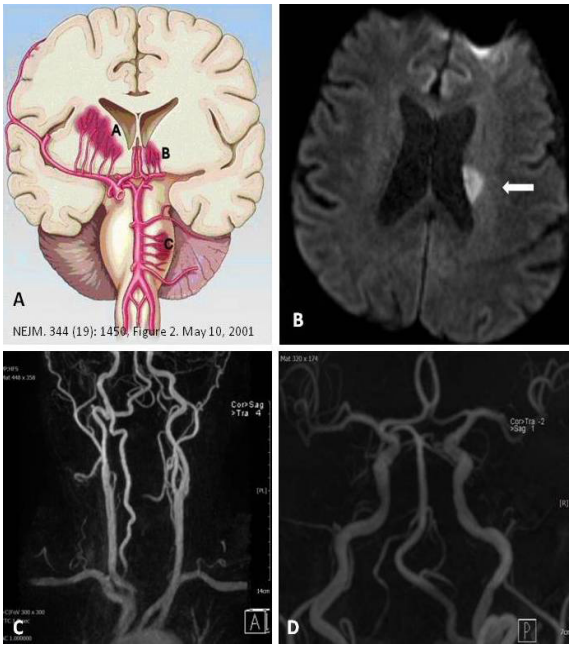
Resim 5. *78 y, erkek. Atriyal fibrilasyon.* **A.** *Servikal MR anjiyografi. Sağ İKA bulbusta düşük dereceli darlık.* **B.** *Kraniyal MR anjiyografi. İntrakraniyal arteriyel yapılara ait belirgin patoloji izlenmiyor.* **C,D.** *Kraniyal DWI. Sağda temporal lob posteriorda MCA inferior trunkus sulama alanında ve sağ frontal lobda süperior trunkus sulama alanında olmak üzere farklı arter tretuarlarında akut enfarkt alanları.*

Tablo 1. *Kardiyoemboli açısından yüksek ve orta riskli hastalıklar.*

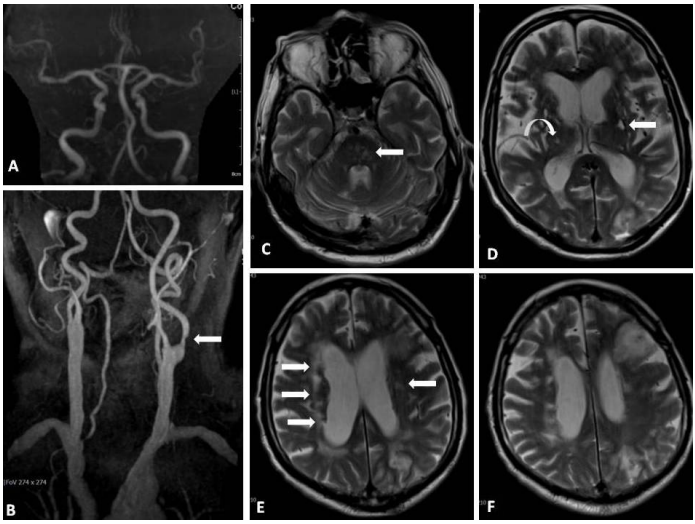
Yüksek risk	Orta risk
Mekanik kapak	Mitral valve prolapsus
Mitral stenoz + atriyal fibrilasyon	Mitral kapak kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon	Mitral stenoz (atrial fibrilasyon yok)
Sol atriyal/atriyal appendix trombüsü	Sol atrial türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizm
Yakın myokard enfarktüsü (< 4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikül trombüsü	Atriyal flutter
Dilate kardiyomyopati	Lone atrial fibrilasyon
Akinetik sol ventriküler segment	Bioprostetik kapak
Atriyal myxoma	Nonbakteriyal trombotik endokardit
İnfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Myokard enfarktüsü (> 4 hafta, < 6 ay)

Küçük damar oklüzyonu (laküner enfarkt)

İskemik inmelerin %30'unu oluşturur (2). Morfolojik ve etiyolojik bir tanımlamadır. Lentikülostriat arterler, talamik perforanlar ya da beyin sapı perforanları gibi kollateral beslenmesi olmayan küçük damarların tıkanmasına bağlı oluşan 3-15 mm boyutlarında küçük enfarkt alanlarıdır (Resim 6) (4). Üç mm'den küçük lezyonlar serebral mikroenfarkt olarak adlandırır. Etiyolojide hipertansiyon, diyabet, sigara ya da hiperkolesterolemi gibi vasküler risk faktörlerinin neden olduğu mikroanjiyopatik oklüzyon vardır. Tıkanma mikro-aterom plaklarına, emboliye ya da fibrinoid nekroza bağlı olabilir (5). Lezyonların bir kısmı mikrokanamalara bağlı oluşur. Derin yerleşimli nükleuslar –lentiform nükleus, kaudat nükleus, talamus, dentate nükleus-, internal ve eksternal kapsül, derin ak madde ve beyin sapı -özellikle pons- sıklıkla etkilenir (Resim 7). Sağlıklı yaşlı insanların yaklaşık %20-50'sinde sessiz laküner enfarkt vardır.



Resim 6. A. *Laküner enfarktların şematik görünümü. 56 y, erkek. Geçici sağ hemiparezi.* **B.** *Kraniyal DWI. Solda korona radiata düzeyinde fokal küçük akut enfarkt alanı.* **C,D.** *Servikal ve kraniyal MR anjiyografi. Ön ve arka sistem servikal arteriyel yapılar normal olarak izlenmekte.*



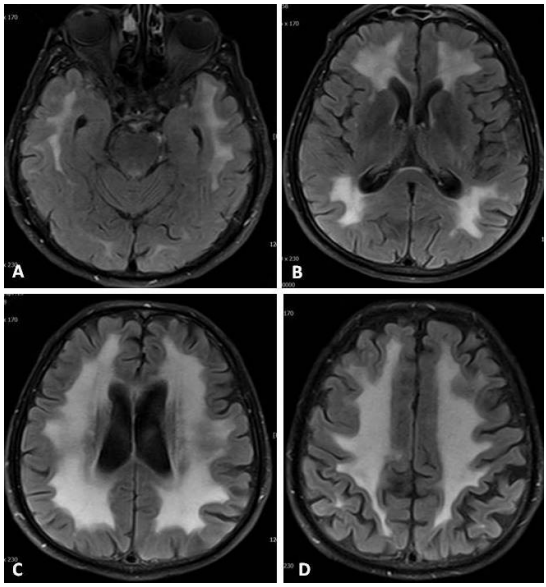
Resim 7. *71 y, erkek.* **A.** *Kraniyal MR anjiyografi. İntrakraniyal arteriyel yapılara ait belirgin patoloji izlenmiyor.* **B.** *Servikal MR anjiyografi. Sol İKA bulbusta düşük dereceli darlık (beyaz ok).* **C-F.** *Pons her iki yarısında, bilateral bazal ganglialarda, bilateral talamuslarda ve bilateral ak maddede yaygın gliotik odaklar (beyaz oklar).*

Lökoriazis

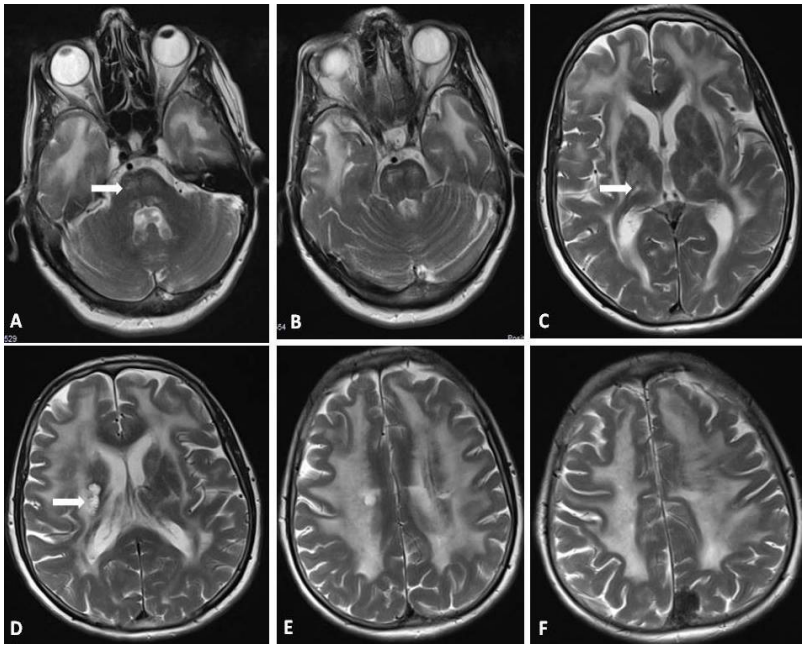
Küçük damar hastalığına bağlı ak maddede T2 ya da FLAIR ağırlıklı MR incelemelerinde bilateral, yaygın, yama tarzında artmış sinyal intensitesi ile karakterize bir radyolojik tanımlamadır. Etiyolojisinde değişik nedenler vardır: iskemi, mikrohemorajiler, gliozis, demyelinizasyon, Biswanger hastalığı, CADASIL hastalığı (6).

Biswanger hastalığının diğer adı subkortikal arteriosklerotik lökoensefalopatidir (7). En sık 55-65 yaş aralığında görülür. Hastalarda klinik olarak demans ve kişilik-duygulanım değişikliği ile giden subkortikal demans vardır. Aile öyküsü yoktur. Hipertansiyon (>160/95 mmHg'nın) tüm hastalarda vardır. MR'da bilateral yaygın subkortikal mikroanjiyopatik lezyonlar vardır (Resim 8).

*CADASIL (**C**erebral **A**utosomal **D**ominant **A**rteriopathy with **S**ubcortical **I**nfarcts and **L**eukoencephalopthy) hastalığı* damar duvarında NOTCH3 protein birikimine bağlı oluşan mikroanjiyopatik otozomal dominant bir hastalıktır (8). En sık 35-55 yaş arasında görülür. Hastalarda migren, TİA, inme ya da subkortikal demans görülür. Aile öyküsü vardır. MR görüntülemede periventriküler ve derin ak madde sinyal intensitesinde artış, laküner enfarkt ve mikrokanamalar görülür. Bilateral temporal lob tutulumu karakteristiktir (Resim 9).



Resim 8. *63 y, erkek. Biswanger hastalığı.* **A-D.** *Kraniyal aksiyel FLAIR inceleme. Her iki serebral hemisferlerde derin ve subkortikal ak maddede yaygın hiperintens sinyal değişikliği.*



Resim 9. *51 y, kadın. CADASIL hastalığı.* **A-F.** *Kraniyal aksiyel T2W inceleme. Her iki serebral hemisferlerde derin ve subkortikal ak maddede yaygın hiperintens sinyal değişikliği. Pons her iki yarısında* **(A)** *ve bilateral bazal ganglialarda* **(C)** *laküner enfarkt odakları (beyaz oklar).* **D.** *Sağ korona radiata düzeyinde eski kanama odakları (beyaz ok).*

Geçici iskemik atak (TİA-mini stroke)

Klinik bir tanımlamadır. Daha önceleri "24 saatten kısa süren ve kalıcı nörolojik hasara neden olmayan klinik tablo" olarak tanımlanmaktaydı (9). Hastaların yaklaşık yarısında difüzyon ağırlıklı (DWI) MR incelemelerinde lezyon izlendiği ve olguların yaklaşık %25'inde kalıcı iskemik hasarın geliştiği belirtilmekteydi (10).

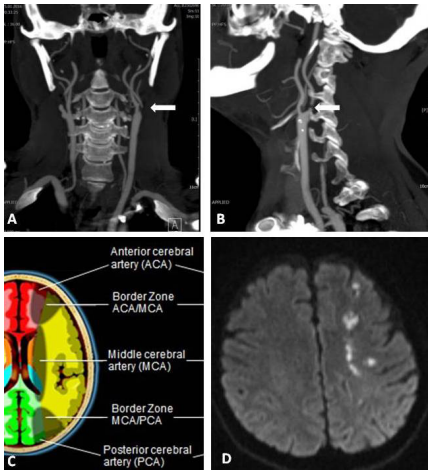
TİA tanımı 2009 yılında değiştirildi. Günümüzde " Fokal beyin yada retina iskemisine bağlı gelişen, klinik bulguları bir saatten az süren (çoğunlukla < 5 dk), akut enfarkt bulguları göstermeyen, kısa nörolojik atak" şeklinde tanımlanmaktadır (11). İnme ile arasındaki fark; vasküler oklüzyonun geçici olmasına bağlı TİA kısa süreli ve geçicidir. TİA bittiği zaman beyinde kalıcı hasar bırakmaz ve radyolojik görüntülemelerde (DWI) bulgu izlenmez. Bununla birlikte TİA klinik açıdan çok önemlidir. Sonrasında olabilecek inme öncesinde önemli bir uyarı belirtisidir (11).

Hemodinamik enfarkt

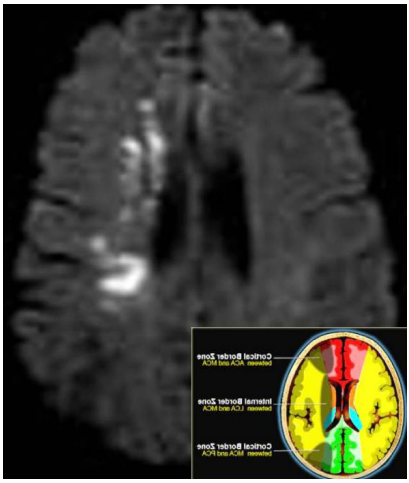
İskemik enfarktların %5-10'unun sebebidir (2). Embolik bir olay ya da lokal vaskülopati olmaksızın serebral kan akımının azalması sonucu kritik düzeyde kan alan sınır-bölge (watershed, borderzone) alanlarda enfarkt meydan gelmesidir. Bunlar büyük arter sulama alanlarının arasındaki bölgelerdir. Büyük damar aterosklerozuna bağlı ciddi internal karotid arter (İKA) darlığı bulunan hastalarda (tek taraflı) ya da uzamış ciddi hipotansiyon durumunda (kalp cerrahisi, kardiyak arrest-bilateral) görülebilir (3). Bazen de normal zamanlarda herhangi bulgusu olmayan hastalarda, geçici hipotansif atak sırasında -ortostatik hipotansiyona, antihipertansif ilaç kullanımı- sırasında inme bulguları ortaya çıkabilir. İkili beslenme nedeni ile vertebral arter lezyonlarında ön sisteme göre daha az görülür. Önemli bir hasta grubu da, karotis sistemde darlığı bulunan fakat normal hayatta asemptomatik olan hastaların genel anestezi sırasında gelişen hipotansiyon ile enfarkt oluşturmasıdır. Bu nedenle risk grubunda olup herhangi bir nedenle genel anestezi alacak hastalarda karotid arteriyel sistemin pre-op değerlendirlmesi önemlidir.

Kortikal (external) sınır-bölge enfarktları; ACA, MCA, PCA sulama alanları arasında çoğunlukla mikroemboliye sekonder oluşur (Resim 10).

Derin (internal) sınır-bölge enfarktları; ACA, MCA, PCA sulama alanları ile, medüller perforanlar, lentikülostriate arterler, Heubner arteri ve anterior koroidal arter sulama alanları arasında, ciddi hipotansiyon ya da ileri arteriyel darlık sonucunda oluşur (Resim 11).



Resim 10. *66 y, erkek.* **A,B.** *BT anjiyografi. Sol İKA bulbusta fokal ileri dereceli darlık (beyaz ok).* **D.** *Sol korona radiata düzeyinde MCA-ACA kortikal sınır-bölge alanı boyunca uzanan akut iskemik odaklar.*



Resim 11. *74 y, kadın. Sağ İKA bulbusta ileri dereceli darlığı bulunan hastada sağ korona radiata düzeyinde MCA-lentikülostriat arter derin sınır-bölge alanı boyunca uzanan akut iskemik odaklar.*

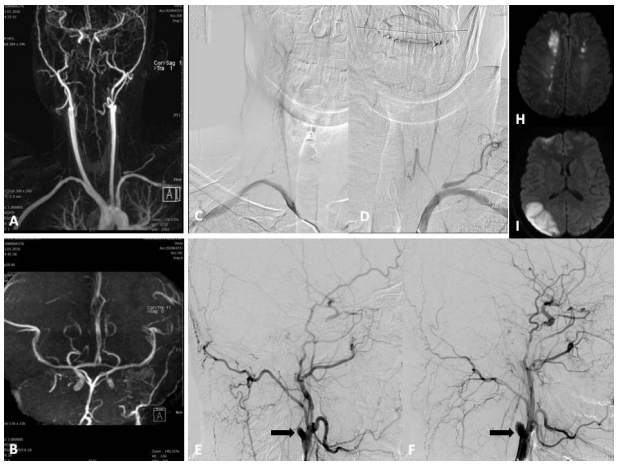
Diseksiyonlar

Diseksiyonlar 45 yaş altı populasyonda en sık inme sebebidir (12). Tüm iskemik inmelerin %5'inden sorumludur. Karotid arter sisteminde vertebral arter sistemine göre daha sıktır (13). Genellikle ani boyun hareketleri ya da travma sonrasında görülse de, herhangi bir neden olmaksızın kendi kendine de oluşabilir (Resim 12) (13). Klinik olarak diseksiyon sırasında boyun, baş, yüz, kulak ya da göz ağrısı (olguların % 75-80'inde) olabilir ve günler/aylar sürebilir (14). Migren, hipertansiyon, oral kontraseptif kullanımı ve sigara risk faktörleri arasındadır (15). Bazı genetik hastalıklarda (fibromusküler displazi, kistik medial fibrozis, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, neurofibromatozis, polikistik böbrek hastalığı) diseksiyon oluşma yatkınlığı fazladır (16). Fibromusküler displazili olguların %15'inde diseksiyon geliştiği bildirilmiştir (17).

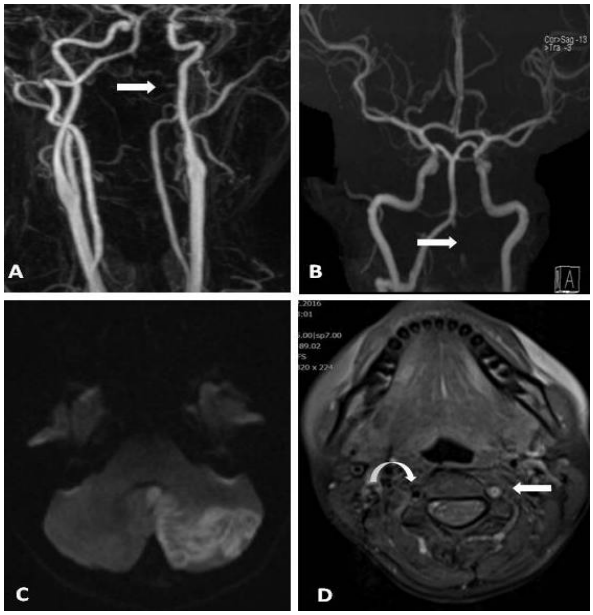
Patolojik olarak damar duvarında intimada yırtılma oluşur. Yırtık bölgesinden kan intima ile media tabakası arasına girer. Eğer kendisine başka bir intimal yırtık bulamaz ise intramural trombüs ya da hematom şeklinde kalır. Bu durumda lümeni daraltır ya da distale emboli atabilir. Hematomun çok büyüdüğü durumda adventisya tabakasını zorlayıp psödoanevrizma oluşumuna ya da rüptüre neden olabilir. Subintimal kan kendisine bir çıkış yolu bulup tekrar lümene dönerse bu durumda çift lümen görünümü oluşur.

Radyolojik olarak patolojinin türüne bağlı embolik enfarkt ya da hemodinamik enfarkt görülebilir. Çoğu kere klinik olarak tanı konsa da, damar görüntülemesi önemlidir. Non-invazif vasküler görüntüleme (BT anjiografi, MR anjiografi) çoğunlukla tanı için yeterlidir. Bazı durumlarda

altın standart DSA yapılması gerekebilir. Boyun bölgesine yönelik yapılan yağ baskılamalı T1ağırlıklı incelemelerde damar duvarındaki kan ürünleri gösterilebilir (Resim 13).



Resim 12. *30 y, erkek. Vücut geliştirmeci.* **A,B.** *Servikal ve kraniyal MR anjiyografi. Her İKA'da bulbustan itibaren ve her iki vertebral a doluş izlenmiyor.* **C-D.** *Sağ ve sol subklavian a DSA incelemesi. Vertebral a doluşu izlenmiyor.* **E,F.** *Sağ ve sol karotid a DSA incelemesi. Her iki İKA'da doluş izlenmiyor.* **H,I.** *Her iki MCA-ACA sınır bölge alanında hemodinamik enfarkt, sağ parietal lobda embolik enfarkt.*



Resim 13. *28 y, kadın. Kuaför sonrası başağrısı ve baş dönmesi.* **A.** *Servikal MR anjiyografi. Sol vertebral arter V3 segmentten itibaren doluş izlenmiyor.* **B.** *Kraniyal MR anjiyografi. Sol vertebral intrakraniyal segmentinde doluş yok*

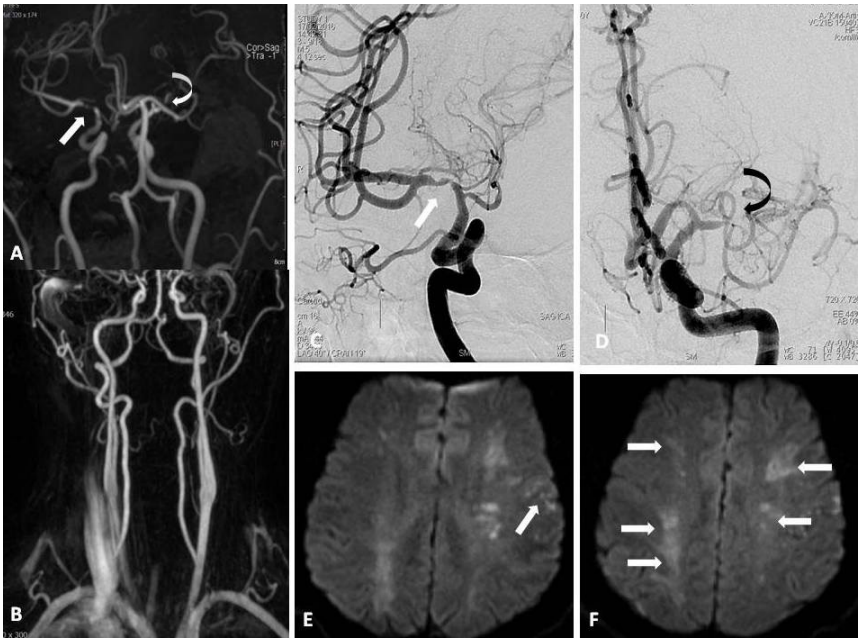
(beyaz ok). **C.** *Kraniyal DWI. Sol serebellar hemisferde PİCA sulama alanında akut enfarkt.* **D.** *Servikal yağ baskılamalı T1W inceleme. Normal sağ vertebral arter signal-void izleniyor (eğik ok). Sol vertebral arter diseksiyona sekonder damar duvarındaki kan ürünleri nedeni ile hiperintes izleniyor (beyaz ok).*

Serebral vaskülitler

Vaskülitler damar duvarının enflamasyonu sonucu oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Primer vaskülitler 2007'de yapılan Chapel Hill konsensus toplantısında 3 grupta sınıflanmıştır (18): *1-büyük-boy damarları tutan, 2-orta-boy damarları tutan, 3-küçük-boy damarları tutan* (Tablo 2). Sistemik vaskülitler serebral damarları da tutabilir. Serebral tutulum 50 yaş üstü hastalardaki en sık vaskülit tutulumudur. Bunun yanında sadece serebral arterleri tutan *izole/primer serebral angitis* vardır (19). İzole serebral vaskülitler ile ilgili bir sınıflama henüz yapılmamıştır.

Sistemik vaskülitler arasında en sık serebral tutulum izlenenler*; 1-dev-hücreli arterit, 2-takayasu arteriti, 3-poli arteritis nodoza, 4-Wegener granülomatozis, 5-churg-Strauss sendromu, 6-Behçet hastalığıdır.* Serebral arterit sıklığı 18/100 000 olarak bildirilmiştir (18). Öte yandan izole serebral vaskülit oldukça nadirdir (19). Vaskülitlerin klinik semptomları arasında inme, başağrısı, ensefalopati, nöbet, kraniyal sinir parezileri sayılabilir.

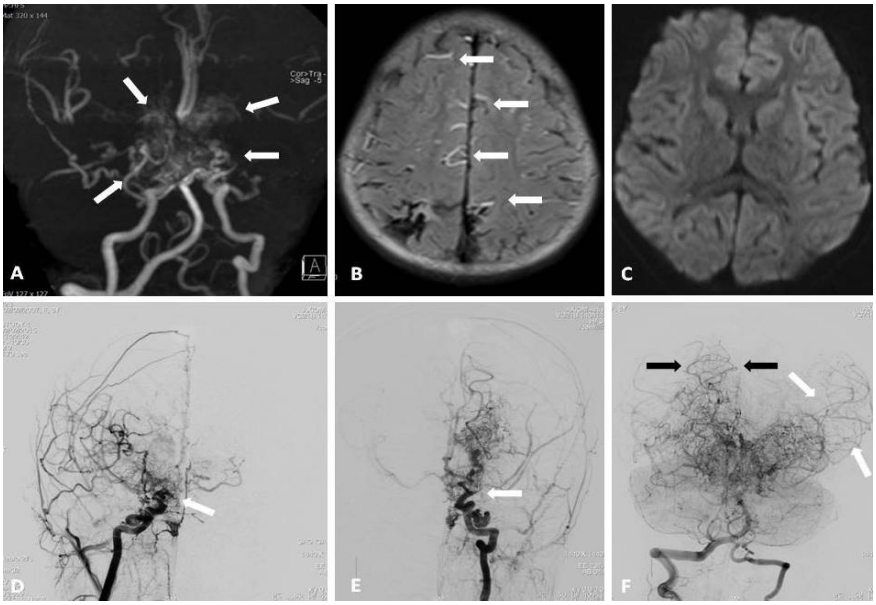
Vaskülitlerin tanısında klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile beraber radyolojik görüntülemede çok önemlidir. MR'da farklı zamanlara ait iskemik-hemorajik değişiklikler, lökoensefalopati, tümör benzeri lezyonlar ya da leptomeningeal opaklaşmalar izlenebilir (Resim 14). Anjiyografide damarlarda daralma ya da oklüzyonlar, milimetrik anevrizma gelişimleri izlenebileceği gibi tamamen normal de olabilir.



Resim 14. *30 y, erkek.* **A.** *Kraniyal MR anjiyografi. Sağ İKA distal kesiminde kontur düzensizliği ve darlık (beyaz ok).* **B.** *Servikal MR anjiyografi. Bilateral boyun ana vasküler yapıları normal izleniyor.* **C.** *Sağ İKA DSA incelemesi. Sağ İKA distal kesiminde MCA proksimal kesimine uzanan kontur düzensizliği ve darlık (beyaz ok).* **D.** *Sol İKA DSA incelemesi. Sol İKA suprakavernöz segmentte kontur düzensizliği, sol MCA M1 segment orta kesiminden itibaren tam oklüzyon (eğik siyah ok) izlenmekte. MCA distal dalları kollateraller ile doluyor.* **E,F.** *Kraniyal aksiyel FLAIR inceleme. Her iki sentrum semiovale düzeyinde özellikle MCA-ACA sınır-bölge alanları boyunca uzanan yaygın yama tarzında iskemik gliotik alanlar (beyaz oklar).*

Moyamoya hastalığı

Moyamoya hastalığı serebral vaskülitler ile çok karışır. Bilateral terminal İKA ile proksimal MCA ve ACA'da progresif daralma ya da oklüzyonun eşlik ettiği yaygın kollateral gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (20). Vertebro-baziler sistem tamamen normaldir. Patolojik problem, hücresel fibrotik dokuya bağlı endotelial kalınlaşma sonucu damarda progresif daralma gelişmesidir. Damar duvarında enflamasyon yoktur. DSA'da izlenen klasik "duman" görüntüsü tanı için çok tipiktir (Resim 15). Yaygın kollateraller MR'da da izlenebilir.



Resim 15. *8 y, kız.* **A.** *Kraniyal MR anjiyografi. Her iki İKA suprakavernöz segment ve her iki MCA ve ACA proksimal kesimlerinde doluş yok. Bu düzeyde izlenen heterojen hiperintens sinyal kollateralleri göstermekte (beyaz oklar).* **B.** *Aksiyel FLAIR inceleme. Kortikal damarlar yavaş akıma bağlı hiperintens izlenmekte.* **C.** *DWI incelemede enfarkt alanı izlenmiyor.* **D,E.** *Sağ ve sol İKA DSA incelemesi. Her iki İKA suprakavernöz segmentte tıkanmakta. Her iki MCA distal dallarda kollateraller ile zayıf doluş izlenmekte.* **F.** *Vertebral a DSA incelemesi. Vertebral a ve baziler a ile dalları normal izlenmekte. Talamoperforan arterlerden lentikülostriat arterlere gelişen kollateraller ile her iki MCA'nın distal kortikal dallarının dolduğu izlenmekte (beyaz ve siyah oklar).*

KAYNAKLAR

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, (TOAST Investigators) et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke 1993;24:35-41.
2. Yip P, Shing J, Lee TK, et al. Subtypes of Ischemic Stroke A Hospital-Based Stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). Stroke 1997;28:2507–2512. doi.org/10.1161/01.STR.28.12.2507
3. Klijn CJM, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. Lancet Neurol 2010;9:1008–17.
4. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988;19:1083-1092.
5. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke A Review. JAMA Neurol 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1073
6. Marek M, Horyniecki M, Frączek M, Kluczewska E. Leukoaraiosis – new concepts and modern imaging. Pol J Radiol 2018;83:e76–e81. doi: 10.5114/pjr.2018.74344
7. Caplan LR. Binswanger's disease–revisited. Neurology 1995;45:626-633.
8. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. Eur J Neurol 1998;5:219-33.
9. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. **Stroke** 1990;21:637–676.
10. Kidwell CS, Alger JR, Salle FD, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. Stroke 1999;30(6):1174-80. doi: 10.1161/01.str.30.6.1174
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
12. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. Arch Neurol 1987;44(8):817. doi: 10.1001/archneur.1987.00520170009012

13. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med 2001;344(12):898-906. doi: 10.1056/NEJM200103223441206

14. Look R, Terlau TJ, Misek R. Spontaneous Carotid Artery Dissection Presenting as Trigeminal Neuralgia in the Emergency Department. Clin Pract Cases Emerg Med 2020;14(2):255-258. doi: 10.5811/cpcem.2020.1.44664

15. Blum C A, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. Arch Neurosci 2015;2(4):e26670. doi: 10.5812/archneurosci.26670

16. Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009;9(2):210 -214.

17. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8(7):668 -78.

18. Jennette JC, Falk RF. Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:10-16.

19. Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007;62:442-451.

20. Kra¨mer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. Stroke 2008;39:3193-3200.

Bölüm 9

KOYUNLARDA BESLENMENİN SÜT VERİMİ VE SÜT KALİTESİ İLE DÖLVERİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Alparslan Mutluhan Türedi[1]

Ismail Bayram[1]

1 Afyon Kocatepe Universitesi,Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.

1.Giriş

Türkiye'de koyunculuk, geniş ancak verim yönünden zayıf meralarda gerçekleştirilen hayvancılık faaliyetidir. Koyun yetiştiriciliğinde ana amaç et, süt ve yapağı üretimi olmasına rağmen, yapağı üretimi eski önemini kaybetmiştir. Koyun eti insan beslenmesinde önemli bir yer tutarken, beraberinde tarımsal nüfus kesiminin önemli geçim kaynağıdır. Türkiye koyun eti ve sütü üretimi bakımından önemli potansiyele sahiptir (Yıldız ve Denk 2006). Koyunlarda kaliteli döl verimi, koyunculuğun devam ettirilmesi ve sürünün devamlılığı için çok önemlidir. Koyunların döl verimi, süt miktarı, sütün niteliği ve özellikleri; koyunun ırkı, yaşı, kondisyonu, koç özelliği, bakım ve besleme gibi bir çok faktörün etkisi altındadır (Momoh ve ark. 2013). Koyunlarda bakım ve besleme, süt verimi ve döl verimi üzerinde etkili olan en önemli iki faktördür. Bunun yanında yetiştiricilerin bilgilendirilmesi ve verimli yetiştiricilik için doğru seleksiyon uygulamaları karlı hayvancılık için gereklidir.

2. Koyunlarda Besin Madde İhtiyaçları

Koyunların canlı ağırlıklarını korumaları ve sağlıklı koyun yetiştiriciliği için günlük yaşama payı ihtiyaçları önemlidir. Yaşama payı ihtiyaçları belirlenirken koyunun yaşı, yetiştirilme sezonu, gebelik durumu, sürüde ya da bölgede bulunan hastalıklar ve buna benzer faktörler bilinmelidir. Koyun rasyonlarında ham protein (azot: N) ihtiyacının karşılanması beslenmede en önemli faktördür. Proteinler kompleks yapılı ağır moleküllerdir. Yapılarında azot ve kükürt grubu taşırlar, enzimler ile hidrolize edilir ve amino asitlere parçalanırlar. Koyunlarda yemlerle dışardan alınması gereken ve kendi vücutlarında sentezlenen amino asitler vardır. Vücuttan sentezlenemeyip dışardan alınması gereken amino asitler esansiyel amino asitler olarak isimlendirilirler (Cheeke 2005). Azot ve kükürt oranı protein sentezinde önemli referans faktördür. Koyun rasyonlarında azot:kükürt oranı olarak 12,5g N:1,0g S oranı önerilmektedir. Koyunların mineral madde ihtiyaçları için sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl) ve fosfor (P) miktarlarının bilinmesi gerekmektedir. Ancak baklagil ve buğdaygil otları bakımından zengin meralarda otlatılan koyunlarda genellikle bu minerallerin eksikliğine pek rastlanmaz. Konsantre yem ile besleme yapılan koyunlarda yeme 15g/kg kalsiyum ilavesi gerekebilir (Corbett ve Ball, 2002). Ruminantlar rumen mikroorganizmaları aracılığıyla protein niteliğinde olmayan azotlu bileşiklerden (NPN) amino asit ve protein sentezleyebilirler. Koyun rasyonları yeteri kadar protein içermediği zaman büyüme ve gelişmede durma, döl veriminde düşme ve metabolik problemler ortaya çıkmaktadır. Rasyonun protein içeriğinin fazla olması da rumen sıvısında üre ve amonyak (NH3) seviyesini artırır. Aşırı protein tüketimi yem tüketimini azaltmakta ve su tüketimini artırabilmektedir

(Yalçın, 2001). Fazla protein içeren rasyonlar ile beslenmeye bağlı olarak artan üre ve amonyak miktarları reprodüktif faaliyetler üzerine olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Artan üre miktarının uterus pH seviyesini etkilediği ve embriyonal gelişim üzerinde negatif yönde etkili olduğu bildirilmiştir (Tamminga, 2006).

3.Beslenme ile Flushing İlişkisi

Koyunculuk faaliyetinin en önemli sebebi olan et üretimi için koyun beslemede ek besleme adı verilen flushing uygulaması yapılır. Bu işlemde amaç koyunlarda ikizlik oranını artırmak ve böylelikle daha fazla et üretimi sağlamaktır (Esen ve Özbey 2002). Flushing uygulaması ile hayvanlar daya iyi kondisyonda gebe kalma aşamasına getirilirler. Ovaryum faaliyetleri ile ikizlik oranı artırılır. Bunların yanında daha erken ve daha belirgin kızgınlık gösterme belirtilerinin ortaya çıkması sağlanır. Flushing uygulamasında enerji içeriği yüksek yemler ve kaliteli çayır otları kullanılır (Esen ve Bozkurt 2001). Akkaraman ve Kangal ırkı koyunlarda Demiral ve İşcan (2012) tarafından yapılan flushing çalışmasında; kontrol grubu sadece meraya bırakılıp ilave olarak hayvan başına 300gr kuru yonca ile beslenmiştir. Deneme grubu ise mera ve yoncaya ilave hayvan başına dört hafta boyunca 660gr saman, 616gr konsantre yem ve birinci hafta 100gr, ikinci hafta 200gr, üçüncü hafta 300gr ve son hafta 400gr arpa kırması ile beslemeye alınmıştır. Çalışma sonucunda kontrol grubunun kuzulama oranı %33, ikizlik oranı %20 seviyelerinde tespit edilmiştir. Deneme grubunda ise kuzulama oranı %27,5, ikizlik oranı %25 bulunmuştur. Flushing uygulaması ile kuzulama oranı düşük ancak ikizlik oranı yüksek elde edilmiştir. Bu çalışmada flushing uygulaması istatistik olarak önemsiz bulunmuştur. Flushing uygulamasına alınan cevap koyunun yaşına göre değişmektedir. Flushing uygulamasına en uygun cevabı normal ağırlığından %5- 10 daha zayıf olan koyunlar cevap vermektedir. Koyunların vücut kondisyon skorları yeterli ise flushing uygulamasına yeterli cevabı vermeyebilir. Hatta vücut kondisyon skoru (VKS)'u yeterli olan hayvanlar bu uygulama ile aşırı kilo alıp yağlanma eğilimi gösterebilirler (Demiral ve İşcan, 2012).

Donnem ve ark. (2020), yaptığı bir çalışmada, Norveç beyaz koyunlarına (NKS) üç farklı enerji dozunda 85 (% 85 net enerji laktasyonu (NEL), 100 (% 100 NEL) veya % 120 (% 120 NEL) rasyonla beslemenin etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Araştırma gebeliğin 96. gününden itibaren başlatılmıştır. Koyunlar ayrı ayrı beslenmiş ve NEL gereksinimleri her koyun için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Diyetler, erken hasattan itibaren sınırlı miktarda ot silajından ve ayarlanmış bir konsantre seviyesinden oluşturulmuştur. Beklenildiği gibi, NEL düzeyinin artırılması doğum öncesi koyun vücut ağırlığı artışını ($P<0.0004$) ve vücut kondisyon skorunu

(VKS) (P<0.003) arttırmıştır. % 120 NEL ile beslenen koyunlar, % 100 NEL ile beslenen koyunlara kıyasla emzirme döneminde daha fazla vücut kondisyonunu kaybetmiştir. Koyunların farklı düzeyde enerjili yemlerle beslenmesinin, kuzuların davranış puanları (doğum yardımı, kuzu gücü ve emme yardımı) veya kuzu doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu dönemde ölü doğumlar, ölümler ve yaşam desteği nedeniyle doğumdan sütten kesmeye kadar kuzu sayısında önemli bir azalma olmuştur. Erken doğan canlı kuzuların kilo alımı ve sütten kesim ağırlıkları, annelerinin doğum öncesi enerji alım düzeyinin artmasıyla nominal olarak artmıştır. Bununla birlikte, sadece üçüz kuzular, sütten kesilinceye kadar canlı ağırlık artışlarında önemli artışlar göstermiştir (P<0.008). Sonuç olarak, koyunlarda gebeliğin sonlarında yüksek enerji alımı, emzirme sırasında enerji hareketliliğini artırmış ve bu durum, üçüz yavrularda sütten kesilinceye kadar büyümenin artmasıyla kendini göstermiştir.

4.Beslenme Östrus, Ovulasyon ve Embriyo İlişkisi

Beslenme yetersizlikleri koyunlarda östrus davranışlarında bir takım aksaklıklar meydana getirmektedir. Bunlar yetersiz östrus belirtisi gösterme, östrus göstermeme ve ovulasyon olmamasıdır (Walker ve Hudson 2014). Beslenme ile ovulasyon ilişkisi hakkında çok uzun zamandır bilim insanları araştırmalar yapmaktadır. Dengeli besleme yapmanın koyunlarda ovulasyon oranında artış yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir. Ancak fazla yemle besleme ile uterus pH'sı etkilendiği için bazı durumlarda ovulasyonu olumlu etkilese de embriyo ve oosit kalitesinde zararlı etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Beslenme ve üreme fizyolojisi arasındaki etkenler çok çeşitli olmakla beraber yüksek kaliteli kaba yemlerle ad-libitum beslenen hayvanlarda herhangi bir üreme problemi ile karşılaşılmadığı bildirilmiştir (Kakar ve ark., 2005). Vitamin, iz elementler ve proteinlerin embriyonun yaşama gücü üzerine etkileri vardır. Özellikle A vitamini embriyonun gelişmesinde önemli işlevlere sahiptir. Hücre proliferasyonu, gen transkripsiyonu, büyüme faktörleri salınımında önemli görevlere sahiptir. Vitamin C yine nükleik asit sentezi ve luteal faktörlerde önemli roller üstlenir. Selenyum embriyonun hayatta kalması, fertilizasyon ile yakından ilişkilidir (Tur, 2014). Yapılan başka çalışmalarda ise yine aşırı protein ile besleme durumlarında artan amonyum ve azot miktarlarının uterus pH seviyesini düşürdüğü ve embriyonun yaşama gücünü azalttığı bildirilmiştir (Robinson 1996). Ahmadzadeh ve ark. (2020), yatıkları bir çalışmada, gebe koyunlarda yem kısıtlamasının etkileri araştırılmıştır. Araştırmada, ad-libitum, %60 yemi kısıtlanan ve yemi kısıtlanan gruba propilen glikol ilavesi yapılan grup olmak üzere üç deneme grubu oluşturulmuştur. Yemi kısıtlanan grupta süt veriminde azalma buna karşın süt yağında artış gözlen-

miştir (P<0.0001). Yemi kısıtlı fakat propilen glikol ilaveli grupta doğan kuzularda ayağa kalkma, memeye ulaşmak, doğumdan 2 saat sonra emme davranışları diğer gruplara göre daha hızlı gelişmiştir. Ayrıca bu gruptan doğan kuzular daha yüksek doğum ağırlığına (P<0.05), sütten kesme ağırlığına (P<0.0001) ve günlük canlı ağırlık artışını (P<0.0001) diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde göstermişlerdir. Sonuç olarak yetersiz besleme altındaki gebe koyunlarda propilen glikol takviyesinin doğum sonrası kuzularda olası problemleri ortadan kaldırabileceği ortaya konulmuştur.

Bianchi ve ark. (2013), yaptıkları bir çalışmada, laktasyondaki 30 adet koyunun rasyonuna farklı düzeylerde palmiye yağı eklenmesinin süt üretimi ve bileşimi, karaciğer, böbrek işlevi ve kan serumundaki kolesterol, trigliserit ve progesteron konsantrasyonuna etkisi incelenmiştir. Koyunlar, her birinde 30 adet bulunan üç gruba (n = 10) ayrılmıştır. Palmiye yağı (PALM) rasyonlara % 0 (PALMO),% 4.0 (PALM4) ve% 6.0 (PALM6) düzeylerinde ilave edilmiştir. Araştırmada süt verimleri ile kan serumunda bazı parametre değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Palmiye yağı ile beslemenin koyunlarda süt verimi ve bileşiminde (yağ, protein ve laktoz) değişime yol açmadığı gözlemlenmiştir. 60. günde AST, GGT ve kreatinin için gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemişken, 120. günde kontrol grubuna (PALMO) kıyasla PALM4 grubundaki hayvanların serumlarında AST ve GGT aktivitelerinde bir artış tespit edilmiştir. Üre, kolesterol, trigliseritler ve Progesteron seviyeleri, 60 ve 120. günlerde PALMO grubuna kıyasla PALM4 ve PALM6 gruplarındaki hayvanlarda önemli bir artış göstermiştir. Sonuç olarak, sütçü koyunlarının diyetine palmiye yağı ilavesi, yağ konsantrasyonu ile orantılı olarak, lipit ve protein metabolizmasını etkileyecek düzeyde karaciğer enzim aktivitesinde bir artışa neden olmuştur. İlave olarak korunmuş yağ, üreme performansını artırabilecek progesteron düzeylerini artırmıştır.

Foren ve ark. (2019), farklı başlangıç vücut kondüsyon puanına (iBCS) sahip gebe koyunlarda yetersiz beslenme sonrası insülin, leptin ve IGF-1 profillerini karakterize etmek ve erken gebelikte (5. gün) embriyo kalitesi, uterus gen ekspresyonu ve proteinlerin varlığı ve yerini belirlemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla farklı BCS'ye sahip otuz altı Rasa Aragonesa koyunu 2 gruba ayrılmıştır: BCS> 2.75 (yüksek, H, n ¼ 19) ve BCS <2.25 (düşük, L, n ¼ 17). Bu ana gruplar da kendi içinde beslenme yoğunluğuna göre kontrol ve yetersiz beslenme grubuna ayrılmıştır. Sonuç olarak, mevcut çalışma yetersiz beslenmeye karşı endokrin tepkisinin ve uterus gen ekspresyonunun ilk vücut enerji rezervlerine (iBCS) bağlı olduğunu ve farklı bir embriyo kalitesi ile ilişkili göründüğünü göstermektedir.

5.Beslenme Süt Yağı İlişkisi

Rasyonlarda kullanılan yemler sütün yağı ile birlikte yağ asitlerini de etkilemektedirler. Koyunlarda yapılan bir besleme çalışmasında, verilen farklı yemlerin süt yağı içeriğine özellikle konjuge linoleik asit (CLA) seviyelerine bakılmıştır. Denemede üç grup hayvan kullanılmış, bir gruba ryegrass, bir gruba yonca ve bir gruba da *chrysanthemum coronarium* türü yenebilir papatya türü içeren rasyonlar hazırlanmıştır. Çalışmada mera zenginliğinin kısıtlı olduğu yerlerde kolayca yaşayabilmesi, hızlı büyümesi, erken otlatılabilmesi ve değerli bir besin kaynağı olarak düşünülmesinden dolayı *C. coronarium* üstünde durulmuştur. Çalışma sonunda *C. coronarium* taze yemiyle beslenen koyunların sütlerinde CLA seviyeleri diğer iki rasyonla beslenenlerden yüksek seviyelerde gözlemlenmiştir (Cabiddu ve ark. 2003). Beslenme prensibinde aşırı besleme her zaman fayda sağlamamaktadır. Yapılan başka bir çalışmada üç farklı gruba ayrılmış koyunlara aynı enerji ve ham protein içeren rasyon uygulaması yapılmış ancak rasyon yeterliliği gereksinimlerine göre gruplandırılmıştır. Birinci gruba enerji ve ham protein gereksinimin %70'i verilmiş, ikinci gruba %100 verilmiş ve bu grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Son olarak üçüncü gruba enerji ve ham protein gereksinimin %130 oranında fazlası verilmiştir. Bu üç farklı beslenme gruplarında sütün kimyasal kompozisyonu, plazma uçucu yağ asit profili, insülin ve leptin konsantrasyonları analiz edilmiştir. Sonuçlar yetersiz beslenen koyunların aşırı beslenen koyunlara göre daha yüksek süt yağı içeriğine sahip olduğunu göstermiştir. Aşırı beslenen koyunların leptin ve insülin konsantrasyonları daha yüksek çıkmıştır. Zayıf beslenen koyunlarda kısa ve orta zincirli uçucu yağ asitleri kontrol ve aşırı beslenen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak uzun süreli yetersiz ve aşırı besleme süt verimini, kalitesini, kimyasal bileşimini ve uçucu yağ asit profilini etkilediği gözlenmiştir (Tsiplakou ve ark. 2012).

Koyun rasyonlarında Konjuge linoleik asit (CLA) takviyesi yapılması ile süt yağında düşme gözlendiği bilinmektedir. Ancak süt konsantrasyonu üzerindeki etkisi için kısıtlı bilgi vardır. Koyunlarda yapılan başka bir çalışmada farklı oranlarda CLA takviyesi yapılmış rasyonlarla beslemede bu durum aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucunda CLA takviyesi yapılan rasyonlarla besleme programında süt yağ konsantrasyonu %23 azalmıştır. Sütün tokoferol düzeyi %40, retinol düzeyi ise %32 artmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuca göre CLA takviyesi ile yapılan rasyonlar ile koyunları besleme sonucunda süt yağında azalma yaşanırken, sütün kalitesini gösteren kompozisyonunda olumlu etkiler gözlenmiştir (Zeitz ve ark. 2015).

Fusaro ve ark. (2020)'nın yaptığı çalışmada, keten tohumu küspesi ilavesi koyunlarda süt yağının ve kuzu etinin yağ içeriğinin önemli dere-

cede olumlu etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada üç farklı beslenme stratejisi uygulanmıştır. Birinci gruba yeşil kuru ot, yulaf ezmesi, arpa, soya ve mineral vitamin karışımı verilmiş, ikinci gruba aynı rasyona ilave olarak keten tohumu ilave edilmiş, üçüncü grup ise sadece merada besleme uygulanmıştır. Çalışmada, birinci grubun doymuş yağ asit seviyesi en yüksek çıkarken doymamış yağ asidi bunun tam tersi en düşük çıkmıştır. Sonuç olarak yapılan rasyon kıyaslamasında doymamış yağ asitleri bakımından keten tohumu ilaveli rasyonların daha verimli olduğu belirtilmiştir (Fusaro ve ark. 2020).

İvesi koyunlarında (n = 56), arpa, buğday kepeği ve arpa samanı içeren geleneksel bir kontrol rasyonuna göre melas, şeker pancarı posası, pamuk tohumu küspesi içerikli altı farklı rasyonun deneme amacıyla kullanıldığı bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Üre ile muamele edilmiş buğday samanı içeren diyetlerde günlük süt üretimi ve yağ içeriği artmıştır (P <0.01). Fiğ bazlı diyet C6: 0, C8: 0, C10: 0, C12: 0, C14: 0'da önemli bir artışa ve C18: 0 ve C20: 0'da (P <0.01) düşüşe neden olmuştur. Melas ve şeker pancarı posası içeren diyetlerde de C6: 0, C8: 0 ve C10: 0'da artış gözlenmiştir (P <0.01). Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), pamuk tohumu küspesi bazlı diyetlerde % 10 artarken, fiğ bazlı diyette % 25 azalmıştır (P <0.01). Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), kontrol grubuna kıyasla, beş diyette % 10-19 oranında artmıştır (P <0.01). Sonuç olarak, tarımsal-endüstriyel yan ürünleri kullanılarak yapılan rasyon takviyesinin süt yağ asitleri profilini etkilediğine ve bu nedenle potansiyel olarak hayvan sağlığını iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Hilali ve ark.2018).

Laktasyondaki koyunların rasyonlarına kurkumin eklenmesinin hayvan sağlığı, performans ve süt kalitesi üzerinde etkilerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, onsekiz adet Lacaune ırkı damızlık koyun kontrol ve deneme grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deneme grubundaki hayvanlar, 15 gün boyunca 100 mg / kg düzeyine kurkumin ile desteklenmiş bir rasyonla beslenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, deneme grubundaki hayvanlarda nötrofil ve lenfosit sayısındaki azalmanın bir sonucu olarak toplam kan lökositlerinin sayısı 10 ve 15. günlerde daha düşük bulunmuştur (P <0.05). Yine deneme grubunda azalmış globulinlere (P<0.05) bağlı olarak toplam serum protein seviyeleri de daha düşük düzeyde iken, interlökin 10 seviyeleri daha yüksek (P<0.05), reaktif oksijen türlerinin seviyeleri daha düşük, ancak antioksidan enzimlerin (glutatyon S-transferaz, katalaz ve süperoksit dismutaz) aktiviteleri, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P <0.05). Deneme grubu koyunlarda süt verimi artarken (P<0.05), sütlerinde somatik hücre sayısında ve protein düzeyinde azalma görülmüş, bununla birlikte, sütte plazma ferrik indirgeme kabiliyetinde bir artış gözlemlenmiştir (P <0.05). Ayrıca deneme

grubu sütlerinde doymamış yağ asidi oleik asidinin arttığı, doymuş yağ asidi hekzadekanoik asidin azaldığı (P <0.05) tespit edilmiş, genel olarak, tekli doymamış yağ asitlerinin seviyelerinde önemli bir artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, koyun rasyonlarına kurkumin ilavesinin antioksidan ve antiinflamatuar etkileri olduğu ve süt verimi ve kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır (Jaguezeski ve ark.2018).

Çiftlik ve yemleme sistemlerinin koyun ve keçi sütlerinin bileşimi ve kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, otlatma ve ahırda besleme sistemleri karşılaştırıldığında, süt bileşenleri (yağ, protein, laktoz)süt üretim seviyesinden ziyade tarım sisteminin türünden daha az etkilendiği ortaya konmuştur. Süt üretimi, yem ve enerji alım düzeyine doğrudan, yağ içeriği dolaylı olarak bağlıdır. Keçi sütü üretimi ve yağ içeriği, çayır otunun büyüme aşamasındayken otlatıldığında yükselebilir. İneklerde olduğu gibi, taze ot PUFA ve CLA yüzdelerini artırarak sütün yağ asidi içeriğini güçlü bir şekilde etkiler. Merada, yem türü, bitki örtüsü, mevsim süt bileşimini ve kalitesini değiştirebilir. Doğal mera bazlı tarım sistemleri, insan sağlığına (yağ asitleri, vitaminler) ve uçucu bileşenler (aroma, terpenler) açısından faydalı olan yağ ve mikro bileşen bakımından zengin süt üretir. Keçiler için ovada, tepelerde ve dağlarda doğal meraya dayalı üç yemleme sistemi karşılaştırıldığında, dağ meralarında süt verimi biraz daha düşüktür, ancak yağ ve protein içerikleri ve PUFA yüzdeleri daha yüksektir ve keçilerde terpenler daha fazladır. Olgunlaşmamış aşamadaki doğal mera otları, CLA'da daha zengin süt üretir. Yoğun kapalı sistemlerde, besleyici değeri yüksek yemler veya yüksek konsantre yemlere bağlı olarak, protein açısından zengin ve nispeten düşük yağ içeren sütün üretimini sağlar. Yağ / protein yüzdelerinin oranı, keçiler lif veya yağdan yoksun diyetlerle beslendiğinde, özellikle laktasyonun ortasında tersine çevrilebilir. Sonuç olarak, peynirin kalitesi (tanecikli hamur, güzel keçi tadı eksikliği) düşer. Diyetlerdeki konsantre yem oranı kuru madde bazında % 60'a yükseldiğinde, yağ içeriği yavaş ve doğrusal olarak azalabilir, ancak konsantre alımı % 60-80'e ulaşırsa, rasyondaki selüloz eksikliğinin artması nedeniyle yağ içeriği hızla düşebilir. Araştırmalar, süt yağı içeriğinin peynir yağ içeriğini ve akışkanlık ve duyusal nitelikleri etkilediğini doğrulamaktadır. Bu nedenle bu, tüketicilerin takdir ettiği gibi peynir kalitesine doğrudan yansıması olan önemli bir faktördür. Gelecekte, çiftçi ticaret koşullarına, tüketicilerin talebine ve sosyo-ekonomik koşullara göre çiftçilik veya yemleme sistemlerini seçmelidir. Yüksek kaliteli peynirlerin ticarileştirilmesi mümkünse, çiftçilerin, süt üretimini sınırlandırarak bile kalite parametrelerini optimize etmeye izin veren sistemler tanımlamaları gerekecektir (Morand-Fehr ve ark.2007).

Beslenme, koyun sütünün bileşimini önemli ölçüde etkiler ve insanlar için gıda olarak uygunluğunu artırmak için kullanılabilir. Koyun sütünün yağ kalitesi üzerindeki beslenmenin etkisi birçok incelemede ele alınmıştır. Bunun aksine, beslenme ve genetik koyun sütü proteini üzerinde etkileşim halindedir. Sütün gerçek proteini, hayvanların beslenmesiyle süt yağından çok daha az etkilenirken, sütün protein olmayan nitrojen fraksiyonu büyük ölçüde beslenme faktörlerinden etkilenir. Aslında, diyet-protein çözünürlüğü ve rumen seviyesinde parçalanabilirlik ve enerji mevcudiyeti, bu fraksiyonu, özellikle süt üresini büyük ölçüde etkileyebilir. İkincisi idrar yoluyla azot atılımının derecesine dayalı olarak koyunların protein beslenme durumunun mükemmel bir öngörücüsüdür. Süt üre konsantrasyonu ayrıca, sütçü koyunların sağlığı, üreme performansı ve bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkili protein fazlalıklarının ve eksikliklerinin bir göstergesidir. İlginçtir, süt üre konsantrasyonu, koyun ve ineklerde somatik hücre sayısı (SCC) ile ters orantılıdır. Beslenme hataları, meme bezlerini mastitise yatkın hale getirebilir ve bu nedenle, koyun sütündeki SCC'de sonuç olarak bir artışla birlikte daha yüksek bir mastitis oluşma olasılığına neden olabilir. Ayrıca, minerallerdeki (örn. Se, Zn, Mn ve Fe) ve vitaminlerdeki (örn., A vitamini, beta-karoten ve C vitamini) spesifik diyet eksiklikleri de sütte meme bezinin ve SCC'nin sağlık durumu ile ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, diyet uçucu yağların koyun sütünün SCC'si üzerindeki yararlı etkileri öne sürülmüştür. Sığır sütüne geçebilecek toksik maddelerin kaynağı olarak beslenme güncellenecek ve tartışılacaktır. Sonuç olarak, bu inceleme, uygun beslenme yönetiminin koyun sütünün bileşimini, özellikle de yağ asitleri profilini iyileştirebileceğini ve belirli bir dereceye kadar bazı süt bileşiklerinin hayvanların beslenme dengesini ve sağlık durumunu izlemek için kullanılabileceğini vurgulamaktadır (Nudda ve ark.2020).

6.Beslenme Süt Verimi İlişkisi:

Tufarelli ve Laudadio (2011)'nin yaptığı bir çalışmada total mix rasyonda (TMR) mısır ve buğday kullanımının koyun sütü ve süt konsantrasyonuna etkisi incelenmiştir. Kontrol grubundaki koyunlara TMR'ye 255 gr mısır ve 193 gr buğday kepeği ilave edilirken deneme gurubuna 500 gr buğday verilmiştir. Çalışmada farklı iki tip rasyonun koyunlarda süt verimleri ve sütün kompozisyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Her iki rasyon uygulanmasının sonucunda sütün ham proteini ve organik maddeleri benzer bulunmuştur. Ağırlıklı olarak buğdayla beslenen deneme grubunda süt yağı ve süt verimi artmıştır, fakat sütün miktarı, protein içeriği ve laktoz seviyeleri üzerine etkisi olmamıştır. Mısır üretiminin yüksek maliyeti göz önüne alındığında rasyonda buğday kullanımının tercih edilebileceği önerilmiştir.

Koyun beslemede alternatif yem kaynakları son zamanlarda çok önem kazanmıştır. Özellikle Afrika'da ve Ortadoğu'da kuru trokpikal topraklarda yaygın yetiştirilen endüstriyel değeri olan Moringa ağacının yaprakları koyun beslemede alternatif olabileceğine yönelik işaretler vardır. Mendieta-Araica ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, Moringa ağaç yapraklarının hayvanlarda canlı ağırlık, süt üretimi ve rumende mikrobiyal protein sentezi için mükemmel bir protein kaynağı olduğu gösterilmiştir. *Moringa oleifera* türü yüksek kalitede C vitamini, çoklu doymamış yağ asitleri, Tokoferoller, flavonoidler, fenolik bileşikler ve doğal antioksidanlar içeren bir bitki olduğu Chinwe ve ark. (2015) tarafından da bildirilmiştir. Chinwe ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada, yerel koyun ırkı olan evcil Najdi koyunlarında Moringa alt türleri olan *Moringa oleifera* ve *Moringa peregrina* ve yonca samanı ile hazırlanan rasyonlarla yapılan beslemede süt verimleri karşılaştırılmıştır. Özellikle *Moringa oleifera* ile yonca samanı karşılaştırıldığında sütün kuru maddesi değerleri neredeyse eşit çıkmıştır. Ham protein bir miktar düşük çıksa da süt yağı oldukça yüksek çıkmıştır. Ayrıca *Moringa oleifera'*nın çalışmada gözle görülür bir antioksidan aktivitesi gözlemlenmiş ve koyunların bağışıklık sistemini hastalıklara karşı destekleyebileceği belirtilmiştir. Koyun sütünün verimini ve kalitesini artırmasından dolayı su imkanlarının kısıtlı olduğu ve yonca ekiminin zor olduğu kurak alanlarda moringa bitkisinin rasyona dahil edilmesinin mümkün olduğu vurgulanmıştır.

Koyunlarda süt verimi üzerine otlatma sürelerinin etkisini göstermek için yapılan bir çalışmada; birinci grup 11:00-15:00 saatleri arasında ortalama 23,5 ^{0}C'de yapılan dört saatlik otlatma, ikinci grup ise 10:00-17:00 saatleri arasında ortalama 27 ^{0}C'de otlatma yapılmıştır. İki guruba da 500gr/gün konsantre yem ilavesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçların analizi sonucunda kısa süreli otlatılan grupta 778gr/gün süt verimi elde edilirken, uzun süreli otlatmada 707gr/gün süt verimi elde edilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre süt veriminin yükselmesi için uygulanan rasyon stratejisi ile çevre sıcaklığı ilişkili olabilir görüşü ortaya çıkmıştır (Valenti ve ark. 2017).

Iqbal ve ark. (2019)'nın yaptıkları bir çalışmada, koyunlarda dört faklı oranda hurma (date palm, *Phoenix dactylifera*) rasyona ilave edilmiş ve sütün içeriğine olan etkisi incelenmiştir. Laktasyon süresi boyunca; kontrol gurubuna hurma ilave edilmemiş, deneme gruplarına sırasıyla %10-20-30 oranlarında ilave edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre yüksek oranda hurma katılan grupların daha çok yem tükettiği ve kuru madde sindirilebilirliğinin arttığı gözlemlenmiştir. Süt verimleri gruplara göre sırasıyla günlük 842 ml/gün, 854 ml/gün, 921 ml/gün ve 960 ml/gün ölçülmüş ve yüksek oranda hurma ilave edilen gruplarda anlamlı miktarda süt verimi yükselmiştir. Bununla birlikte sütün mineral madde içeriği in-

celendiğinde yine yüksek hurma oranı ile beslenen gruplarda kalsiyum ve bakır miktarları önemli ölçüde artmıştır. Sonuç olarak rasyona iyi bir enerji kaynağı olarak hurma veya hurma endüstrisi artıklarının rasyona ilavesi sayesinde rasyonun sindirilebilirliği artırılabileceği, süt verimi ile kalitesi yükseltilebileceği ve konsantre yem alternatifi olabileceği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada (Abousoliman ve ark.. 2020), Barki koyun ırkında günlük canlı ağırlık artışı, yemden yararlanma yeteneği ve yıllık süt verimi genotipik olarak araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmada sekiz farklı genin etkisi nükleotid düzeyinde incelenmiştir. İncelenen genler içinden canlı ağırlık artışından sorumlu bir gen ilişkili bulunmuşken, süt verimi ve süt içeriğini dört genin belirgin şekilde etkilediği gösterilmiştir Çalışma sonucuna göre genotipik özellikler süt verimi, süt yağ oranı, süt protein içeriği, sütün kuru madde miktarı ve sütün laktoz seviyesi ile yakından ilişkilidir (Abousoliman ve ark.. 2020).

Alba ve ark. (2019) üzüm kalıntısı ununu (ÜKU) sıcaklık stresi altındaki Lacaune koyunlarında antioksidan aktiviteleri, biyokimya değişkenleri, bağışıklık sistemi bileşenleri ve süt üretimi ile kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla laktasyondaki yirmi yedi adet koyun 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar biri kontrol olmak üzere (ÜKU verilmeyen), ve diğer ikisi sırasıyla % 1 (10 g / kg ÜKU) ve % 2 (20 g / kg ÜKU) düzeylerinde ÜKU verilen gruplar olmak üzer üç gruptan oluşturulmuştur. Araştırmada koyunların günlük süt verimleri kaydedilmiştir. Kan ve süt örnekleri araştırmanın 1., 10. ve 15. günlerde toplanmıştır. Elde edilen numunelerden alınan sonuçlara göre, % 2 düzeyinde ÜKU verilen koyunların, serumda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla 15. günde konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Yine aynı gruptaki koyunlarda zamanla lipid peroksidasyonu azalmıştır. Toplam serum antioksidan kapasitesi,% 2 ÜKU koyunlarında kontrol koyunlarına kıyasla 10. ve 15. günlerde daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde süt örneklerinde de süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi, kontrol koyunlarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Deneme gruplarının süt verimi kontrol grubu koyunlarına göre daha yüksek düzeyde gerçekleşmiştir. Protein ve laktoz konsantrasyonları deneme grupları arasında benzerken, ancak toplam katı ve yağ konsantrasyonları, 15. günde kontrol grubu koyunlarına kıyasla % 2 ÜKU grubu koyunlarında daha yüksek bulunmuştur. Kontrol ile karşılaştırıldığında deneme gruplarında somatik hücre sayısı azalmıştır. Sonuç olarak, laktasyondaki koyunlarında ısı stresinde % 2 ÜKU ile takviye, süt kalitesini artıran ve somatik hücre sayısını ve lipid peroksidasyonunu azaltan antioksidan ve antienflamatuar yanıtlar ile sonuçlanmıştır.

Konuyla ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada (Carta ve ark.2020), soya fasulyesi kabuklarının farklı dozlarda kakao kabuğu (CH) ile değiştirilmesinin koyunlarda süt verimi ve hematolojik profili üzerindeki etkisini test etmek amaçlanmıştır. Yirmi dört adet sütçü Sarda koyunu, 3 gruba (her birinde 8 hayvan bulunan) ayrılmıştır. İlk gruba günde 100 gr soya fasulyesi kabuğu eklenmiştir (SBH grubu). İkinci grupta soya fasulyesi kabukları 50 g CH / d (CH50 grubu) ile değiştirilmiştir. Üçüncü grupta, soya fasulyesi kabukları, hayvan başına 100 g CH / d ile değiştirilmiştir (CH100 grubu). Çalışma, 3 hafta adaptasyon ve 5 hafta deneme olmak üzere 8 hafta sürmüştür. Araştırmada soya fasulyesi kabuklarının 50 ve 100 g CH / d ile değiştirilmesi kuru madde alımını etkilememiştir. Süt verimi ve süt pıhtılaşma özellikleri, süt yağı, protein, kazein ve somatik hücre sayısı konsantrasyonu, kontrol ve deneme grupları arasında farklılık göstermiştir. Somatik hücre sayıları hem CH50 hem de CH100 gruplarında SBH grubuna göre daha düşük bulunmuştur. SBH grubunda CH50 ve CH100 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olan bazofiller haricinde hematolojik parametrelerin çoğu kakao kabuğu ilavelerinden etkilenmemiştir. Sonuç olarak, sütçü koyunların beslenmesindeki soya fasulyesi kabukları yerine kakao kabuğu ilavesinin, süt verimi ve hayvan sağlığı üzerinde belirgin olumsuz etkileri olmaksızın ikame edilebileceği kanaatine varılmıştır.

Koyun kolostrumu, doğumdan sonraki birkaç gün için besin sağlamanın yanı sıra bağışıklık sistemlerini geliştirmelerine yardımcı olduğu için yeni doğanlar için temel bir besindir. Koyunların yaşamın ilk 15 gününde daha yüksek bir ölüm oranına sahip olduğu göz önüne alındığında, yeni doğanın yaşamın ilk haftalarında hayatta kalmasını da artırır. Doğru zamanda yeterli kaliteli kolostrumun sağlanmasıyla ölüm oranı azaltılabilir. Bu amaçla Gallo ve ark.(2020)'nın yaptıkları bir çalışmada, gebelik ve emzirme döneminde enerji beslenmesi ve krom desteğinin koyun sağlığı parametrelerini, kolostrum kalite parametrelerini, doğum ve sütten kesme ağırlıklarını ve kuzu sütten kesilme zamanına kadar ölüm oranlarını değiştirip değiştiremeyeceğini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Rasyon enerjisinin koyun sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için kan metabolitleri analiz edilirken, kolostrumda immünoglobulin ve antioksidan düzeylerine bakılmıştır. Çalışma, gebeliğin sonunda (son 50 gün) ve laktasyonda (60 gün) 32 koyun ile üç grup halinde gerçekleştirilmiştir: Gruplar, 2,24 Mcal ME / kg içeren bir rasyon Mısır nişastası (kontrol), mısır nişastası (ST) ile 2.46 Mcal ME / kg içeren bir rasyon ve mısır nişastası ve krom propiyonat (ST + Cr) ile 2.46 Mcal ME / kg içeren bir rasyon olmak üzere üç deneme grubu oluşturulmuştur. Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, kuru madde alımı (DMI) ve kandaki kalsiyum, fosfor, esterleşmemiş yağ asitleri, β-hidroksibutirat ve insülin seviyelerinde herhangi bir

farklılık (P> 0.05) bulunmamıştır. Kontrol grubunun kan şekeri düzeyi ST ve ST + Cr diyetlerinden daha düşük (P <0.05) seviyeye sahip bulunmuştur. Toplam protein, immünoglobulin G ve M, lizozim, laktoperoksidaz, seruloplazmin, süperoksit dismutaz (SOD), plazmanın ferrik indirgeme yeteneği (FRAP), oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) kan konsantrasyonlarında herhangi bir farklılık (P> 0.05) bulunmamıştır. ST + CR rasyon grubu en yüksek düzeyde glutatyon peroksidaz sağlamıştır (P <0.05). Sonuç olarak, rasyonun enerji içeriğinde % 10'luk artışın önemli ölçüde değişmediği, kolostrumun immünoglobulin ve antioksidan içeriği, ancak kan şekeri seviyesini artırarak doğum öncesi dönemde koyunun enerji kullanılabilirliğini artırdığı ve kromun rasyona dahil edilmesinin, glutatyon peroksidaz konsantrasyonunu artırarak kolostrumun kalitesini iyileştirdiği kanaatine varılmıştır.

Üzüm çekirdeğinin tek başına veya keten tohumu ile birlikte diyete dahil edilmesinin süt üretim özellikleri, bağışıklık tepkisi ve laktasyondaki koyunların karaciğer ve böbrek metabolik aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yirmi dört Sarda sütçü koyunu, bir kontrol diyeti (CON), hayvan başına 300 g / gün üzüm çekirdeği (GS) içeren bir diyet ve hayvan başına 220 g / gün ekstrüde keten tohumu içeren (LIN) ve hayvan başına 300 g / gün üzüm çekirdeği ve 220 g / gün keten tohumu karışımı içeren (MIX) 4 farklı rasyon grubuna ayrılmıştır. Çalışma, 2 hafta adaptasyon dönemi ve 8 hafta deney dönemi olmak üzere 10 hafta sürmüştür. Çalışmada, diyet uygulamaları süt verimini ve bileşimini etkilememiştir. Süt üre azotu ve laktoz gruplar arasında farklı bulunmuştur. Rasyonlar, LIN'de azalan ve MIX'de artan kan üre nitrojeni dışında hematolojik, böbrek ve karaciğer parametrelerini etkilememiştir. Sonuç olarak, süt, hematolojik ve metabolik parametrelerdeki sınırlı varyasyon, GS ve LIN'in tek başına veya kombinasyon halinde sütçü koyunların diyetine süt üretimi ve sağlık durumu üzerinde olumsuz etkiler olmaksızın dahil edilebileceğini göstermektedir (Nudda ve ark.2014).

Sağım sıklığının [günde bir kez sağıma (ODM) karşı günde iki kez sağıma (TDM)] ve antioksidan (AOX) desteğinin koyun sütündeki yağ asidi (FA) profili ve oksidatif stabilite üzerindeki etkisini incelemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla on altı Assaf koyunu kullanılmıştır. Koyunlardan bir grubu (8 adet), herhangi bir vitamin-mineral takviyesi (kontrol) almazken, diğer grup (8 adet) günde 1000 IU α-tokoferol ve 0.4 mg Se içeren oral takviye almıştır. Tüm koyunlar, kuzulamadan ve deney boyunca ad libitum aynı TMR rasyonla beslenmiştir. Kontrol ve deneme grubu koyunlar arasında plazma veya süt Se konsantrasyonlarında hiçbir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, plazma ve süt α-tokoferol konsantrasyonları ve AOX kapasitesi, ilave katkı alan deneme grubu

koyunlarda artmıştır. Süt yağ asiti profili, 21 günlük AOX takviyesinden sonra pratik olarak etkilenmemiştir. Bununla birlikte, 77 gün sonra, AOX takviyesi, C16: 0 ve cis-9 C18: 1'in nispi yüzdesini artırmış ve 16'dan az karbon ve cis-9 C12: 1 içeren bazı doymuş FA oranlarını düşürmüştür. Antioksidan takviyesi, konjuge linoleik asit veya toplam polyunsaturated FA (PUFA) oranları üzerinde hiçbir etkiye sahip değilken, ancak oranını azaltmış buna karşın trans-7, cis-9 C18: 2 ve n-6 C20: 3düzeyini arttırmıştır. Günde bir kez sağım, α-tokoferol, Se veya sütteki oksidasyona karşı yağ direncini etkilememiştir. Toplam tekli doymamış FA, cis-9 C16: 1 ve C18: 1'in birkaç cis ve trans izomeri artmıştır. Günde bir kez sağım ve AOX takviyesi değiştirilmiş süt FA profili, ancak ODM'nin etkileri tüketici için biyolojik açıdan çok az önem arz etmektedir. Koyunlara α-tokoferol artı Se ile destekleme yapılması süt içeriğini iyleştirmek için etkili bir strateji olarak düşünülebilir, ancak plazma AOX durumu ve süt yağ asiti profilinde önemli değişiklikler olmaksızın süt yağı oksidasyonunu azaltıcı etkisi olabilir (Pulido ve ark.2018).

7.Sonuç

Küçük ruminantlar, düşük kaliteli yemleri yüksek kaliteli hayvansal ürünlere çeviren hayvanlardır. Doğal otlaklara veya meralara dayanan ya da entansif olmak üzere çeşitli koyun yetiştirme sistemleri bulunmaktadır. Koyun yetiştiricilerinin temel hedefleri uygun beslenme düzeyi ile toplam süt verimini artırmak ve süt bileşimini (yağ ve protein) stabilize ederek süt kalitesini arttırmaktır. Rasyonlarda kaba yem: konsantre yem oranı, rasyonlara yağ ilavesi, mera vb. gibi faktörler, koyunlarda süt verimi, sütün bileşimi ve yağ asidi (FA) profili üzerinde önemli etkiye sahiptir. Birçok çalışmada koyunlarda, sütün bileşiminin ve lezzetinin, çeşitli doğal kaynaklı maddelerle zenginleştirildiğini göstermiştir (Zervas ve Tsiplakou 2011).

Koyun besleme için hazırlanacak olan rasyonda kullanılacak hammaddeler elbette ki süt verimine, sütün kalitesine ve döl verimi gibi faktörlere etki etmektedir. Ancak bölgesel olarak ulaşılacak hammadde kalitesi, hammaddenin ekonomik değeri rasyonu hazırlarken çok önemli etkenlerdir. Bölgesel olarak yoğun yetiştirilen yerel ürünler; mısır, buğday, arpa, keten tohumu, pamuk tohumu, ayçiçek küspesi gibi yemlerin ekonomik nedenler göz önüne alındığında rasyonlarda kullanım oranları değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca genetik faktörlerinde koyun yetiştiriciliğinde önemli faktörlerden biri olması nedeniyle, genetik özellikleri bilinen kaliteli, yüksek verime sahip ırklarla yetiştiricilik faaliyetleri daha karlı hayvancılık yapılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Abousoliman, I., Reyer, H., Oster, M., Muráni, E., Mourad, M., Rashed, M.A.S., Mohamed, I., Wimmers, K. (2020). Analysis of candidate genes for growth and milk performance traits in the Egyptian Barki sheep. *Animals*. 2020;**10**(2): 1–13.

Cabiddu, A., Decandia, M., Molle, G., Pinna, G., Addis, M., Spada, S., Pirisi, A., Piredda, G. (2003). Effect of different pastures on CLA content in milk and sheep cheese. *Ital. J. Anim. Sci.* 2003;2(SUPPL. 1): 518–20.

Cheeke, P.R. (2005). Applied Animal Nutrition, Feeds and feeding. 3rd edition. USA: Pearson Prentice Hall, 2005: 398-399.

Chinwe, I., Jose, M., Lozano, S.M., Jaramillo, C.J., Dutan, F. (2015). Phytochemical and nutritional properties of dried leaf powder of Moringa oleifera Lam. from machala el oro province of ecuador. *Pelagia Res. Libr. Asian J. Plant Sci. Res.* 2015;**5**(2): 8–16.

Corbett, J.L., and Ball, A.J. (2002). Nutrition for maintanence In:Sheep Nutrition. Freer M, Dove H. 1st edition. *Australia: CABI publishing*, 2002;143-165.

Demiral, K. İşcan, M.K. (2012). Akkaraman Irkı Koyunlarda Flushing Uygulamasının Dölverimi Özelliklerine Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.* 2012;**9**(1): 23– 8.

Esen, F., Bozkurt, T. (2001). Akkaraman Irki Koyunlarda Flushing ve Östrus Senkronizasyonu Uygulamasinin Dölverimi Üzerine Etkisi. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.* 2001;**25**(3): 365–8.

Esen, F., Özbey, O. (2002). Akkaraman, sakiz x akkaraman melez (F1) koyunlarda döl ve süt verim özellikleri. *Turkish J. Vet. Anim. Sci*. 2002;**26**(3): 503–9.

Fusaro, I., Giammarco, M., Chincarini, M., Vaintrub, M.O., Palmonari, A., Mammi, L.M.E., Formigoni, A., Di Giuseppe, L., Vignola, G. (2020). Effect of ewe diet on milk and muscle fatty acid composition of suckling lambs of the protected geographical origin abbacchio romano. *Animals.* 2020;10(1).

Iqbal, N., Khan, M.T., Amanullah, H., Din, I., Khan, H., Shah, M., Mushtaq, M. (2019). Effect of feeding different levels of discarded date palm (Phoenix dactylifera) on digestibility, milk yield, and composition in Damani sheep. *Tropical Animal Health and Production*; 2019;**51**(8): 2181–6.

Kakar, M.A., Maddocks, M.F., Lorimer, M.F., Kleemann, D.O., Rudiger, S.M., Hartwich, K.M., Walker, S.K. (2005). The effect of peri-conception nutrition en embryo quality in the superovulated ewe. *Theriogenology.* 2005;**64**: 1090-1103.

Mendieta-Araica, B., Spörndly, R, Reyes-Sánchez, N., Spörndly, E. (2011). Moringa (Moringa oleifera) leaf meal as a source of protein in locally pro-

duced concentrates for dairy cows fed low protein diets in tropical areas. *Livest. Sci. Elsevier B.V.*; 2011;**137**(1–3): 10–7.

Momoh, O., Rotimi, E., Dim, N. (2013). Breed effect and non-genetic factors affecting growth performance of sheep in a semi-arid region of Nigeria. *J. Appl. Biosci.* 2013;**67**(0): 5302.

Robinson, J.J. (1996). Nutrition and reproduction. *Anim Reprod Sci.* 1996;**42**: 25-34.

Tamminga, S. (2006). The effect of the supply of rumen degradable protein and metabolisable protein on negative energy balance and fertility in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2006;**96**(3–4): 227–39.

Tsiplakou, E., Chadio, S., Zervas, G. (2012). The effect of long term under- and over- feeding of sheep on milk and plasma fatty acid profiles and on insulin and leptin concentrations. *J. Dairy Res.* 2012;**79**(2): 192–200.

Tufarelli, V., Laudadio, V. (2011). Effect of wheat middlings-based total mixed ration on milk production and composition responses of lactating dairy ewes. *J. Dairy Sci. Elsevier;* 2011;**94**(1): 376–81.

Tur, İ. (2014). Koyun rasyonundaki ham protein oranının kan üre nitrojen, ovaryum fonksiyonu, fertilizasyon, uterus fizyoloji ve embriyo kalitesi üzerine etkisi. Doktora Tezi, Konya Selçuk üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Valenti, B., Marletta, D., De Angelis, A., Di Paola, F., Bordonaro, S., Avondo, M. (2017). Herbage intake and milk yield in Comisana ewes as effect of 4 vs 7 h of grazing during late lactation. Trop. *Tropical Animal Health and Production;* 2017;**49**(5): 989–94.

Walker, E.L., Hudson, M.D. (2014). Sheep and Goats. *Encycl. Meat Sci*. 2014; 374–9.

Yalçın, S. (2001) Proteinler ve Metabolizması. In: Ergün A, Tuncer ŞD, Çolpan I, Yalçın S, Yıldız G, Küçükersan MK, Küçükersan S, Şehu A. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları 1. Baskı, Ankara, Pozitif Matbaa. 2001; 43-55.

Yildiz, N., Denk, H. (2006). Van Bölgesinde Halk Elin Yetiştirilen Akkaraman Koyunlarda Çeşitli Veri m Özellikleri I. Döl Ve Sü Verimi Özellikleri . *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 2006;**20**(1): 21–7.

Zeitz, J.O., Most, E., Eder, K. (2015). Short communication: Effect of conjugated linoleic acid on concentrations of fat-soluble vitamins in milk of lactating ewes. *J. Dairy Sci. American Dairy Science Association;* 2015;**98**(10): 7328–34.

Zervas, G., Tsiplakou, E. (2011). The effect of feeding systems on the characteristics of products from small ruminants. *Small Rumin. Res. Elsevier B.V.*; 2011;**101**(1–3): 140– 9.

Bölüm 10

ENDODONTİK TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüseyin GÜNDÜZ*[1]
Esin ÖZLEK[2]

* Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Van

1 Uzm.Dt Hüseyin Gündüz
2 Dr. Öğr. Üyesi Esin Özlek

Giriş

Kök kanal tedavisinin başarısı klinik, radyografik ve histolojik olarak değerlendirilmektedir. Histolojik değerlendirmenin hasta üzerinde uygulanmasının zorluğu nedeniyle endodontik tedavi başarısı klinik ve radyografik değerlendirmelere göre tespit edilmektedir. Bu değerlendirmeler kullanılarak oluşturulan kriterler ve kalite yönergelerine göre endodontik tedavi sonuçları sınıflandırılmıştır. Kök kanal tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde farklı kriterlere göre yapılan birçok çalışma bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda apikal periodontitis varlığına, periapikal radyolüsensinin boyutuna, takip süresine, tedaviyi gerçekleştiren hekime ve prosedürel hataların bulunmasına göre başarı oranları farklılık göstermiştir.

Endodontik Tedavinin Başarı ve Başarısızlığına Etki Eden Faktörler

Kök kanal tedavi başarısında işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrası bazı faktörler etkili olmaktadır. Bunlar; radyografik değerlendirme, kök kanal sisteminin anatomisi ve ekstra kanal varlığı, kök kanal sisteminin yeterli kemomekanik temizliği, apikal enstrümantasyonun derecesi, apikal ve koronal tıkamanın kalitesi, koronal restorasyonun tipi, tedavideki asepsi, hastanın sağlık ve sistemik durumu, hekimin becerisi, pulpanın durumu, operatif komplikasyonlar (perforasyon, alet kırılması), kron-kök kırıkları, periodontal durum, okluzal uyumsuzluk, periapikal lezyonun varlığı, kanal dolgusunun seviyesi (taşkın veya eksik), kanal kalsifikasyon derecesi, kök rezorbsiyonunun varlığı ve kanal içi ilaç kullanımı olarak bildirilmiştir (Wong, 2004).

Kök Kanal Tedavisinde Başarısızlık Nedenleri

1. Mikrobiyal Etkenler

a. İntraradiküler Enfeksiyon

b. Ekstraradiküler Enfeksiyon

2. Kistler

3. Çatlak ve Kırık Dişler

4. Yabancı Cisim Reaksiyonu

5. Skar Dokusuyla İyileşme

6. Koronal Sızıntı

7. Kök kanal anatomisi hakkında bilgi eksikliği

8. Kök kanal tedavisi sırasında meydana gelen işlemsel hatalar

a. Kök Kanalında Alet Kırılması

b. Perforasyonlar

c. Basamak Oluşumu

d. Transportasyon

e. Zip

f. Elbow (Dirsek)

g. Kanalın Tıkanması

h. Eksik Kanal dolgusu

ı. Taşkın Kanal dolgusu

i. Vertikal Kök Kırığı

Mevcut periradiküler lezyonun varlığında, aşırı genişletilmiş bir kök kanal dolgusu, fazla dolgu maddesi olmayan bir dişten daha kötü prognoza sahip olacaktır (Engstrom & Lundberg, 1965). Ayrıca periapikal periodontitis insidansında artış ile eksik veya taşkın kök kanal dolguları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Segura-Egea, Jimenez-Pinzon, Poyato-Ferrera, Velasco-Ortega, & Rios-Santos, 2004). Bununla birlikte, Lin ve ark. (1992) kök dolgularının apikal boyutunun tedavi başarısızlığı ile anlamlı bir korelasyonu olmadığını bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada kanal tedavisi uygulanan 1748 diş değerlendirilmiş; bunların 574'ünün (%32.8) prosedürel hata içerdiği bildirilmiştir. Bunlardan 397'sinin (%22.7) taşkın doldurulmuş, 155'inin (%8.9) eksik doldurulmuş, 16'sında (%0.9) alet kırığı ve 7'sinde (%0.4) apikal transportasyon olduğu gösterilmiştir (Yousuf, Khan, & Mehdi, 2015).

Endodontik Tedavinin Başarı ve Başarısızlığının Değerlendirildiği Yöntemler

Endodontik tedavinin sonuçlarını değerlendirmede; klinik bulgu ve semptomların değerlendirilmesi için yapılan klinik muayene, periradiküler bölgenin değerlendirilmesi için yapılan radyografik inceleme ve biyopsi örneklerini incelemek için yapılan histolojik değerlendirmelerden oluşmaktadır (Pak & White, 2011).

Klinik değerlendirme

Endodontik olarak tedavi edilen bir dişin klinik değerlendirilmesinde; kanal tedavisinin ne zaman yapıldığı, hastanın semptomları, perküsyon, palpasyon, dişteki mobilite, periodontal dokuların durumu, sinüs yolu, fonksiyonellik ve dayanıklılık gibi kriterlere bakılmaktadır (Hülsmann & Schafer, 2014).

Radyografik değerlendirme

Radyografik değerlendirme sırasında; daimi restorasyonun durumu, marjinal ve periradiküler kemiğin durumu, lamina dura ve periodontal ligament aralığının devamlılığı, apikal periodontitis varlığı ve kök rezorpsiyonu gibi durumlar göz önüne alınmaktadır (Hülsmann & Schafer, 2014).

Histolojik değerlendirme

Kök kanal tedavili dişlerde uygulanan histolojik değerlendirmelerle doğru sonuçlara ulaşılabilmektedir. Ancak kök kanal tedavisi uygulanan dişlerden ve periapikal dokulardan cerrahi olarak kesit alınarak histolojik inceleme yapılması invaziv bir yaklaşımdır ve yapılması tavsiye edilmemektedir.

Gutmann (1992) histolojik değerlendirmeyi başarı, belirsizlik ve başarısızlık olarak gruplandırmıştır;

Histolojik başarıda; inflamasyon olmaması, sağlıklı sementle birlikte periodontal fibrillerin rejenerasyonu, apikal bölgede yeni sement oluşumu veya sementin onarımı, oluşan kemiğin çevrelesinde sağlıklı osteoblastların varlığıyla birlikte kemik onarımı, rezorpsiyon gelişmemesi ve önceki rezorpsiyon bölgelerinde sement oluşumu kriterleri aranmaktadır.

Histolojik belirsizlik; hafif düzeyde inflamasyon, rezorpsiyon ve onarımın birlikte olduğu sement alanları, periodontal fibril yapısında düzensiz alanlar ve osteoklastik aktiviteyle birlikte düşük seviyede kemik yapımı gerektirmektedir.

Histolojik başarısızlık; orta veya şiddetli inflamasyon varlığı, kemik rezopsiyonu ile birlikte kemik yapımının olmaması, sementte aktif rezorpsiyon varlığı ve onarımın olmaması, nekrotik veya yabancı doku varlığı, granülasyon dokusu ve epitel proliferasyonu varlığı görülmektedir.

Kök kanal tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan yönergeler

Kök kanal tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan en önemli yönergeler *Strindberg kriterleri, Amerikan Endodonti Birliği (AAE) sınıflandırması* ve *Avrupa Endodonti Derneği kalite yönergesidir* (Chugal, Mallya, Kahler, & Lin, 2017; European Society of, 2006; Strindberg, 1956).

Strindberg kriterleri

Strindberg endodontik tedavinin başarısını sınıflandırmak için "başarı", "başarısızlık" veya "belirsiz" kriterlerini belirlemiştir (Strindberg, 1956). Klinik olarak semptomun olmadığı, radyografik olarak periodontal ligament aralığının konturu, kalınlığı ve yapısı normal, periodontal liga-

ment aralığındaki genişleme taşkın kök kanal dolgu materyali çevresinde sınırlı olduğu durumlarda ***başarılı*** olarak kabul edilmiştir.

Klinik olarak semptomun olduğu, radyografik olarak periradiküler dokulardaki radyolusenside azalmanın varlığı ancak iyileşmenin olmadığı, periradiküler dokulardaki radyolusensinin aynı kaldığı, yeni radyolusensi oluştuğu ya da başlangıç radyolüsensi boyutunun arttığı durumlarda ***başarısız*** olarak belirtilmiştir.

Kesin olarak yorumlanamayan belirsiz veya teknik olarak yetersiz radyografinin bulunduğu, radyografide periradiküler radyolusensideki azalma 1 mm'den az olduğu ve endodontik sonuçlarla ilgili olmayan nedenlerden dolayı takipten önce dişin çekildiği durumlar ***belirsiz*** olarak değerlendirilmiştir.

Amerikan Endodonti Birliği (AAE) sınıflandırması

Amerikan Endodonti Birliği (AAE), yaygın olarak kullanılan Strindberg kriterlerine alternatif olarak endodontik tedavi sonuçlarını değerlendirmek için geçerli ölçüm kriterlerini kullanarak yeni terimler belirlemiştir (Chugal ve ark., 2017).

Fonksiyonel ve radyografik olarak periradiküler patolojisi bulunmayan veya minimal olan semptomsuz dişler iyileşmiş olarak sınıflandırılmıştır. Fonksiyonel olmayan, radyografik periradiküler patolojisi bulunan veya bulunmayan semptomlu dişler iyileşmemiş olarak sınıflandırılmıştır. Semptomsuz ve fonksiyonel olan periradiküler patolojisi bulunan dişler ile semptomsuz olan ancak yeterli fonksiyonu göstermeyen periradiküler patoloji bulunan veya bulunmayan dişler iyileşiyor olarak sınıflandırılmıştır.

Avrupa Endodonti Derneği (ESE) sınıflandırması

Avrupa Endodonti Derneği'nin sınıflamasına göre iyileşme ***olumlu, şüpheli*** ve ***olumsuz*** sonuç olarak sınıflandırılmıştır (European Society of, 2006).

Olumlu sonuç (tam iyilesme); ağrı, sislik, sinüs yolu, fonksiyon kaybının olmaması ve kök çevresindeki periodontal ligament aralığının normal olması olarak ifade edilmiştir.

Şüpheli sonuç (yetersiz iyilesme); klinik olarak semptomsuz ve radyografik değerlendirmede lezyonun boyutunun azalması ya da değişmemesi olarak tanımlanmıştır.

Olumsuz sonuç (iyileşme yok) ise; dişte enfeksiyon belirtisinin ve semptomlarının olması, tedaviden sonra dişte yeni lezyon oluşması veya var olan lezyonun boyutunun artması, lezyonun aynı boyutunun değişme-

mesi veya 4 yıllık takip sonunda lezyonun sadece boyutunun azalması ve devam eden kök rezorpsiyonu varlığı olarak belirtilmiştir.

Endodontik tedavinin başarısının belirlendiği kriterlerde en önemli basamak radyografik değerlendirmedir. Bu radyografik değerlendirmeler periapikal lezyonun yoğunluğundaki değişikliklerin subjektif olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Endodontik tedavi sonuçlarını inceleyen araştırma çalışmaları, başarı ve başarısızlığı tanımlamak için güvenilir ve tekrarlanabilir bir değerlendirme yapılabilmesi için periapikal indeks (PAI) adında bir skorlama sistemi geliştirilmiş ve günümüzde radyografi değerlendirmelerinde kabul edilmiştir (Orstavik, Kerekes, & Eriksen, 1986).

Periapikal indeks (PAI), apikal periodontitisin radyografik özelliklerini sınıflandırmak için geliştirilmiş beş dereceli bir skorlama sistemidir.

1. Normal periapikal yapılar

2. Deminerilizasyon olmaksızın kemik yapısındaki küçük değişiklikler

3. Bazı diffüz demineralizasyonlar ile birlikte kemik yapısındaki değişiklikler

4. İyi sınırlı radyolusent alanlı apikal periodontitis

5. Ağır apikal periodontitis

PAI periapikal periodontitis şiddetinin görsel ölçümüne dayanır ve histolojik-radyolojik ilişki üzerine yapılmış bir çalışmadır. Bu nedenle PAI, endodontik tedavi uygulanan dişlerin periapikal durumunun radyografik değerlendirilmesi için daha objektif kriterler sağlamaktadır (Brynolf, 1967).

Kök kanal tedavisinin başarısını değerlendirmek için yapılan çalışmalarda takip süresi 6 aydan (S. Friedman, Lost, Zarrabian, & Trope, 1995), 27 yıla (Fristad, Molven, & Halse, 2004) kadar değişmektedir. Avrupa Endodonti Birliği Kalite Rehberi en az bir yıllık klinik ve radyografik takip önermekte ve bir olgunun başarısız olduğuna karar verilmeden önce 4 yıllık takip yapılmasının önemini vurgulamaktadır (European Society of, 2006). Dört yıllık takipin nedeni, Strindberg'in çalışmasında periapikal iyileşmenin stabil hale gelmesinin tedaviden 3 yıl sonraya kadar devam ettiğini göstermesidir (Strindberg, 1956). Bystrom, Happonen, Sjogren, ve Sundqvist (1987) %85 vakada 2 yıl sonra iyileşmenin tamamlandığını bildirmişlerdir. Başka bir prospektif çalışmada ise tekrarlayan kök kanal tedavisi yapılan lezyonlu dişlerin %96'sının 2 yılda iyileştiği gözlemlenmiştir (Ng, Mann, & Gulabivala, 2011).

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) Tabanlı Sonuç Değerlendirme

Son birkaç yılda KIBT, tedavi seçeneklerini ve sonuçlarını daha iyi değerlendirmek için bu teknolojiyi dahil etmek amacıyla endodontik tanı ve tedavi planlamasında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Wu, Shemesh, & Wesselink, 2009).

Amerikan Endodonti Birliği (AAE) ve Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Radyoloji Akademisi (AAOMR) birlikte KIBT görüntülemenin endodontide uygun kullanımı için kılavuzlar geliştirmiştir. Bu kılavuzlar, KIBT görüntülemeden fayda sağlaması muhtemel klinik senaryoları ve 2 boyutlu radyografik görüntüleri tanımlamaktadır. KIBT, kemik lezyonlarını saptamak için periapikal radyografiden daha hassastır; bu nedenle sonuçları değerlendirmek için kullanılması periapikal radyografide yanlış negatif olabilecek vakaları belirlemede faydalı olmaktadır. AAE-AAOMR kılavuzları, periapikal hastalığı saptamadaki daha yüksek doğruluğuna rağmen, KIBT ‘yi rutin bir tanı ve sonuç değerlendirme aracı olarak kullanılmamasını önermektedir (“AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update,” 2015).

Endodontide KIBT görüntülemenin rolü, tanı ve tedavi planlarını değiştiren güçlü bir tanı aracı olarak gösterilmektedir. KIBT incelemesi tarafından sağlanan ek bilgilerle, tedavi edilmemiş enfekte bir kanalı tanımlayarak endodontik başarısızlığın nedenini aydınlatmada kritik öneme sahiptir. Klinisyenlerin, KIBT görüntülemenin vaka dokümantasyonu ve sonuç değerlendirmesinde geleneksel görüntülemenin yerini almadığını bilmeleri gerekmektedir. KIBT’nin, potansiyel olarak endodontik tedavi başarısızlığının nedenlerini belirlemede değerli olduğu, yalnızca asemptomatik dişler için tedavi sonucunu takip etmek için kullanılmasının gereksiz olduğu bildirilmiştir (Chugal ve ark., 2017).

Kök kanal tedavisinin radyografik sonucu, dişler periapikal hastalığın radyografik belirtileri tespit edilmeden önce tedavi edildiğinde daha yüksek olarak bildirilmiştir(Shimon Friedman, 2002). Bu nedenle, KIBT ile periapikal radyolusent değişikliklerin daha erken belirlenmesi, periapikal hastalığın daha erken teşhisi ve daha etkili tedavisi ile sonuçlanabilir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, kök kanal tedavisinin prognozunun daha objektif ve doğru bir şekilde belirlenmesini sağlamaktadır (Liang, Li, Wesselink, & Wu, 2011).

Periapikal radyografiler ile değerlendirme sonucu elde edilen kök kanal tedavisinin başarısı, kanal dolgusunun boyu ve yoğunluğu ile ilgili veriler KIBT ile elde edilen ilişkili verilerden farklılık göstermektedir (Garcia de Paula-Silva, Hassan, Bezerra da Silva, Leonardo, & Wu, 2009).

Paula-Silva, Santamaria, Leonardo, Consolaro, ve Silva (2009), periapikal radyografiler ve KIBT kullanarak köpeklerde kök kanal tedavisinin sonucunu karşılaştırmıştır. Tedaviden altı ay sonra, periapikal radyografi ile değerlendirilen dişlerin %79'unda, KIBT ile değerlendirilen dişlerin sadece %35'inde olumlu bir sonuç tespit edilmiştir.

Patel, Wilson, Dawood, Foschi, ve Mannocci (2012) tarafından prospektif bir klinik sonuç çalışmasında, tedaviden 1 yıl sonra periapikal radyografi ve KIBT kullanarak 132 diş üzerinde yapılan primer kanal tedavisinin sonuçlarını karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen dişlerin iyileşme oranı (radyolüsensinin olmaması) periapikal radyografiler ve KIBT kullanılarak değerlendirildiğinde sırasıyla %87 ve %62.5 olarak bildirilmiştir. İyileşme oranı (ilişkili apikal radyolüsensinin boyutunda bir azalma veya yokluk), sırasıyla geleneksel yöntemler ve KIBT kullanılarak değerlendirildiğinde %95.1 ve %84.7 olarak bildirilmiştir. Preoperatif radyolüsensi olmayan dişler için başarısızlık oranları, KIBT kullanıldığında periapikal radyografiye göre değerlendirildiğinde 1 yılda daha yüksek olarak rapor edilmiştir.

Liang ve ark. (2011) periapikal radyografiler ve KIBT kullanarak kanal tedavisinin kalitesini karşılaştırmışlar. Vakaların %41'inde kök dolgularının kalitesinde bir farklılık olduğu bildirilmiş, KIBT'nin periapikal radyografilere göre daha düşük kaliteli kök kanal dolguları ortaya çıkardığı belirtilmiştir. Daha ileri bir araştırmada Liang ve ark. (2013) kök kanal tedavisinin sonucunu ultrasonik aktivasyon kullanılarak ve olmadan karşılaştırmıştır. Ultrasonik aktivasyon kullanılması sonuçta hiçbir farklılık ortaya koymamıştır. Bu, hem periapikal radyografiler hem de KIBT ile kök kanal tedavisinin sonucuna ilişkin intraoperatif bir faktörü spesifik olarak değerlendiren ilk prospektif çalışmadır.

Fernández, Cadavid, Zapata, Alvarez, ve Restrepo (2013), 5 yıl önce vital pulpalı dişlerde yapılan kök kanal tedavisinin sonucunu değerlendirmek için geleneksel film radyografileri, dijital sensör sistemi ve KIBT kullanmışlardır. Değerlendirilen 17 prognostik faktörden dört faktörün, KIBT ile değerlendirildiğinde tedavinin sonucu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bunlar kök kanal eğriliği, güta-perkanın dezenfeksiyonu, tanımlanamayan kök kanalları ve koronal restorasyonun kalitesi olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, tedavi öncesi KIBT taramaları alınmadığı için bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Kök Kanal Tedavisi Başarı Oranları

Endodontik tedavinin başarısını değerlendirmek için farklı kriterlere göre birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda primer endodontik tedavi %68-98 arasında değişen başarı oranları bulunmuştur. Strindberg (1956) tarafından endodontik tedavinin başarısının değerlen-

dirildiği 4 yıllık takip çalışmasında işlem öncesi periapikal radyolusensi bulunan apikal periodontitisli dişlerde başarı oranı %68.4 bulunmuşken periapikal radyolusensi bulunmayan dişlerde başarı oranı %89.16 bulunmuştur.

Ingle ve Bakland (2002) tarafından yapılan çalışmada endodontik tedavi uygulanan hastalar tedavi sonrası 6. ayda, 1., 2. ve 5. yılda radyografik ve klinik olarak değerlendirilmiştir. Periapikal dokularda iyileşme gösteren veya periapikal sağlığını devam ettiren dişler başarılı, önceden lezyonu olup iyileşme göstermeyen dişler ve sonradan lezyon oluşan dişler başarısız olarak ifade edilmiştir. İki yıllık takip sonrası başarı oranı %91 iken, beş yıllık takip sonrası başarı oranı ise %93 olarak bildirilmiştir.

Lazarski, Walker, Flores, Schindler, ve Hargreaves (2001) tarafından yapılan retrospektif çalışmada kök kanal tedavisi yapılan 44.613 vaka 3,5 yıl boyunca takip edilmiş ve başarı oranı %94.44 olarak bildirilmiştir. S. Friedman, Abitbol, ve Lawrence (2003) tarafından apikal periodontitisin iyileşmeye etkisinin incelendiği çalışmada, apikal periodontitis olmayan dişlerde başarı %92 iken, başlangıçta apikal periodontitis bulunan dişlerde başarı oranı %74 rapor etmişlerdir. Dammaschke, Steven, Kaup, ve Ott (2003) tarafından 144 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 10 yıllık takip sonunda ilk defa yapılan endodontik tedavinin başarısını % 85.1 olarak bildirmişlerdir.

Alley, Kitchens, Alley, ve Eleazer (2004) genel diş hekimleri ve endodontistler tarafından yapılan endodontik tedavilerin başarısını karşılaştırmışlardır. 5 yıl sonunda genel diş hekimlerinin uyguladığı tedavilerde başarı oranı %89.7 iken endodontistler tarafından uygulanan tedavilerde başarı oranı %98.1 olarak bildirilmiştir. Salehrabi ve Rotstein (2004) 1,126,288 hastanın değerlendirildiği geniş popülasyona ulaşan epidemiyolojik çalışmalarında endodontik tedaviden 8 yıl sonra dişlerin ağızda kalım oranını %97.1 olarak bildirmişlerdir.

Ricucci, Russo, Rutberg, Burleson, ve Spangberg (2011) yaptıkları çalışma 816 dişin 5 yıl sonunda endodontik tedavi başarısını değerlendirmişler ve genel başarı oranı %88.6 olarak bildirmişlerdir. Vital pulpalı dişlerde başarı %91.5 iken apikal periodontitis bulunmayan pulpa nekrozlu dişlerde başarı %89.5, apikal periodontitis bulunan pulpa nekrozlu dişlerde başarı %82.7 olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, periapikal lezyonun boyutu 5 mm'den küçük olduğunda başarı %86.6 iken 5 mm'den büyük olduğunda başarı oranı % 78.2 olarak tespit edilmiştir.

Burry, Stover, Eichmiller, ve Bhagavatula (2016) kök kanal tedavisi yapılan 487.476 dişi incelediği bir çalışmada bu dişlerin ağızda kalma oranlarını 1. yılda %98, 5.yılda %92 ve 10. yılda %86 olarak bulmuş-

tur. Ramey ve ark. (2017)'nın çalışmasında 2262 adet kök kanal tedavisi farklı eğitim seviyesindeki dişhekimleri tarafından yapılan posterior dişler değerlendirilmiştir. Dişlerin 47 ay takip sonrası ağızda kalma oranları endodontistlerin tedavi ettiği grupta %94.4 iken, ilave eğitim almış askeri dişhekimlerinin tedavi ettiği grupta %95.3, ilave eğitim almamış askeri dişhekimlerinin tedavi ettiği grupta %87.9, serbest diş hekimlerinin tedavi ettiği grupta ise %78.4 olarak bildirilmiştir.

Tekrarlayan kök kanal tedavisi başarısını araştıran çalışmalarda başarı oranı ilk kez yapılan kök kanal tedavisine göre daha düşüktür ve %61-%94 aralığında bildirilmiştir. Sjogren, Hagglund, Sundqvist, ve Wing (1990) periapikal lezyonlu endodontik tedavili dişlerin cerrahi olmayan tekrarlayan endodontik tedavi ile 8-10 yıl süren takibi sonucunda %62'sinin iyileştiğini bildirmiştir.

Caliskan (2005) tekrarlayan endodontik tedavi yapılan periapikal lezyonlu 85 diş üzerinde yaptığı çalışmada 2-8 yıllık takip sonucunda vakaların %61.6 'sında iyileşmenin tamamlandığını bildirmiştir. Farzaneh, Abitbol, ve Friedman (2004) 103 diş üzerinde yaptıkları retreatment çalışmasında 4-6 yıl takip sonucunda apikal periodontitis varlığında %78, apikal periodontitis yokluğunda %97, perforasyon varlığında %42, perforasyon yokluğunda %89 olacak şekilde toplamda %81 iyileşme oranı bildirilmiştir.

Imura ve ark. (2007) 18-24 ay takip periodunda ilk kez kanal tedavisi uygulanan 2000 dişte başarı oranını %91.45, cerrahi olmayan retreatment uygulanan 624 dişte başarı oranı %85.9 olarak bildirilmiştir. Salehrabi ve Rotstein (2010) 4744 diş üzerinde yapılan tekrarlayan endodontik tedavi sonuçlarını inceledikleri çalışmada 5 yıllık takipler sonrasında ağızda kalma oranını %89 olarak bildirmiştir.

Moazami, Sahebi, Sobhnamayan, ve Alipour (2011) periapikal lezyonlu dişlerin başarısını inceledikleri çalışmada ilk kez tedavi edilen 55 diş ve retreatment yapılan 49 dişi değerlendirmişlerdir. 7 yıl takip sonucunda ilk kez tedavi edilen dişlerdeki başarı oranı %89.7 iken, retreatment yapılan dişlerde bu oran %85.7 olarak bildirilmiştir.

Neskovic, Zivkovic, Medojevic, ve Maksimovic (2016) tarafından 49 diş üzerinde yapılan kök kanal tedavisi yenilenmesi çalışmasında 2 yıl sonraki klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda periapikal lezyonu olmayan dişlerde başarı oranı %93.3 iken, periapikal lezyonu olan dişlerde ise % 67.6 olarak bildirilmiştir. He, White, White, Schweitzer, ve Woodmansey (2017) 63 hasta üzerinde molar dişlerde retreatment yaptıkları çalışmada 6, 12 ve 24 ay takip sonucunda başarı oranını %91.4 olarak belirtmiştir.

Olcay, Eyuboglu, ve Ozcan (2019) tarafından 101 diş üzerinde yapılan cerrahi olmayan kök kanal tedavisi tekrarı çalışmasında 33.8 ay takip sonunda genel başarı oranı %85.1 olarak bulunmuştur. Ayrıca periapikal lezyonu 5 mm' den büyük olan dişlerde başarı oranı %80, periapikal lezyonu 5 mm' den küçük olan dişlerde başarı oranı %88.6 olarak belirtilmiştir.

SONUÇ

Kök kanal tedavisinin sonuçları klinik ve radyografik değerlendirmeler dikkate alınarak ortaya konulmuş olup tedavi sonuçları sınıflandırılmıştır. Yapılan sınıflamalar dikkate alınarak tedavi başarısının değerlendirildiği çalışmalarda farklı başarı oranları bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeni çalışmaların tasarımlarının, kullanılan tedavi yöntemlerinin, tedaviyi gerçekleştiren operatörün niteliklerinin, dahil edilen vakaların preoperatif durumunun veya değerlendirme kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

KAYNAKÇA

AAE and AAOMR Joint Position Statement: Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update. (2015). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 120(4), 508-512. doi:10.1016/j.oooo.2015.07.033

Alley, B. S., Kitchens, G. G., Alley, L. W., & Eleazer, P. D. (2004). A comparison of survival of teeth following endodontic treatment performed by general dentists or by specialists. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 98(1), 115-118. doi:10.1016/j.tripleo.2004.01.004

Brynolf, I. (1967). A histological and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors. Almqvist & Wiksell, [Uppsala. Available from http://worldcat.org /z-wcorg/ database.

Burry, J. C., Stover, S., Eichmiller, F., & Bhagavatula, P. (2016). Outcomes of Primary Endodontic Therapy Provided by Endodontic Specialists Compared with Other Providers. J Endod, 42(5), 702-705. doi:10.1016/j.joen.2016.02.008

Bystrom, A., Happonen, R. P., Sjogren, U., & Sundqvist, G. (1987). Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled asepsis. Endod Dent Traumatol, 3(2), 58-63. doi:10.1111/j.1600-9657.1987.tb00543.x

Caliskan, M. K. (2005). Nonsurgical retreatment of teeth with periapical lesions previously managed by either endodontic or surgical intervention. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 100(2), 242-248. doi:10.1016/j.tripleo.2004.09.014

Chugal, N., Mallya, S. M., Kahler, B., & Lin, L. M. (2017). Endodontic Treatment Outcomes. Dent Clin North Am, 61(1), 59-80. doi:10.1016/j.cden.2016.08.009

Dammaschke, T., Steven, D., Kaup, M., & Ott, K. H. (2003). Long-term survival of root-canal-treated teeth: a retrospective study over 10 years. J Endod, 29(10), 638-643. doi:10.1097/00004770-200310000-00006

Engstrom, B., & Lundberg, M. (1965). The correlation between positive culture and the prognosis of root canal therapy after pulpectomy. Odontol Revy, 16(3), 193-203.

European Society of, E. (2006). Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. Int Endod J, 39(12), 921-930. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01180.x

Farzaneh, M., Abitbol, S., & Friedman, S. (2004). Treatment outcome in endodontics: the Toronto study. Phases I and II: Orthograde retreatment. J Endod, 30(9), 627-633. doi:10.1097/01.don.0000129958.12388.82

Fernández, R., Cadavid, D., Zapata, S. M., Alvarez, L. G., & Restrepo, F. A. (2013). Impact of three radiographic methods in the outcome of nonsur-

gical endodontic treatment: a five-year follow-up. Journal of endodontics, 39(9), 1097-1103. doi:10.1016/j.joen.2013.04.002

Friedman, S. (2002). Prognosis of initial endodontic therapy. Endodontic Topics, 2, 59-88. doi:10.1034/j.1601-1546.2002.20105.x

Friedman, S., Abitbol, S., & Lawrence, H. P. (2003). Treatment outcome in endodontics: the Toronto Study. Phase 1: initial treatment. J Endod, 29(12), 787-793. doi:10.1097/00004770-200312000-00001

Friedman, S., Lost, C., Zarrabian, M., & Trope, M. (1995). Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass ionomer cement sealer. J Endod, 21(7), 384-390. doi:10.1016/s0099-2399(06)80976-3

Fristad, I., Molven, O., & Halse, A. (2004). Nonsurgically retreated root filled teeth--radiographic findings after 20-27 years. Int Endod J, 37(1), 12-18. doi:10.1111/j.1365-2591.2004.00743.x

Garcia de Paula-Silva, F. W., Hassan, B., Bezerra da Silva, L. A., Leonardo, M. R., & Wu, M. K. (2009). Outcome of root canal treatment in dogs determined by periapical radiography and cone-beam computed tomography scans. J Endod, 35(5), 723-726. doi:10.1016/j.joen.2009.01.023

Gutmann, J. L. (1992). Clinical, radiographic, and histologic perspectives on success and failure in endodontics. Dent Clin North Am, 36(2), 379-392.

He, J., White, R. K., White, C. A., Schweitzer, J. L., & Woodmansey, K. F. (2017). Clinical and Patient-centered Outcomes of Nonsurgical Root Canal Retreatment in First Molars Using Contemporary Techniques. J Endod, 43(2), 231-237. doi:10.1016/j.joen.2016.10.029

Hülsmann, M., & Schafer, E. (2014). Endodontide Problemler: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi (Ş. BH, Trans.). In (1 ed., pp. 337-354). İstanbul: Quıntessence.

Imura, N., Pinheiro, E. T., Gomes, B. P., Zaia, A. A., Ferraz, C. C., & Souza-Filho, F. J. (2007). The outcome of endodontic treatment: a retrospective study of 2000 cases performed by a specialist. J Endod, 33(11), 1278-1282. doi:10.1016/j.joen.2007.07.018

Ingle, J. I., & Bakland, L. K. (2002). Endodontics (5th ed.). Ontario, Canada: BC Decker Inc.

Lazarski, M. P., Walker, W. A., 3rd, Flores, C. M., Schindler, W. G., & Hargreaves, K. M. (2001). Epidemiological evaluation of the outcomes of nonsurgical root canal treatment in a large cohort of insured dental patients. J Endod, 27(12), 791-796. doi:10.1097/00004770-200112000-00021

Liang, Y. H., Jiang, L. M., Jiang, L., Chen, X. B., Liu, Y. Y., Tian, F. C., . . . van der Sluis, L. (2013). Radiographic healing after a root canal treatment performed in single-rooted teeth with and without ultrasonic activation of the irrigant: a randomized controlled trial. J Endod, 39(10), 1218-1225. doi:10.1016/j.joen.2013.06.024

Liang, Y. H., Li, G., Wesselink, P. R., & Wu, M. K. (2011). Endodontic outcome predictors identified with periapical radiographs and cone-beam computed tomography scans. J Endod, 37(3), 326-331. doi:10.1016/j.joen.2010.11.032

Moazami, F., Sahebi, S., Sobhnamayan, F., & Alipour, A. (2011). Success rate of nonsurgical endodontic treatment of nonvital teeth with variable periradicular lesions. Iranian endodontic journal, 6(3), 119-124. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130063

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487520/

Neskovic, J., Zivkovic, S., Medojevic, M., & Maksimovic, M. (2016). Outcome of orthograde endodontic retreatment--A two-year follow-up. Srp Arh Celok Lek, 144(3-4), 174-180.

Ng, Y. L., Mann, V., & Gulabivala, K. (2011). A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. Int Endod J, 44(7), 610-625. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01873.x

Olcay, K., Eyuboglu, T. F., & Ozcan, M. (2019). Clinical outcomes of non-surgical multiple-visit root canal retreatment: a retrospective cohort study. Odontology, 107(4), 536-545. doi:10.1007/s10266-019-00426-6

Orstavik, D., Kerekes, K., & Eriksen, H. M. (1986). The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. Endod Dent Traumatol, 2(1), 20-34. doi:10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x

Pak, J. G., & White, S. N. (2011). Pain prevalence and severity before, during, and after root canal treatment: a systematic review. J Endod, 37(4), 429-438. doi:10.1016/j.joen.2010.12.016

Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., Foschi, F., & Mannocci, F. (2012). The detection of periapical pathosis using digital periapical radiography and cone beam computed tomography - part 2: a 1-year post-treatment follow-up. Int Endod J, 45(8), 711-723. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02076.x

Paula-Silva, F., Santamaria, M., Leonardo, M., Consolaro, A., & Silva, L. (2009). Cone-beam computerized tomographic, radiographic, and histologic evaluation of periapical repair in dogs' post-endodontic treatment. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 108, 796-805. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.016

Ricucci, D., Russo, J., Rutberg, M., Burleson, J. A., & Spangberg, L. S. (2011). A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 112(6), 825-842. doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.003

Salehrabi, R., & Rotstein, I. (2004). Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. J Endod, 30(12), 846-850. doi:10.1097/01.don.0000145031.04236.ca

Salehrabi, R., & Rotstein, I. (2010). Epidemiologic evaluation of the outcomes of orthograde endodontic retreatment. J Endod, 36(5), 790-792. doi:10.1016/j.joen.2010.02.009

Segura-Egea, J. J., Jimenez-Pinzon, A., Poyato-Ferrera, M., Velasco-Ortega, E., & Rios-Santos, J. V. (2004). Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. Int Endod J, 37(8), 525-530. doi:10.1111/j.1365-2591.2004.00826.x

Sjogren, U., Hagglund, B., Sundqvist, G., & Wing, K. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. J Endod, 16(10), 498-504. doi:10.1016/s0099-2399(07)80180-4

Strindberg, L. Z. (1956). The dependence of the results of pulp therapy on certain factors; an analytic study based on radiographic and clinical follow-up examinations. [Tr. from the Swedish manuscript]. Stockholm.

Wong, R. (2004). Conventional endodontic failure and retreatment. Dent Clin North Am, 48(1), 265-289. doi:10.1016/j.cden.2003.10.002

Wu, M. K., Shemesh, H., & Wesselink, P. R. (2009). Limitations of previously published systematic reviews evaluating the outcome of endodontic treatment. Int Endod J, 42(8), 656-666. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01600.x

Yousuf, W., Khan, M., & Mehdi, H. (2015). Endodontic Procedural Errors: Frequency, Type of Error, and the Most Frequently Treated Tooth. Int J Dent, 2015, 673914. doi:10.1155/2015/673914

Bölüm 11

SAĞLIK HİZMETLERİNDE TÜKETİCİ SATIN ALMA DAVRANIŞLARI VE SATIN ALMA DAVRANIŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Arzu BULUT[1]
Halil ŞENGÜL[2]

1 PhD (c), Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Bölümü, arzublt80@gmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi, Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, halil.sengul@izu.edu.tr

1. Giriş

İnsanlar yaşamları boyunca ihtiyaç, zevk ve tercihleri için sayısız ürün ve hizmeti satın almakta ve tüketmektedir (Tekvar, 2016:1602). Özellikle temel ihtiyaçlarını karşılamak için düşünmeden para harcarlar. Temel ihtiyaçlar, bireyin sağlıklı ve güvenlikli bir şekilde fizyolojik ihtiyaçlarını gerçekleştirebilecekleri ve gelişimi için gereken fırsatları sağlamak ve bu amaçla da belli kaynakları tahsis etmektir şeklinde söylenebilir (Sarıipek, 2016:43) Geçmişten beri en çok merak edilen konuların başında tüketiciler belirli bir ürünü neden satın aldıkları veya aldıklarını neden diğerinden daha fazla seçtiğiyle ilgili tartışmalardır. Tüm bu tartışmaları açıklayan kavram "tüketim değeri" teorisidir. Bu teori çeşitli ürün ve hizmet tiplerini içeren seçimlere (tüketim malları, endüstriyel ürünler ve hizmetler) uygulanabilir (Sheth, ve ark., 1991:160).

Tüketicileri daha sağlıklı ve objektif olarak değerlendirebilmek için, tüketicilerin hangi özelliklere göre tüketim yaptıklarını ve tüketici davranışlarını etkileyen faktörleri incelemek gerekir. Bu özellikler; kişisel faktörler (yaş, cinsiyet, meslek, yaşam sitilleri vb.), psikolojik faktörler (motivasyon, inanç, tutum, algı vb.), sosyal faktörler (aile, roller, statü vb.), kültürel faktörler (alt kültür, sosyal sınıf, kültür vb.) ve diğer faktörlerdir (fiyat, coğrafya ve coğrafik konum, ülke politikaları vb.).

Günümüzde tüketici talebini karşılamak, sadece kaliteli hizmet ya da ürün üretmekle değil, aynı zamanda tüketicilerin beklentilerini karşılamakla ilgilidir. Değer yaratma sürecinin altın anahtarı, kuruluşun teknoloji, insan kaynağı gibi değer üreten kaynaklarını etkin biçimde kullanmaktır. İşletme kaynakları etkin biçimde kullanılırsa, işletmelerin kaliteli ürün veya hizmet üretimi sonucu olarak, tüketici değeri elde edilir.

Tüm dünyada teknolojik gelişmelerle beraber sosyo-ekonomik ve demografik faktörlerdeki değişiklikler, insanların yaşam kalitelerini yükseltmeye duydukları artan istek aynı zamanda kişilerin sağlıklarını korumaya ve geliştirmeye daha fazla odaklanmalarına neden olmuş ve bu durum beraberinde sağlık hizmetlerine olan talebin artmasını sağlamıştır. Sağlık hizmetleri gelişen teknolojinin de etkisiyle hızla büyüyen ve gelişen bir sektör haline gelmiştir. Bunun sonucu olarak, sağlıkta hastaların talepleri de her geçen gün değişmektedir. Sağlık hizmetlerini diğer hizmetlerden ayıran çok önemli özellikler vardır. Bu özellikler; sağlık hizmetleri depolanamaz, ertelenemez, üretildiği anda tüketilir, homojenlik sağlamak çok zordur, bir yerden bir yere nakledilemez, sağlık hizmetinin tüketimi rastlantısaldır, hizmetinin ikamesi yoktur; sağlık hizmetlerinde tüketici davranışları irrasyoneldir, sağlık hizmetlerini önceden test etmek mümkün değildir gibi sayısız ve çok önemli özelliğe sahiptir (Gümüş, 2013:19; Zerenler ve Öğüt, 2007:505).

Bu sistematik derlemenin amacı, tüketici satın alma davranışlarını ve bu davranışları etkileyen faktörler ile sağlık hizmetleri üzerine etkisini incelemektir. Konuyla ilgili çeşitli yayınlar, kitaplar ve web sitelerinde "tüketici davranışı, satın alma davranışı, sağlık hizmeti" anahtar kelimelerinden yararlanarak sistematik bir inceleme yapıldı. Çalışmamızda tüketici satın alma davranışlarını ve bu davranışları etkileyen faktörler ile sağlık hizmetleri üzerine etkisi kavramsal olarak literatür temelinde tartışılmış ve öneriler sunulmuştur.

2. Kavramsal Çerçeve

Tüketici satın alma davranışlarını etkileyen faktörler ve sağlık hizmetleri üzerine etkisiyle ilgili konuya ilişkin literatürden elde edilen bilgiler bir araya getirilerek, konu kavramsal olarak aşağıda incelenmiş ve öneriler sunulmuştur.

2.1. Sağlık ve sağlık hizmetleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlığı, "kişinin bedenen ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik içerisinde olması" şeklinde tanımlamıştır. WHO anayasasında sağlık hakkını "ırk, din, politik inanç, ekonomik veya sosyal durum ayrımı yapmaksızın her insanın temel haklarından biridir" şeklinde belirtilmiştir (www.who.int). İnsan Hakları Evrensel Bildirisinde "hiçbir ekonomik zorunluluk insan sağlığına zarar verecek bir işlemin nedeni olamaz" ifadesi ile sağlığa verilen önemi belirtmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nda ise sağlık vazgeçilmez bir hakkı olduğu ve devletin güvencesi altında olduğu belirtilmiştir.

Hizmet elle tutulamayan, somut olmayan, stoklanamayan, taşınamayan, tüketimden önce üretilemeyen tüketici ihtiyacını karşılayan bir üründür. Bir başka tanımda hizmet; "bir kişi veya kuruluşun bir diğer kişi veya kuruluşa sunduğu elle tutulmaz bir faaliyet veya yarar'' şeklinde de tanımlanmaktadır (Karafakioğlu, 1998:111). Hizmet aynı zamanda tüketicilerin mülkiyetle ilişkisi olmaksızın satın aldıkları faydalardır (Mucuk, 1994:74)

Maddi olmama, hizmetlerin en önemli özelliklerinden biridir. Hizmetin fiziksel bir boyutu yoktur. Shostack (1987) "havayolu"nun hava taşımacılığı, "otel"in konaklama, kiralama anlamına geldiğine işaret eder. Berry (1980), çoğu hizmetin performansının elle tutulur bir şekilde desteklenmesine rağmen, özünde satın alınanın bir performans olduğunu, bu nedenle McLuhan'ın (1964) belirttiği gibi, bir hizmetin sunma süreci olduğunu savunmuştur (Gabbott ve Hogg, 1994:316).

Sağlık sistemi, tüm sistemler içinde en karmaşık sistemlerin başında gelir. Sağlık sistemi farklı kurumların ve farklı kişilerin karmaşık ilişki-

lerinin olduğu bir sistemdir. Ancak sağlık sistemi daha detaylı incelendiğinde çok sayıdaki kurum ve kişinin belirli bir düzen içerisinde ve birbirleri ile etkileşimde bulunduğu gözlenir. Sağlık hizmeti en genel anlamı ile amaçlarına göre koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici özellikteki faaliyetlerin bütünüdür. Sağlık sisteminin temel taşlarından olan hastane, "teşhis, tedavi ve iyileştirme olmak üzere gruplandırılabilen, sağlık hizmetleri veren, hastaların uzun veya kısa süreli tedavi gördükleri, yataklı/yataksız kuruluşlar" olarak tanımlamaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2011:578).

2.2. Sağlık hizmetlerinin özellikleri

Sağlık hizmetlerinin karakteristik özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir sahiptir (Gümüş, 2013:19; Zerenler ve Öğüt, 2007:505).

- Sağlık hizmeti depolanamaz, ertelenemez, üretildiği anda tüketilir
- Sağlık hizmeti bir yerden bir yere nakledilemez
- Sağlık hizmetinin tüketimi rastlantısaldır, hizmetinin ikamesi yoktur
- Sağlık hizmetlerinde tüketici davranışları irrasyoneldir
- Hizmetten sağlanan doyum ve kaliteyi önceden belirlemek çok zordur
- Sağlık hizmetlerini önceden test etmek mümkün değildir
- Sağlık kuruluşuna gelen ve sağlık hizmeti alan her hasta farklı tanı ve tedavi özellikleri gösterir bu nedenle hastaya uygulanan sağlık hizmeti aynı olmadığı için çıktıları standart değildir
- Belli bir zaman zaman içerisinde sağlık kurumuna hizmet almak için gelen ya da gelmeyi düşünen hastaların taleplerini önceden tahmin etmek mümkün değildir
- Sağlık kurumları ani ve kısa süreli talep değişikliklerine uyum sağlayamamaktadır
- Sağlık hizmetinin boyutunu ve kapsamını hizmetten yararlanan değil, hekim belirlediği için bilgi asimetrisi vardır
- Sağlık hizmetlerinde insan hayatı söz konusu olduğu için hata asla tolere edilemez
- Hizmetlerin yetersizliği toplumsal sorunlara yol açabilir
- Sağlık hizmetlerinde dışsal fayda ya da zarar söz konusudur
- Sağlık hizmetleri kamu malı özelliği taşımaktadır

- Hizmetleri fiziksel mallardan ayıran özellikler vardır:
  - Dokunulmaz olma
  - Heterojen olma
  - Üretim ve tüketimin eş zamanlı olması
  - Dayanıksız ve sahipsiz olma

2.3. Tüketici İhtiyacı

İhtiyaç kavram olarak özünde bulunan sübjektif nitelik ve içerdiği belirsizlikler nedeniyle, uygulanması zor olan ve tanımlanması güç bir kavramdır. Tanımındaki zorluklar nedeniyle sadece iktisat değil, farklı bilim dallarından siyaset, psikoloji, sosyoloji ve felsefe de ihtiyacın tanımına yönelik farklı bakış açıları geliştirmiştir (Jackson, 2004:43). Dar anlamada "temel ihtiyaçlar" bireyin tam gelişimi için gereken fırsatları sağlamak ve buna yönelik belirli gruplar için belirli kaynakları tahsis etmektir. İktisadi bakış açısına göre "genel anlamda ihtiyaçlar" tercih edilmekte ancak bunun yanı da "temel ihtiyaçlar" göz ardı edilmektedir. İhtiyaç olgusunun en geniş anlamdaki tanımı felsefi bakış açısına göre yapılan tanımlamadır. Buna göre ihtiyaç "bir organizmanın kendi türünün normal yaşamını sürdürmek için gerek duyduğu her şeydir" çeklinde tanımlanmıştır (Sarıipek, 2017:45). İhtiyaçlar ayrıca tüketicilerin fiyatı ne kadar yüksek olursa olsun ya da gelirlerini ne kadar kısıtladığına bakmaksızın satın almaya çalıştığı mallardır. 20. yüzyıl psikoloji, motivasyon ve kişilik konulu klasik tezlerden birinde, Abraham Maslow (1954), insan davranışını yönlendiren genetik olarak etkilenmiş beş temel amacı yani fizyolojik ihtiyaçları (hava, yiyecek, su ve cinsiyet); güvenlik (hem fiziksel hem de psikolojik); sevgi (şefkat arzusu ve aidiyet duygusu); öz saygı (kararlı, sağlam temellere dayanan, yüksek öz değerlendirme, öz saygı ve başkalarına saygı duyma isteği); ve kendini gerçekleştirme (kendini gerçekleştirme isteği) olarak tanımlamıştır (Şeker, 2015:43).

Şekil 1. Maslow'un İhtiyaçlar Piramiti; *Kaynak: Seker, 2015:43*

Ekonomistler geleneksel olarak ihtiyaçlar konusunda konuşmakta tereddüt etmelerine rağmen, hayatta kalmak için besinler ve barınakların fiziksel olarak asgari düzeyde olması gerektiği ve bunun daha az bir ölçüde güvenlik için de geçerli olduğu söylerler. Hayatta kalma davranışı fizyolojik ve güvenlik ihtiyaçları açısından insanlar değişmez olmalıdır; bu durumda, tüketim seviyelerini tanımlayabilmeleri gerekir. Bu durum bireyler ve zaman arasında oldukça değişkendir (Taylor, 2009:24).

2.3. Tüketim fonksiyonu

Tüketim fonksiyonu literatürde teorik olarak ele alındığında günümüze kadar bir dizi teori ve varsayım olduğu görülmektedir. Bunlardan bazıları: James Duesenberry (1949)`nin nispi gelir teorisinde kişinin toplum içinde nispi durumuna bağlı "nispi gelir", J. Maynard Keynes (1936)'in mutlak gelir teorisinde "cari mutlak gelir", Franco Modigliani ve Albert Ando (1963)'nun birlikte geliştirdikleri yaşam boyu teorisinde "beklenen gelir" ve Milton Friedman'ın sürekli gelir teorisinde, ise uzun dönemde normal olarak kazanılacağı ümit edilen "sürekli gelir"dir.

Tüketim fonksiyonu ile ilgili "zamanlararası bütçe kısıtı" olarak da adlandırılan ilk yaklaşım Irving Fisher (1930)'e aittir (Kaya, 2017:3) Fisher'e göre, insanların hayatında iki dönem vardır. Bu dönemlerin ilki bugünü, ikincisi ise geleceği temsil etmektedir. Tüketiciler tasarruf ve borçlanma yoluyla tüketim kararı verebilmekte, bu kararın sonucu olarak daha fazla ya da daha az tüketimde bulunabilirler (Mankiw, 1992:397). Tüketicilerin gelecekte elde edecekleri gelir karşılığında borçlanamayabilecekleri konusunda Fisher'in yaklaşımı eksik kalmaktadır. Çünkü tüketicilerin bugünkü tüketimi, ancak bugünkü gelirlerine eşit veya bugünkü gelirlerinden küçük olabilmekte ve Fisher'ın bu durumu göz ardı ettiği yönünde eleştiriler vardır (Pehlivan ve Utkulu, 2007:41). Fisher 'in bu yaklaşımının Keynes'in geliştirdiği mutlak gelir hipotezine önemli bir eleştiri niteliği taşıdığı şeklinde söylenebilir.

Tüketim fonksiyonu ile ilgili diğer ise Fisher'den sonra John Maynard Keynes (1936), tarafından geliştirilen mutlak gelir hipotezidir. Keynes (1936)'e göre, bir ekonomideki istihdam düzeyini belirleyen en önemli unsur, toplam talep fonksiyonu ile toplam arz fonksiyonun kesişim noktalarıdır (Keynes, 1936:89-90). Keynesyen tüketim fonksiyonunda, tüketimin cari harcanabilir gelir ile belirlendiğini ve bireylerin gelirleri arttığında, tüketimlerini de arttıracaklarını, ancak, tüketimdeki artışın gelirdeki artış kadar olamayacağı, gelir artışı ile birlikte tasarrufun artacağı şeklindeki psikolojik yasayı ileri sürmüştür (Romer, 1996:312). Keynes'in bugünkü gelir ve bugünkü tüketimi temel alan tüketim modeli üç temel varsayım üzerine kurulmuştur. Bu varsayımlar; a) tüketicilerin reel gelirleri arttığında, tüketimlerini reel gelirdeki artıştan daha az arttı-

racakları yani harcanabilir gelir artarsa tüketim gelirden daha az artacaktır b) harcanabilir gelir arttığında, gelirden tüketime ayrılan kısmın azalacağı, c) gelirin tüketimi belirleyen en önemli değişken olduğudur. (Keynes, 1936:96-97; Kaya, 2017:4).

Duesenberry'ın geliştirdiği "nispî gelir hipotezi" ise Keynes'in "mutlak gelir hipotezi"ne eleştiri niteliğinde olduğu söylenebilir (Kaya, 2017:5). Duesenberry, tüketim olgusunu toplumsal nitelikte görerek, tüketimi psikolojik ve sosyal temellere dayandırmıştır. Duesenberry, tüketimin cari gelirin ve geçmişteki en yüksek gelir düzeyinin bir fonksiyonu olduğunu, Keynes'in dediği gibi sadece cari gelirin bir fonksiyonu olmadığını savunmuştur. Keynes'in hipotezinin aksine Duesenberry'nin varsayımı iki temel üzerine inşa edilmiştir. Bunlardan ilki bireylerin tüketim kararları birbirinden bağımsız olmadığını ikincisi ise bu kararların bireylerin ait oldukları sosyal gruptaki nispi gelir düzeyinden etkilendiğidir (Parasız, 1988: 84; Kaya, 2017: 5).

F. Modigliani'nin "ömür boyu gelir hipotezi"ne göre tüketiciler bugünkü tüketimlerini, ömür boyunca elde etmeyi bekledikleri gelirlerine bağlıdır. Tüketiciler genç yaşlarda harcamalarını kısıp, tasarruflarını yüksek tutarken, aynı durum yaşlılık durumlarında da geçerlidir. Tüketicilerin gençlik ve yaşlılıklarında ki yüksek tasarrufları, orta yaşlarındaki tüketim düzeylerinin üzerine eklenecek ve böylece orta yaşların cari tüketimi cari gelirle birlikte bu tasarruflar tarafından belirlenecektir (Kargi, 2014:4). Bu hipotezde kişilerin hayatları emeklilik dönemine nazaran daha fazla gelir elde ettikleri çalışma dönemi ve emeklilik dönemi olarak ikiye ayrılmaktadır. Bireyler ömür boyu aynı düzeyde tüketim harcaması yapabilmek için hayatlarının çalışma döneminde pozitif yönde tasarruf yaparlar ve bu dönemde yaptıkları tasarruf ile emeklilik döneminde tüketimlerinin, gelirlerini aşan kısmını finanse ederler (Modigliani, 1963).

2.4. Tüketici talebi

Günümüzde tüketici talebini karşılamak, sadece iyi ürünler üretmekle değil, seçici tüketicilerin beklentilerini karşılamakla ilgilidir. Pazarda değer yaratma sürecinin anahtarı, tüketicinin ihtiyaç ve beklentilerini karlı bir şekilde karşılamak için kuruluşun değer üreten kaynaklarını (çalışanlar, teknolojik bilgi birikimi, sermaye vb.) belirlemek ve kullanmaktır. Bu sürecin merkezinde yenilik kavramı vardır (Baker, 2003:101).

Sağlık hizmetleri gelişen teknolojiyle beraber hızla büyüyen ve gelişen sektörlerin başında gelir. Bunun sonucu olarak, sağlıkta hastaların talepleri de her geçen gün değişmektedir. Günümüz sağlık hizmetleri sadece hasta olan kişilere sunulmamaktadır. Topluma sunulması gereken sağlık hizmetlerinin en önemlisi koruyucu ve önleyici sağlık hizmetleri-

dir. Bu nedenle sağlığının korunması ve sürdürülmesi için sadece hastalar değil, toplumdaki sağlıklı bireylerinde talepleri değişmektedir.

Toplumdaki sağlıklı bireylerin koruyucu ve önleyici talepleri: çocukluk çağı aşılamaları, rahim ağzı kanser taramaları, meme kanseri taramaları gibidir. Buna karşın hastaların talepleri ise hastalığıyla ilgili sağlık kuruluşuna başvuruda bulunma suretiyle sağlığına kavuşma talebi, hastalığıyla ilgili kendisine uygulanacak girişimler ve tüm tıbbi süreçler hakkında bilgi edinme talebi, hastalığıyla ilgili mahremiyet ve özel hayatına saygı talebi gibi birçok talebi olabilir. Bu talepler "Hasta Hakları Yönetmeliği"ne göre de her hastanın hakkıdır (www.saglik.gov.tr, 2018).

2.5. Tüketici davranışları ve etkileyen faktörler

Teknolojik gelişmelerle beraber sağlık pazarı gelişmiş ve gelişmekte olan ülke ekonomilerinde en önemli pazarlardan biri haline gelmiştir. Bu nedenle, hastaların sağlıkları ile ilgili durumlarda, onların davranışlarına ilişkin daha fazla bilgi edinmek için girişimlerde bulunulmasının önemi günümüzde giderek artmaktadır (Zaltman ve Vertinsky, 1971:19).

Literatürde tüketici davranışlarının birçok tanımı yapılmıştır. Tüketici davranışı, kişilerin istek ve ihtiyaçlarını tatmin etmek için mal veya hizmetleri seçme, satın alma ve kullanma durumlarında göstermiş oldukları ve fiziksel, sosyal, ruhsal ve duygusal durumlarını yansıtan davranışlardır (Loudon ve Bitta, 1988:8). Başka bir tanımda tüketici davranışı, zihinsel ve sosyal süreçleri ve bunları takip eden faaliyetleri kapsayan satın alma ve ürün ve servisleri kullanma hareketidir (Berkowits vd., 1993:139; aktaran: Tengilimoğlu, 2014:64).

Tüketici davranışlarında sinirbilim yaklaşımı 1980'lerin ortasında gelişti. Son 20 yılda, sinirbilim (evrimsel biyoloji ve psikolojiyle birlikte) bu yöne doğru büyük adımlar atıldı ve bize beyin hakkında yeterince bilgi sağladığı anlaşılıyor. Sinir bilimlerinde genel olarak insan beyninin modüler olarak işlev gördüğü kabul edilir, çünkü işlevselliği birbirleriyle örtüşen ancak genel olarak uygulamada kullanılan merkezlerden oluşur. Buradaki güçlü motivasyon talep analizinin, beynin organizasyonel yapısından ve işleyişinden ipucunu alan bir yaklaşımdan maddi olarak faydalanabileceği yönündeki güçlü bir inançtır (Taylor, 2009: 26).

Bauer (1960), bir tüketicinin herhangi bir eyleminin bir miktar belirsizlikle birlikte gördüğü sonuçlara yol açabileceği anlamında risk içerdiğini ortaya koydu. Bauer (1960), tüketicilerin belirsizlik durumlarında belirli bir güven içerisinde hareket etmelerini sağlayacak gerekli bilgileri elde ederek riski azaltmanın yollarını geliştirdiğini düşündü. Bilginin risk belirsizliğini ve çatışmayı azalttığını düşünmüştür. Belk (1988), "Tüketicilerin mülkiyete iliştirdiği anlamların bir kısmını anlamadan tüketici

davranışını anlamayı ümit edemeyiz" söyleminde bulunmuştur (Chaudhuri, 2017:2).

Hastalar çoğu zaman aldıkları klinik bakımın kalitesini yargılarlar. Örneğin; hastalar enjeksiyon için uygun ölçü iğnesinin kullanılıp kullanılmadığını, 10 ml'nin uygun doz olup olmadığını veya kan sulandırıcı ilacın, uygun ilaç olup olmadığını yargılayamaz. Ancak hastalar, enjeksiyonun beklenenden daha fazla acı verip vermediğini, hemşirenin bilgilendirici ve arkadaşça olup olmadığını veya doktorun hastanın fikirlerini, sorularını dinleyip dinlemediğini ve uygun şekilde yanıt verip vermediğini yargılayabilir. Hastalar sürekli sağlık profesyonelleri ile etkileşim içerisindedirler. Eğer hastalar sağlık çalışanlarının kendileriyle ilgilenmediğini ya da iyi iletişim veya empati kurmadıklarını düşünüyorlarsa, belirli süre sonra verilen bakımın yüksek kalitede olmadığını hissedeceklerdir. Buna ek olarak, eksik bir bilgi alışverişi ve en uygun olmayan bir cevap alışverişi ile sonuçlanan bir miktar güvensizlik meydana gelecektir. Bu yargıların temelinde esasında hasta memnuniyeti kavramı karşımıza çıkmaktadır.

Tüketicilerin satın alma sürecinin beş aşamadan oluşuğu kabul edilmektedir. Alıcının geçirdiği bu beş aşama aşağıda sıralanmıştır.

Bir ihtiyacın ortaya çıkması: Satın alam sürecinin ilk aşamasıdır. Kişiler ürün ya da hizmete ihtiyaç duyduğu için alırlar. Örneğin acıkma biyolojik olarak ortaya çıkmaktadır. İhtiyaçlar için uyarılar içeriden ya da dışarıdan olabilir. Bazen ihtiyaçlar anında ortaya çıkarken, bazen de bilinç altında uzun süre sonra ortaya çıkabilir (Cemalcılar, 1999:69).

Alternatiflerin belirlenmesi: Kişi bir ihtiyacı ortaya çıktığı zaman bilgi toplamaya başlar. Problemi tanımladıktan sonra tüketici ihtiyacını giderecek olan ürün ya da markayı araştırmaya başar. Önce hafızasında ürünle ilgili önceden edindiği reklamlar, arkadaşlarından duydukları veya daha önceden ürünü kullanması gibi deneyimlerle elde ettiği bilgileri tarar. Birden fazla seçenek söz konusu ise kendisine en uygun olanı düşünür. Örneğin; bir hemşire hastadan kan alırken, eline kan bulaşı olmasını istemiyorsa, kan alırken eldiven takar (Tengilimoğlu, 2014:84).

Alternatiflerin değerlendirilmesi: Seçenekler tanındıktan sonra sıra alternatiflerin değerlendirilmesine gelir. Satın alma karar sürecinde ihtiyacını fark eden birey bu ihtiyacı karşılayabileceği ürünlerin neler olabileceği ile ilgi ürün alternatifi belirlemiştir. Alternatifleri belirlerken birey çeşitli iç ve dış kaynaklardan birçok araştırma yapmıştır. Alternatifler arasından seçim yapmak zorunda olan tüketici yine birçok içsel ve dışsal faktörün de etkisi ile ürünlerden birini satın almaya karar vermektedir. Satın alma kararında geçmiş deneyimler önemli rol bir oynar. Bunun yanında aile, arkadaşlar, toplumsal gurupların önerileri de göz önünde bu-

lundurulmalıdır**.** Tüketiciler alternatif ürün ya da hizmeti değerlendirirken kullandıkları bazı seçilmiş özellikler bulunmaktadır. Bu özellikler; Maliyet, performans, sosyal ve durumsal özelliklerdir (Tengilimoğlu, 2014:86; Özcan, 2010: 28).

Satın alma kararının verilmesi: Bu aşamada karar verilerek, satış noktasına gidilerek satın alma gerçekleştirilir. Tüketici davranışında satın alma süreci oldukça kolay görünen ancak cevabı çok karmaşık bir soru olan "tüketici satın alma kararını nasıl vermektedir?" sorusuyla başlamaktadır. Ekonomi bilimi insanların satın alma davranışlarını "ekonomik insan" varsayımı ile açıklamıştır. Ekonomi kuramlarının varsaydığı gibi eğer tüketiciler tamamıyla rasyonel davransalardı işletmeler açısından tüketicileri çözümlemek çok kolay olurdu. Ancak konu ile ilgili yapılan araştırmalar göstermiştir ki insanların satın alımlarını çoğu zaman ekonomi biliminde belirtildiği gibi rasyonel nedenlerle değil, çoğunlukla sembolik ve duygusal nedenlerle yaptıkları görülmüştür (Wright, 2006). Tüketiciler bir hizmet ya da mal satın alırken fizyolojik doyumdan çok psikolojik/duygusal (saygı görme, statü, ait olma, sevilme, kabul edilme, üstün olma, başarma, zevk alma gibi) doyumu arama durumundadır. Tüketici seçeneklerin hiçbirinin satın almaya değmediğine karar verebildiği gibi vereceği para miktarı ile doğru oranında fayda sağlamayacağına da karar verebilir (Özcan, 2010: 2).

Satın alma sonrası davranış: Satın alma karar sürecinin son aşaması satın alma sonrası davranıştır. Tüketici herhangi bir ürünü ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla satın alır ve tüketir. Tüketicinin satın alma sonrası düşünceleri pazarlama açısından önemlidir. Müşteriler ile olan ilişkinin geliştirilmesinde satın alma aşaması bitiş değil bir başlangıç noktası olarak görülmelidir. Bu aşama satın alma sürecin den ayrı tutulmamalı, sürecin bir bileşeni olarak görülmelidir. Tutarlı ve olumlu deneyimler, marka sadakatine yol açabilir. Tüketici satın alma ve tüketim sonrasında satın aldığı ürününün ihtiyaçlarına uygunluğu konusunda bir değerlendirme yapar. Bu değerlendirme sonucunda, kişi aldığı hizmet ya da malın ihtiyacını tatmin ettiğini ya da etmediğini düşünür. İhtiyacını tatmin eden tüketici muhtemelen aynı ürünü tekrar satın alır ve hatta başkalarına tavsiye eder (Özcan, 2010: 2).

Tüketiciler sadece ihtiyaç duyduğu ürün ya da hizmeti, kendi fizyolojik ihtiyaçlarını tatmin etmek amacıyla değil, aynı zamanda psikolojik, güvenlik ve psiko-sosyal gibi ihtiyaçlarını da karşılamak için tercih ederler (Aker, 2009:132). Bir başka görüşe göre de tüketici davranışı, geniş bir şekilde üç etkiye sahiptir; bireyin kendine has özellikleri (kişilik algılar-tutumlar-ihtiyaçlar), bireyin çevresi (kültür-alt kültür-aile-arkadaşlar) ve bireyin biyolojik yapısını oluşturan kalıtsal genetik özelliklerdir (Durmaz vd, 2011:118).

Tablo 1. Tüketici davranışlarını etkileyen faktörler

Kişisel Faktörler	**Psikolojik Faktörler**
Kişilik	Motivasyon
Yaş	Sezgi
Yaşam dönemleri	Öğrenme
Cinsiyet	Algı
Yaşam stili	Tavır
Ekonomik koşullar	İnanç
Meslek	Tutumlar
Öğrenim	
Sağlık	
Sosyal Faktörler	**Kültürel Faktörler**
Referans Grupları	Kültür
Aile	Alt kültür
Roller	Sosyal sınıf
Statüler	Etnik köken

Kaynak: Durmaz, (2008:36).

2.5.1. Kişisel faktörler

Tüketici satın alma karar sürecini etkileyen kişisel faktörler; kişilik, yaş, cinsiyet, yaşam dönemleri, yaşam stili, ekonomik koşullar, meslek, öğrenim durumu, sağlıktır. Bunlar aşağıda açıklanmıştır (Durmaz, 2008:36).

Kişilik: Bir kişiyi başkalarından farklı kılan düşünce, duygu ve davranış özelliklerinin tümüne kişilik adı verilir. Kendine güven, çevreye adaptasyon, saygılı olma, bağımsız olma, alışkanlıklar, davranış tarzları, olaylara ve çevreye bakış açıları ve algılar kişiliğin ayırt edici özellikleridir. Bu özellikler, kişisel farklılıkları belirlemede ortaya çıkan özsaygı, özgüven, otorite ve asabiyet gibi değişkenlerdir. Kişinin sahip olduğu kişilik ve özellikleri onun satın alma davranışını etkiler (Sheth ve Howard, 1969:350).

Yaş ve yaşam dönemleri: Her bireyin yaşamı boyunca yaşam dönemleri ve yaş faktörü, tüketici tercihlerinde önemli rol oynamaktadır. Her yaş dönemi kişinin ilgi ve ihtiyaç duyduğu ürün ve hizmet talebinde farklılıkları da beraberinde getirdiği söylenebilir. Birey yaşlandıkça hem geçmiş deneyimlerinden faydalanarak tercihini kullanır hem de yaşlandıkça farklı hizmet talepleri kendiliğinden doğar. Örneğin; yapılan bazı çalışmalarda AIDS bilinçlendirme kampanyaları her zaman daha fazla prezervatif kullanımını teşvik etmede başarılı olamamıştır. AIDS konusundaki farkındalığın kondom kullanımını doğrudan etkilemediğini göstermiştir. Sosyo-demografik faktörler açısından, yalnızca yaşın doğrudan kondom niyetiyle ilişkili olduğu, gençlerde daha fazla prezervatif kullanımının olduğu görülmüştür (Chaudhuri, 2006: 54).

Sağlık hizmetlerinde yaş döngüsüyle birlikte hizmet talebi de farklılaşır (Durmaz, 2011:119). İleri yaşla birlikte kronik hastalıkların ortaya çıkması yüksek olasılıkla muhtemeldir (Beğer ve Yavuzer, 2012:2). Dünyamız her geçen gün yaşlanmasına karşın bunun tam aksi yönde doğum oranları düşmektedir. Aynı zamanda tüm dünyada yaşam standartlarının iyileşmesinin bir sonucu olarak, insan ömrünün uzamakta ve buna paralel yaşlı nüfusu da her geçen yıl artmaktadır.

Yaşlılık, fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlu, kronolojik olarak yaş ilerledikçe değişimini ifade eden bir süreçtir. Fizyolojik boyutuyla yaşlılık, kronolojik yaşla birlikte görülen değişimleri ifade ederken, psikolojik boyutuyla algı, öğrenme, psiko-motor, problem çözme ve kişilik özellikleri ifade etmektedir. Sosyolojik olarak ele alındığında ise yaşlılık bir toplumda yaşayan yaş grubundan, beklenen davranışlar ve toplumun gruba atfettiği değerlerlerdir (Beğer ve Yavuzer, 2012:1). Yaşlılık dönemi hastalıkların yoğun yaşandığı ve yatarak tedavi hizmetinden sıklıkla yararlanılan bir dönemdir. Bu durum bu dönemde sağlık hizmetleri sektöründe, özellikle de hastane hizmetlerinde talebi ve önemi artırmaktadır.

Yaşlıların yanında çocuklar da yaşları itibariyle diğer bir tüketim grubudur. Çocuklar tüketim davranışını ilk olarak ailesinden öğrenir, daha sonra ise bir pazarlama stratejisi olan çoğunlukla reklamlar aracılığıyla tüketime yönlendirilir. Ayrıca ailelerin büyük bir kısmı yiyecek, içecek, giyim, sosyal faaliyetler, araba ve ev gibi ihtiyaçlarını çocuklarına göre şekillendirirler. Aileler çocuğun tüketim alışkanlığını üç yaşına kadar kontrol altında tutabiliyor iken, bu yaştan sonra çocukların tüketimini etkileyen en önemli araç reklamlardır (Tekvar, 2016:1605).

Cinsiyet: Hem satın alma kararında hem de ürün ve marka seçiminde cinsiyet önemli bir role sahiptir (Peterson, 2005:349; aktaran: Tengilimoğlu, 2014:69). Cinsiyet faktörü aynı zamanda bir kişinin taleplerinin farklılaşmasının sebeplerinden birisidir. Ürün veya hizmet talebinde kadınlar ya da erkekler farklı tercihlere sahiptir. Kişinin cinsiyeti ve toplumsal cinsiyet kimliği, tüketicinin tüketim kararını etkilemektedir. Örneğin, sağlık ve güzellik ile ilgili ihtiyaçlarda cinsiyet faktörünün toplum içindeki tanımı ve toplumsal rolleri devreye girmektedir. Günümüzde kadınların ev dışında çalışma oranındaki anlamlı artışın yarattığı sosyal değişiklikler, kadınlık imajını ve kadın temsillerini de çeşitlendirmekle kalmamış, bu durum kadınların satın alma ve tüketim alışkanlıkları da değişmiştir. Örneğin, erkek cinsiyetle özdeşleştirilmiş prezervatif, oto ve tamirat malzemeleri vb. ürünleri kadınların da aldıkları görülmektedir. (Tekvar, 2016:1603).

19. yy. sonlarında, meşruiyeti artan LGBT (lezbiyen, gey, biseksüel ve transgender) grupları da tüketim potansiyelini oluşturan guruplardan-

dır. LGBT tüketicilerin çoğu eğitimli ve refah seviyeleri yüksektir. Günümüzde her geçen gün dünyada eşcinsel gece kulüpleri, eşcinsel dergi ve gazetelerinin sayısı artmaktadır (Solomon, 1994:309).

Meslek: Tüketiciler yönetici, memur, teknisyen, satış elemanı, işçi, çiftçi, emekli, öğrenci, ev hanımı ve işsiz olanlar şeklinde farklı bölümlere ayrılır. Kişinin mesleği satın alma davranışını önemli ölçüde etkiler. Bir kişinin mesleği aynı zamanda ekonomik durumunun da belirleyicisidir. Örneğin; bir işçi ile bir memurun gereksinim ve istekleri birbirine benzemeyecektir (Çakmak, 2004:5; aktaran: Tengilimoğlu, 2014: 69).

Öğrenim düzeyi: Tüketicilerin öğrenim düzeyleri yükseldikçe ihtiyaçları ve istekleri öğrenim düzeyine paralel çeşitlenir ve artar (Cömert ve Durmaz, 2002:354). Eğitim kişide farklı bakış açıları, farklı kültür ve anlayışların gelişmesine sebep olmaktadır. Eğitim tüketici bilincinin gelişmesine katlı sağlar. Yeni öğrenilen şeyler tüketicilerin istek ve gereksinimlerinin de değişmesine neden olur. Öğrenim durumu yüksek tüketici, daha kaliteli, daha karmaşık ve doyurucu ürün ve hizmetler istemektedir (Tengilimoğlu, 2014:70).

Yaşam sitilleri: Yaşam stili kişinin ilgi alanları, faaliyetleri, değerleri, fikirleri, düşünceleri ne yaptığı ve ne yaşadıklarından, günlük hayattaki her yönünü kapsayan tüm faaliyetleri içerir. Tüm bunların bütünü bireyleri birbirlerinden farklı kılan davranış kalıplarıdır. Pazar bölümlendirmesi yapılırken, kişinin yaşam sitilleri de dikkate alınmalıdır (Swenson, 1992:2). Başka bir tanımda "yaşam biçimi" genellikle, gönüllü yaşam tarzları, insanların davranışları ve özellikle tüketim kalıpları hakkında yaptıkları seçimler anlamına gelir. Sağlık bağlamında ele alındığında yemek seçimi, sigara içme ve boş zamanların nasıl harcandığı vb. seçimler olarak düşünülebilir (Engel vd, 1995:449). Bununla birlikte, yaşam tarzlarının ekonomik ve kültürel boyutları da vardır. Örneğin, şehrin yaşam biçimi kaçınılmaz olarak ülkeninkinden, bekar olanlar evlilerden, kuzeyde yaşayanlar güneyde yaşayanlardan farklı olabilir. Sağlık üzerindeki kalıcı sosyo-ekonomik etkiler konusunda çok çeşitli düşünceler vardır. Gelir, iş, barınma, fiziksel ve sosyal ortamlar yaşam biçimlerinin bir parçasıdır. Bunlar hem sağlık üzerinde doğrudan bir etkiye sahip hem de insan davranışını etkileyen faktörlerdir.

Ekonomik koşullar: Kişilerin ekonomik durumu ürün ve hizmet seçimini etkileyen başlıca faktörlerdendir. Örneğin, bir kişinin kendini iyi hissetmek için estetik operasyon ile burun estetiği ameliyatı olmak istemesi işini kaybetmesiyle beraber bu karardan vazgeçmesine; aksine yüksek ücrette sahip, iyi olanaklarda bir iş imkânı yakaladığında ise burun estetiğinin yanında, farklı estetik hizmetlerine de karar vermesine neden olabilir. Günümüzde ülkelerin gelişmişlik seviyelerine göre değişen oran-

larda toplumların sağlığa daha fazla değer vermeye başladığı görülmektedir. Kişilerin bunun için daha geniş kapsamlı bir talep içerisine girdiği söylenebilir.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ve Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 yılı verilerine göre Türkiye'de toplam 34,559 sağlık kurumu bulunmaktadır (www.tuik.gov.tr). Türkiye'de bulunan hastanelerin 889'u Sağlık Bakanlığı, 68'i üniversite ve 577'si özel hastane niteliğindedir. Bunların 1534'ü yataklı sağlık kurumu olup, toplam yatak sayısı 231,913'dür. Hastane yatağı sayısının uluslararası karşılaştırmasında 2018 yılında 10.000 kişiye düşen hastane yatağı Türkiye'de 27,9 iken, OECD ülkeleri ortalamasında bu sayı 46,5'dir. Yataksız tedavi kurum (aile hekimliği birimi, özel poliklinik, özel tıp merkezleri vs.) sayısı ise 33,025'dir. 2018 yılında birinci basamak sağlık kuruluşlarından 26,252 Aile Hekimliği Birimi, 7979 Aile Sağlığı Merkezi, 776 Toplum Sağlığı Merkezi (TSM), 5259 Sağlık Evi, 172 Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı (ÇEKÜS) Birimi, 173 Verem Savaş Dispanseri, 175 Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM), 2618 Acil Yardım İstasyonu ve 83 Halk Sağlığı Laboratuvarları bulunmaktadır (www.saglik.gov.tr)

Türkiye'de 100,000 kişiye düşen hemşire ve ebe sayısı 2018 yılında 301 iken OECD üyesi ülkeleri ortalamasında bu sayı 938'dir. Türkiye'de 2002 yılında tüm sektörlerde toplam hekim sayısı 91,949 iken, 2018 yılında bu sayı 153,128'e yükselmiştir. Aynı yıllar arasında hemşire sayısı ise 72,393'den 190.499'a yükselmiştir. 2002-2018 yılları arasında hekim ve hemşire sayılarındaki artışın aynı orantıda yükselmediği kaydedilmektedir. Hekim sayılarındaki artış 2002-2018 yılları arasında 1,7 katı gerçekleşirken, hemşire sayısı aynı yıllar arasında yaklaşık 2.6 katı artış göstermiştir. Türkiye'de 2018 yılında 100,000 kişiye düşen toplam hekim sayısı 187'dir. 2017 yılı verilerine göre OECD üyesi ülkeleri ortalamasında toplam hekim sayısı 348'dir (www.saglik.gov.tr).

Yıllara göre tüm sektörlerde toplam hekime müracaat sayısı 2012 yılında 208.966.049 iken bu sayı 2018 yılında 782.515.204'e yükselmiştir. Buna göre yıllık kişi başı hekime müracaat sayısı, 2012 yılında 3,1 iken 2017 yılında 9,5'e yükselmiştir. OECD ülkeleri ortalamasında bu sayı 2017 yılında 6,8'dir. Hekim başına hasta müracaat sayısının her geçen yıl artığı görülmektedir. Bu durum sağlık hizmet talebine ihtiyaç durumunu sorgulamamıza neden olmaktadır (www.saglik.gov.tr).

Sektörlere göre yataklı tedavi kurumlarında cihaz sayıları ele alındığında Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'na bağlı kurumlarda MR (Manyetik Rezonans) cihaz sayısı 2012 yılında 18 iken, bu sayı 2018 yılında 915'e yükselmiştir. 2012'de BT (Bilgisayarlı Tomografi) sayısı 121'den 2018'de 1211'e, 2012'de USG (Ultrasonografi) cihaz sayısı 495'ten

2018'de 5846'ya yükselmiştir. Türkiye'de yataklı tedavi kurumlarında cihaz sayılarında yıllara göre yaşanan bu olumlu gelişmeye rağmen, 2018 yılında tüm sektörlerde 11.2 olan 1,000,000 kişiye düşen MR cihazı sayısı, 16.7 oranı ile OECD üyesi ülkelerin ortalamasının altındadır (www.saglik.gov.tr).

Sağlık hizmetlerinde arz-talep dengesini açıklamak çok zordur. Çünkü sağlık hizmetlerinin maliyetinin nasıl karşılanacağı sorunu bu dengeyi açıklamayı güçleştirmiştir. Sağlık tüm ülkelerin vatandaşlarına sağlaması gereken sosyal bir haktır. Bundan dolayı sosyal sigorta sistemleri ile tüm vatandaşları kapsayan ve rekabete izin verilmeyen bir ortam sağlanmaya çalışılır. Bunun için birçok ülke kurduğu sağlık sistemi ile toplumun temel sağlık harcamalarını sübvanse eder, bu durumda talebin dolaylı olarak artmasına neden olur.

Sağlık: Bir diğer önemli tüketici davranışları üzerinde etkili olan kişisel faktör ise sağlıktır (Durmaz, 2011:120). Herhangi bir sebeple hangi yaşta olursa olsun sağlığını kaybetmiş kişi, kaybolan sağlığını geri kazanmak için en iyi sağlık hizmetini almak isteyecektir. Her ne kadar alınan sağlık hizmetinin kalitesi ekonomik sebepler, sunulan hizmetin farklılığı vb. sebeplerle değişse de temelinde, kişiler sağlıkları için imkanları doğrultusunda sağlık taleplerini çok erteleyemezler. Örneğin, normal şartlarda beslenmesinde çok fazla yağlı yemek tüketen, kızartma, katı yağ kullanan birey, MI (Miyokart İnfarktüsü) geçirdikten sonra, kızartma, katı yağ gibi sağlıksız gıdaları tüketmemesinden dolayı bu ürünleri satın almaması buna bir örnektir.

2.5.2. Psikolojik faktörler

Tüketici satın alma karar sürecini etkileyen psikolojik faktörler: motivasyon, sezgi, öğrenme, algı, tavır, inanç, tutumlardır. Bunlar aşağıda açıklanmıştır.

Motivasyon: Kelime kökeni olarak motivasyon, Latince "Movere" kelimesinden gelmektedir. Motivasyon, insanların amaçlarını gerçekleştirmek için davranışa geçmeleri şeklinde de tanımlanabilir. (Cömert ve Durmaz, 2002:357). Motivasyon, insan ilişkilerine yön veren önemli bir olgudur (Önen ve Kanayran, 2015:44).

Algılama: Yaşanan her yeni olayın önce bir algılama ve özümleme süreci vardır. Algılama, en insanların çevrelerindeki bilgileri seçmesi, kavraması, düzenlemesi ve yorumlaması ile iç ve dış dünyadan haberdar olmalarıdır. Başka ifade ile fizyolojik olarak insanların duyu organları tarafından meydana gelen uyarıları seçmesi, düzenlemesi ve anlamlarını yorumlama sürecidir.

Tutum ve inançlar: Tutum bilişsel, duyuşsal ve davranışsal boyutlarıyla davranışın önemli görülen psikolojik bir değişkenidir. Diğer bir tanımla tutum; motivasyon, heyecan ve algılama süreçleriyle öğrenme sürecinin, bireyin dünyasının bir yönüne göre devamlı bir organizasyondur. Tutumlar bireylerin uzun süreli eğilimleridir. İnançlar ise kişilerin herhangi bir şey hakkında sahip oldukları tamamlayıcı düşüncelerdir. İnançlar ve tutumlar insanların içinde bulundukları değişik durumları algılama ve tanımlama biçimidir. Tutum ve inançlar aynı zamanda kişilerin içinde bulundukları değişik durumların kendileri için ne anlama geldiğini, tutum ve davranışlarına nasıl bir yön verdiğini gösterirler (Demirtaş, vd., 2011:100; Apaydin, 2002:358).

İnançlar, giyimden gıdaya, içeceklerden sosyal hayata kadar tüketim davranışlarını etkiler. Bu etkileşim sonucunda yapılan harcamalar ve tüketimler inançlar doğrultusunda şekillenir. Örneğin dinlerin çoğunda ramazan, noel gibi dinsel takvimlerde gıda, içki, giyim gibi ürün satın alımları ve sosyal etkinlikler etkilenir. Hıristiyanlar noel zamanı alışveriş ve hediye alımı büyük ölçüde artar. Bunun yanında katoliklerde cinselliğin tek amacı üremek iken, Protestanlara ya da yahudilere daha çok çocuk yapmaktır (Solomon, 1994:487).

Öğrenme: Öğrenme kişilerin deneyimlerin neden olduğu davranış değişikliğidir. İnsan zihninin yeni şeyler öğrenme konusunda belirsiz görünen kapasitesi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Piaget'in çocukların gelişim süreçlerine odaklanması ve Lewin'in laboratuvar çalışmaları, bireyler ve gruplar halinde nasıl öğrendiğimize dair çok fikir verdi. Pavlov'un klasik koşullanması, Skinner'ın koşullandırıcı koşullandırması, Gestalt teorisi ve Freud'un psikodinamiği gibi çok sayıda teori önerilmiş, tartışılmış ve test edilmiştir (Kim, 1998:42). İnsan davranışlarını yönlendirmede öğrenme sürecinin büyük etkisi vardır. İnsan beyni kapalı bir kutudur; belirli uyarıcılar verilmesi ve bazı işlemlerin olmasıyla, davranış şekilleri ortaya çıkar.

2.5.3. Sosyal faktörler

Tüketici satın alma karar sürecini etkileyen sosyal faktörler; aile, referas grupları, roller ve statülerdir. Bunlar aşağıda açıklanmıştır.

Aile: Aile en geniş anlamı ile aralarında kan bağı bulunan, evlilik gibi nedenlerle birlikte oturan, iki veya daha fazla kişinin oluşturduğu toplumsal bir gruptur (Odabaşı ve Barış, 2010:2). Günümüzde geniş aile kavramı yerine çekirdek aile (anne, baba ve çocuklar) kavramı geniş yer tutmaktadır. Aile talebe duyulan ihtiyacın belirlendiği kurumdur. Ailede gerekli ihtiyaç ve harcamalar, çocuk sayısına ve ebeveynlerin çalışma durumları ile aile bütçesine katkıda bulunmalarına bağlıdır (Çalık, 2003:71). Örneğin, çocuk sahibi ailenin sağlık hizmetlerinde çocukluk çağı aşısı,

çocuk hastalandığında çocuk hastalıklarına muayene ihtiyacı meydana gelir. Ailede yaşlı birey var ise, chek-up ihtiyacı bu ailede daha önemli bir ihtiyaç haline gelecektir.

Referans grupları: Referans (danışma) grupları kişilerin satın alma kararlarında rehber olarak işlev gören, kişinin tutumlarını, fikirlerini, değer yargılarını ve davranışlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen insan topluluğudur. İnsanların çoğu bu referans grupların üyesidir. Bu grup aile ve diğer yüz yüze ilişkilerin olduğu yakın çevre (meslektaşlar, kurum ve kuruluşlar, arkadaşlar, komşular vb.) ile kişinin üyesi olmadığı gruplar ve doğrudan ilişkisi olmayan kişilerden (sporcular, oyuncular, şarkıcılar vb.) oluşmaktadır (Yıldırım, 2016:219). Bireylerin davranışları üzerinde etkili olabilme referans grubu olabilmenin ön şartıdır. Bunlar; mesleki dernekler, sendikalar, siyasal partiler ve aile bir danışma grubudur. Örneğin; bir kişinin etnik ya da dinsel bir guruba üye olması, kişinin değer yargılarını ve davranış biçimlerini bir briç gurubuna üye olmaktan daha çok etkileyecektir. Referans grupları kişilerin tutum ve görüşlerini etkiler, gruba uymaya zorlar, yeni yaşam tarzlarını gösterir ve kişilerin fiili ürün ve marka seçimini etkiler. Chisnall (1995) göre genel kabul görmüş olan referans gurup çeşitleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır (Tengilimoğlu, 2014: 75).

- **Birincil grup:** Yakınlığın, yüz yüze ilişkilerin, kişisel ilişkilerin, sevgi, dostluk ve bağlılığın yüksek olduğu biçimsel olmayan aile, arkadaş, iş arkadaşı gibi gurupları içerir.
- **İkincil grup:** Gurup üyesi olmada açık bir seçimin söz konusu olduğu biçimsel olan guruplardır.

Roller ve statüler: Roller kişilerin yapması gereken uygulamalardan meydana gelir. Her rolün bir statüsü vardır. Bir hastane yöneticisinin statüsü, bir hemşirenin statüsünden fazladır ve bir hemşirenin statüsü de bir sekreterinin statüsünden fazladır. Bu statüler taleplerde farklılıklar meydana getirir. Statü aynı zamanla gelirinde yüksek olduğunun işaretidir. Örneğin; ilaç tanıtım mümessilleri, tanıttıkları ilaç ya da ürünün statü sembolüdür. Hastane yöneticisi statüsü gereği, takım elbiselere para harcar.

2.5.4. Kültürel faktörler

Tüketici satın alma karar sürecini etkileyen kültürel faktörler; kültür, alt kültür, sosyal sınıftır. Bunlar aşağıda açıklanmıştır.

Kültür: Kültürün köken olarak, Latince'de tarım anlamına gelen Cultura kelimesinden gelir. Batı dillerinde Culture kelimesinin, Osmanlıca karşılığı Hars'dır. Daha sonra kültür terimini "toplumlara özgü olan düşünce, değer sistemleri, inançlar, simgele, eylem biçimleri ve teknikler in bir bütünü" olarak kullanmışlardır. Kültür terimini sosyolojik anlamda

ilk kez kullanan İngiliz Antropolog Taylor, kültürün günümüzde de geçerli olan ve en bilinir, ünlü tanımını yapmıştır; kültür, "etnografyadaki en geniş anlamında, bilgi, sanat, hukuk, ahlak, töre ve tüm diğer yetenek ve alışkanlıkları içeren karmaşık bütün"dür (Kocadaş, 2004:2).

Alt kültür: Alt kültürler eşzamanlı, tarihsel olarak şekillenmiş, alışılmış biçimlerde, aynı zamanda yaratıcı, uyarlanabilir, yenilikçi ve bazen de geçişken olan bir yapılanmalardır. Blackman, (2015) alt kültürle ilgili şunu savunmuştur; sınıf, cinsiyet ve etnik köken gibi alt kültürler sosyal kategorilere karşı mücadelenin uygulandığı hiyerarşik yapılarla yaşanır ve deneyimlenir (Blackman 2005:15).

Sosyal sınıf: Sosyal sınıf insanların ekonomik gruplar içindeki eşitsiz yerlerine dayanan bir pozisyondur (Stolley, 2005:139). Bir başka tanıma göre sınıf, bir toplumdaki bireyler veya gruplar arasında var olan hiyerarşik farklılıklardır. "Sosyal sınıf" terimi "sınıf" teriminin eş anlamlısı olarak kullanılmaktadır. Sosyal sınıflar geçmişten beri toplumların ve toplumsal yapıların oluşmasında etkin rol oynamıştır. Sosyal sınıf aynı zamanda sosyal yapının kesitlerinden birisidir. Bunun için sosyal sınıfları incelemenin en etkili yolu sosyal yapı analizi yapmaktır. İnsanlar üç tabakalaşma boyutunun farklı şekillerde onlara verdiği sosyal statülere sahiptirler. Bu boyutları; zenginlik, güç ve prestij olarak sıralayabiliriz (Berber, 2003:223). Sosyal sınıfların, diğer sosyal tabakalaşma biçimlerinden en önemli farklılığı kendi içlerinde kesin çizgilerle ayrılmamaları ve yine bütünlük arz etmemeleridir. Bu nedenle sosyal sınıf her ne kadar yapı olarak farklılıklar gösterse de temelde ortak olan özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler göz önüne alındığında beş adet sınıf ortaya çıkmaktadır Bunlar aşağıda açıklanmıştır (Calhoun vd. 1994: 218);

1. **Üst sınıf:** Zengin ve otorite sahibi eski, köklü ve büyük şirketlere ve taşınmazlara sahip ailelerdir.

2. **Birleşmiş sınıf**: Şirket ve devlet kademesinde bürokratik gücü olanların oluşturduğu sınıftır. Genelde bu sınıf, şirket sahipleri değil de şirketlerin yönetim kurulu üyeleri ya da yöneticileridir.

3. **Orta sınıf:** Daha az mülkiyete ya da varlığa sahip ancak, yaptıkları iş gereği yüksek gelir, prestij ve otoriteleri olan sınıflardır.

4. **İşçi sınıfı:** Bu sınıf biraz malı olan ya da hiç malı olmayan sınıftır. İşçi sınıfını kol gücünü kullanan kişiler oluşturur.

5. **Alt sınıf:** Hiçbir malı, işi veya geliri olmayan sınıftır. Başka bir deyişle "yoksul"lardır.

Amerikalı sosyolog Lloyd Warner'ın sosyal sınıfları belirlemek için kullandığı değişkenler: meslek, eğitim, oturulan evin türü ve semti ile gelirin kaynağı ve seviyesidir (Arpacı vd., 1992:35).

Veblen tüketiciyi toplumdan soyutlamaz ve insanların toplum hayatında daha yüksek bir statüye ulaşma ya da yüksek statüyü koruma yarışında statülerini, mal ve hizmetlerin tüketimiyle sembolize ederler. Yeni ve pahalı olan her mal ve hizmet önce üst yani zengin sınıf tarafından kullanılır, denenir ve zamanla toplumun diğer kademelerine geçer. Modern dünyada insanı harekete geçiren tasarruf eğilimi değil, komşusundan üstün olma eğilimidir (Eke, 1982:27).

Keynezyen mutlak gelir hipotezinde, yüksek gelir gruplarında gelir seviyesi yükseldikçe tüketim harcamaları mutlak sayı olarak çoğalır, ancak bu artış gelirdeki artışa sebep olmaz. Keynes'e göre "toplumda tüketim harcamaları kısmen; (a) gelir miktarına, (b) diğer objektif şartlara, (c) sübjektif İhtiyaçlara, alışkanlıklara ve gelirin fertler arasındaki bölünüşüne bağlıdır" (Eke, 1982:419).

Etnik köken: Bir milletteki etnik farklılıklar, farklı tüketim davranışlarına neden olmaktadır. Doğal olarak pazarlamacılar bu önemli unsuru göz önünde bulundururlar. Çeşitli nedenlerle milliyete bağlı insanlar, başka bir ülkeye göç ettiğinde, öncelikle ulusal benliğini ve özelliklerini yitirmemeye çalışsa da sonradan gelen nesilleri, yaşadıkları ulusun kültüründen etkilenmekten kaçınamazlar. Bunun sebebi ise tek bir ulus çatısı altında yaşamalarıdır. Dolayısıyla bu etnik gruplar farklı tüketim ihtiyaçları ve istekleri içinde bulunmaktadırlar. Örneğin, bir Afrika kökenli Amerikalıyla, bir Asya kökenli Amerikalının tüketim araçlarının kullanım miktarı, türü, çeşidi ve biçimi aynı değildir. Yapılan araştırmalara göre, Asyalıların eğitim seviyeleri daha yüksektir. Afrika kökenliler, beyazlara oranla daha çok kozmetik ürünü kullanmaktadır. (Wells ve Prensky, 1996:145).

2.5.5. Diğer faktörler

Fiyat: Tüketiciler sağlık talebinde bulunur, ancak doğrudan satın alamazlar. Sağlık hizmetinin doğrudan bir talep yerine türetilmiş bir talep olduğu fikri ilk olarak 1972'de yayınlanan bir makalede Michael Grossman tarafından tartışıldı. Sağlık hizmetlerinde fiyat oldukça karmaşıktır. Bir tüketicinin sağlık hizmetleri için ödediği ücret, bir maliyetlendirme planınındaki (geri ödemeler vb.) kesintilere, cepten yapılan harcamaların üst limitine ve primlerin varlığına bağlıdır. Bu nedenle, sağlık hizmetlerinin fiyatı, kullanılan hizmetlerin miktarına göre değişebilir. Bu, sağlık hizmetleri için talebin fiyat esnekliğinin tahmin edilmesini biraz zorlaştırmaktadır. Örneğin; yıl için harcama sınırına ulaşmış ve bu nedenle sıfır fiyatla karşı karşıya kalan bir kişinin, sağlık hizmeti kullanımına henüz

ulaşmamış birinden farklı seçimler yapması muhtemel görünüyor (Ringel vd., 2002:11).

Coğrafya ve coğrafik konum: Tüketicilerin satın alma davranışlarını etkileyen diğer bir faktör coğrafya ve coğrafi konumdur. Coğrafyanın, ırk, din, dil gibi demografik özellikler, hatta yakın sosyal sınıf ve yakın yaşlardaki insanlarla ilişkisi vardır (Wells ve Prensky, 1996:153). İnsanlar yaşadıkları bölgenin gelenek, görenek, örf ve adetlerini katılımlarıyla yaşatırlar. Tüm bunlara bağlı olarak tüketim davranışları, o bölgede yaşayanların sadece yaş, cinsiyet, ırk gibi demografik özelliklere göre değil, aynı zamanda coğrafi özelliklere göre de şekillenir vardır (Mowen, 1990:631). Türkiye'nin yedi bölgeden oluşmakta ve her bölgenin kendine özgü farklı örf, adet, gelenek, görenek, davranış ve tutumları temelinde tüketim davranışlarına yansımasını görmek mümkündür. Örneğin, doğu bölgelerinde hayvancılık geliştiği için et ürünleri diğer bölgelere oranla daha fazla tüketilmektedir. Coğrafik olarak kırsal bölgelerden yaşayanlar, kentsel bölgelere göre gelir seviyeleri daha azdır. Bu durum tüketimi etkilemektedir. (Tekvar, 2016:1612).

Coğrafik konum tüketimde ulaşım olanakları açısından önemlidir. Ulaşım olanaklarının güç olduğu özellikle kırsal bölgelerde ürün ya da hizmete erişim sorunu ortaya çıkmaktadır. Özellikle dağlık, terör olaylarının yaşandığı ve kış iklim şartlarının ağır olduğu coğrafyalarda bazı hizmetlerin olmasına karşın, bu hizmetleri yürütecek insan gücünün bu bölgeleri hizmet üretmek için tercih etmemesi nedeniyle de hizmete erişilse dahi, etkin ve yeterli hizmet alınamamaktadır. Bu durundan dolayı tüketiciler daha iyi hizmet almak için farklı bölgelere seyahat etmektedir.

Ülke politikaları: Ülkelerin politikaları tüketicilerin talebini etkilemektedir. Türkiye'de özellikle "sağlıkta dönüşüm programı" ile sağlık hizmetlerine ulaşım çok kolaylaştı ve buna bağlı olarak talepte de artış görülmüştür. Bu olumlu gelişmelerin yanında artan talebin getirdiği bazı problemlerden belki de en önemlisi sağlık çalışanı ve hekim sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak, sağlık çalışanlarındaki yorgunluk ve tükenmişlik durumudur. Hasta başına düşen hekim ve hemşire sayıları, hekimlerin sürekli olarak daha fazla hasta görmeleri, onları bir hastanın tetkik veya tedavi sürecini tam olarak sonuçlandırmadan bir diğeri ile ilgilenmek zorunda bırakmaktadır. Sorunu çözülmemiş hasta birkaç gün içerisinde sitem içerisindeki yeni bir başvuru olarak görülecektir. Sürekli olarak artan başvuru ve devam eden yorgunluk ile oluşan kısır döngü hastane randevu sistemlerini sağlık çalışanlarına daha rahat çalışma imkanı sunacak şekilde yapılandırarak kırılabilir. Bunun yanında kurumlar özelinde hekimlerimizin sağlığını ve iyilik hallerini daha fazla önemsememiz de gerekmektedir.

Kişisel çevre: Hizmet ya da ürünü daha önceden deneyimlemiş olan arkadaşlar, akrabalar, meslektaşlar ve ürünü kullanırken görülen diğer kişiler, hizmet ya da ürünün özelliklerini ve algılarını iletirler. Sosyal çevrenin deneyim, algı ve değerlendirmelerini paylaşarak meydana etkili gelen olumlu ya da olumsuz marka algısı, ürün ve hizmetlerin marka imajının oluşmasında olabilir (Erdil ve Başarir, 2009:219).

Deneyim: Daha önceden hizmet ya da ürünü deneyimlemiş olan müşteriler, önceki deneyimlerine bağlı olarak zihinlerinde olan çağrışımlar ve alınan hizmet ya da ürünle ilgili algıları en etkili imaj belirleyicisidir. Markanın özellikleri ve güvenirliği konusunda müşteriler daha önceden iyi bir şekilde bilgilenmiştir (Erdil ve Başarır, 2009:218).

2.6. Tüketici memnuniyeti

Oliver (1997), tüketici memnuniyetini "tüketicinin tüketimle ilgili, tatmin olma tepkisi" olarak tanımlamaktadır. Diğer bir tabirle memnuniyet "tatminkarlık ve tatmin olmama seviyeleri de dahil olmak üzere, bir mal veya hizmetin bir özelliğinden veya kendisinden, tüketimle ilgili keyif verici tatminkarlık yargısı" olarak tanımlamaktadır. Tatminin ortaya çıkması için gerekli belirleyiciler ortaya çıkan bir sonuç ve bu sonuçla karşılaştırma yapmak için alınacak referans noktasıdır (Duman, 2003:47).

Kalite, müşteri memnuniyeti ve müşteri sadakati birbirinden bağımsız olmayan üç temel faktördür. En etkili şekilde bu üç faktörü birlikte başarmak için Johnson ve Gustafsson, sürdürülmesi gereken üç etkinlikten bahsetmektedir (Edvardsson, vd, 2000).

- Müşterilerin değer verdiği ürün ve hizmet özellikleri hakkında müşteri bilgilerini toplamak ve bu özelliklerin sağladığı kişisel değerleri anlamak,
- Toplanan bilgileri kurum genelinde yaymak,
- Memnuniyeti, sadakati ve karlılığı arttırmak için ürün, hizmet veya süreçlerde sürdürmek, iyileştirmek veya yenilik yapmak için bu bilgileri kullanmak.

Müşteri memnuniyetini sağlamada en önemli faktörlerden bir diğeri de çalışanlardır. Çoğu şirkette, e-ticaret odaklı şirketler muhtemelen tek istisna olmakla birlikte, hizmet genellikle müşterilerle etkileşime giren çalışanlar aracılığıyla sağlanır (Szwarc, 2006:13). Bu etkileşimler yüz yüze (örneğin perakende satış mağazalarında, sağlık kurumlarında ve restoranlarda olduğu gibi) veya telefon, e-posta veya yazılı olarak yapılabilir. Çalışanlar, müşteri merkezi organizasyonun en önemli bileşenlerinden birisi olup, aynı zamanda şirketlerinin müşterileri konumunda da olabilir.

Şekil 2. *Müşteri Merkezli Organizasyon*
Kaynak: Szwarc, (2006:14).

Şirketlerin memnun ve sadık müşteriler kazanmasını sağlamak için yaptıkları katkı çok önemlidir. Çalışan memnuniyeti sağlanmaz ise bu durum müşteri memnuniyetine de yansıyacak ve kurumlar için önemli bir maliyet kaybı olacaktır. Memnun olmayan çalışanlar hastalık nedeniyle de iş gücü kayıplarına neden olacaklardır. Sonuç olarak, çalışanlar, müşteri memnuniyeti sağlamada çok önemli bir rol oynamaktadır. Dünyadaki en iyi hizmet felsefesine sahip olabilirsiniz, ancak yürütecek harika oyuncularınız yoksa oyunu kaybettiniz an meselesidir (Mitchell, 2003:90).

Tüm sektörlerde olduğu gibi sağlık sektöründe de tüketicilere sunulan hizmetin sağladığı faydalar ile tüketicilerin beklentilerinin karşılanması noktasında tüketici memnuniyeti ortaya çıkmaktadır (Özgüven, 2008:657-658). Sağlık sektöründe memnuniyet; hizmetin varlığını, sürekliliğini, sunumunu, hasta ile hizmeti verenlerin etkileşimini, hizmeti verenlerin yeterliliği ve iletişim özelliklerinin tümünü içinde barındıran geniş bir kavramdır. Sağlık hizmetlerinin bir sonucu ve bakım kalitesinin göstergesi olarak değerlendirilen hasta memnuniyeti günümüzdeki en önemli kavramlardan birisidir (Aksoy, 2014:187). Hasta memnuniyetini sağlama ile ilgili geçmişte çok basit yaklaşımlar vardı. Bu yaklaşımlar genellikle; konuşurken gözünüzle hastaya bakın, kendini tanıt, yatağın dibinde durmak yerine hastanın yanına oturun, nazik ol, sevecen ol, dakik ol, çorbayı sıcak tutun şeklindeydi. Diğer taraftan hasta bakımı genellikle ilaç tedavisi, tedavi açıklamaları, post-operatif ve diğer teknik veya bilgi

girişimleriyle ilgili olarak görülürdü (Press, 2007:2). Gerek sağlık hizmetlerinde gerekse de diğer tüm sektörlerde müşteri memnuniyetini sağlamak için toplam kalite yönetimi ve en iyi uygulama prensiplerini içeren sağlık hizmetleri yönetimi standartlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaçlar; (a) hizmet kalitesinin izlenmesi; (b) işyeri eğitim programları; (c) işyeri yönetimi ve müşteri odaklılık için bir ekip yaklaşımını koordine etmek; (d) müşteri memnuniyetini ölçen mekanizmalar geliştirmek şeklindedir (Irvine, 2002:38).

Sağlık hizmetlerinde hastaları memnun etmek ciddi çaba gerektirir. Kurumlar için hasta memnuniyetini, kurumun misyonunu gerçekleştirmek ve sürdürmek için temel bir strateji olmalıdır. Sağlık kurumları hasta memnuniyetini çok ciddiye aldığında (Press, 2007:2);

- Daha yüksek kalitede bakım elde ederler,
- Çalışanlar işlerinden daha fazla memnun olurlar,
- Maddi olarak sağlıklı kalma olasılığı daha yüksek olur
- Rekabetçi pozisyonları güçlendirilecek,
- Tıbbi hatalarda dava açılma ihtimali düşük olacaktır.

2.7. Tüketici Memnuniyetini Ölçümü ve Operesyonel Süreçlerin İyileştirilmesinde Kullanılan Yöntemler

1980'lerde, büyük Avrupa ve ABD işletme okulları, büyük uluslararası işletmelerle birlikte, şirketlerin finansal performanslarını iyileştirmelerine yardımcı olmak için bir dizi yeni yönetim teorisi geliştirmiştir. "Tam zamanında" (JIT) yönetimi ve "Toplam Kalite Yönetimi" (TKY) gibi yeni yönetim teorileri, işletmelerin işletilme şeklini ve nasıl yapılandırıldıklarını değiştirdi. Ticari şirketler bu dönemde daha fazla müşteriyi ürün veya hizmetlerini satın almaya veya satın almaya devam etmeye teşvik etmek için pazarlama ve reklamlara para yatırmaya devam ettiler. Şirketler 1980'lerde hizmet iyileştirmenin yollarını aramaya başladılar ve "pazar araştırması" kullandıkları iş araçlarından biriydi.

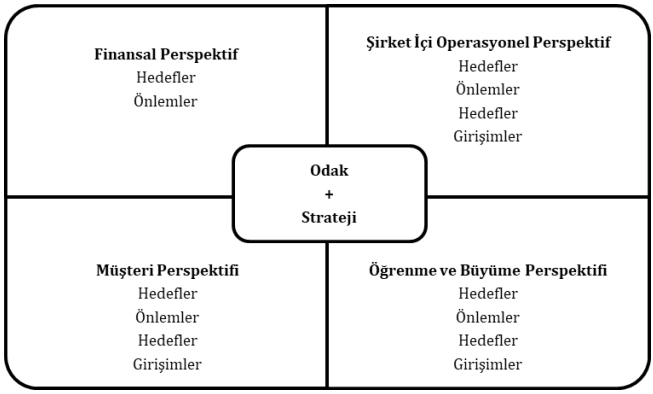
1990'ların başlarında, dünya ekonomisi başka bir büyük durgunluğa girmiş, bununla birlikte bu dönemde şirketlerin müşteri hizmetlerini görüntüleme ve yönetme şeklini değiştiren iki kavram ortaya çıkmıştır. Bu kavramlar dengeli puan kartı ve müşteri ilişkileri yönetimidir (CRM). Bu iki yöntem Kaplan ve Norton'un (1991) yönetime sağladığı finansal ve operasyonel bir dizi önlemdi. Müşteri memnuniyeti perspektifini sağlayan "kanıtların" çoğunu toplamak için pazar araştırması kullanılmış ve böylece müşteri memnuniyeti araştırmalarına olan ilgi ve harcama 1990'lı yıllarda çarpıcı bir şekilde artmıştır (Kaplan and Norton, 1991; aktaran:

Szwarc, 2006:9). Operasyonel iyileştirmeler için kullanılan bir diğer yaklaşım ise altı sigma'dır (Szwarc, 2006: 25).

CRM: Müşteri ilişkileri yönetimi, bireysel müşteri gereksinimlerini karşılamanın yanında, personelin hizmet ettikleri müşteriler hakkında daha fazla bilgi edinmelerini de sağlamıştır (Foss and Stone, 2002:18). CRM genellikle bir kuruluşun müşterileriyle olan ilişki türünü yönetmesini sağlayan sistem tabanlı araçlara atıfta bulunur. Bununla birlikte, sadece çeşitli pazarlama ve operasyonel bilgisayar sistemlerinden veri toplamaktan, en karlı müşterileri tanımlamak için programlar geliştirmekten, daha sonra onlara daha uygun ürünler ve hizmetler sunarak ilişkiyi "yönetmekten" fazlasını içermektedir. Tüm bunların yanında çok şeyler vaat eden CRM sistemleri çok az şey sağladığı eleştirisi de günümüzde yaygındır. Tüm bunlara ek olarak, pazarlamanın da bir işletmeye katkısı sürekli sorgulanmaktadır (Baker, 2003; Szwarc, 2006: 26).

Dengeli puan kartı (Balanced scorecard): Dengeli puan kartı Harvard Business School profesörleri Robert Kaplan ve David Norton tarafından geliştirilmiş olan ve dengeli puan kartı olarak isimlendirdikleri operasyonel ve stratejik kontrolle ilgili alternatif bir yaklaşımdır. Daha önceki uygulama ve kontrol yaklaşımlarının bazı zayıflıkları ve belirsizliklerinden yola çıkarak, stratejik planın uygulaması ve kontrolündeki finansal öğeyi dengelemek için örgütlerin neyi ölçmeleri gerektiğiyle ilgili açık bir formül sağlamak için dengeli puan kartı yaklaşımına yönelinmiştir (Karsavuran, 2013:79). Dengeli puan kartı, bir işletmedeki çeşitli paydaşların ihtiyaçlarını bütünleşmiş bir şekilde ele almaktadır. Ayrıca örgütlerin stratejilerini netleştirmesini, stratejilerini eyleme geçirmesini ve geri bildirimler elde etmesini sağlayan sadece bir ölçüm sistemi değil aynı zamanda bir yönetim sistemidir. Dengeli puan kartı, bir işletmedeki çeşitli paydaşların ihtiyaçlarını bütünleşmiş bir şekilde ele almaktadır. Kısa vadeli operasyonel gereklilikleri bir kuruluşun uzun vadeli hedef ve arzularıyla birleştirir. Bu şekilde, üst düzey yönetime işlerini stratejik hedeflerine doğru yönlendirmelerine yardımcı olacak bir dizi önlem sunar (Karsavuran, 2013:81).

Dengeli puan kartının dört ana bileşeni vardır: finansal perspektif, müşteri perspektifi, şirket içi operasyonel perspektif ve öğrenme ve büyüme perspektifidir (Kaplan ve Norton, 1996; aktaran: Szwarc, 2006: 18).



Şekil 3. Dengeli puan kartının üst düzey görünümü; *Kaynak: Kaplan and Norton, (1996: 76).*

Sağlık kurumları için Dengeli Puan Kartı, sağlığa nerede ve nasıl değer katılabileceğini göstermesi açısından gereklidir. Sağlık bakımı birbirine bağlı üç kategoride değerlerden etkilenir. Bunlar işletme değeri, çalışan değeri ve önemli değerlerdir. Dengeli Puan Kartı modelini sağlık kuruluşları kendi kendi organizasyonlarına uygun hale getirmeli ve kendi inisiyatifleri doğrultusunda geliştirmelidir (Özalp ve ark., 2008). Sağlık hizmetlerinde Dengeli Puan Kartı oluşumunda; hasta boyutu, klinik boyut, gelişim ve topluma odaklanmak, insan kaynakları, bakımın kalitesi ve hizmetler gibi ilave boyutlar kullanılabilir (Zelman ve ark., 2003).

Altı Sigma: Ürün kalitesinin ölçülmesine ve operasyonel süreçlerin iyileştirilmesine odaklanmakta ve süreç iyileştirmeleri ile maliyet tasarrufu yapılmaktadır. Ancak Altı Sigma bir maliyet düşürücü programdan daha fazlasıdır. Altı Sigma aslında, sıfır hata stratejisinin ulaşılabilir bir hedef olmasında yararlanılan bir istatistiksel yöntem düzeneğidir. Altı Sigma maliyetleri düşürmeyi hedeflerken, aynı zamanda müşteriye gerçekten önemli olan konularda iyileştirmelere odaklanarak, müşterinin değerini de arttırır. Ancak, Altı Sigma yaklaşımındaki süreçleri iyileştirmek yeterli değildir. Altı Sigma'nın amacı hatasız işlemlere ulaşmaktır. Bir başka deyişle, ilk ve her seferinde doğru yapmaktadır. Ayrıca, ürünün veya hizmetin işletilmesinden sonra kaliteyi ortadan kaldırmak yerine, kaliteyi bir ürün ve hizmet haline getirmeyi amaçlar. Altı Sigma yaklaşımı Motorola, IBM ve General Electric gibi çok sayıda şirkette uygulanmış ve karlılıkta gözle görülür bir artış sağlanmıştır (Çalışkan, 2006:63). Altı Sigma ilk olarak 1980'lerde Motorola'da geliştirildi. General Electric'in bu yaklaşımı benimsemesinin ardından Amerika Birleşik Devletleri'nde çok olumlu bazı ticari sonuçlar bildirmesinden sonra popülerlik kazandı. General Electric'in 1995'te uygulanmasını izleyen ilk beş yılda elde ettiği

tahmini faydaların 10 milyar ABD Doları olduğu iddia edilmiştir (www.isixsigma.com).

Altı Sigma beş aşamalı bir iyileştirme stratejisine dayanmaktadır. Müşteriler için neyin önemli olduğunu belirlemekle başlar, ardından kalite üzerinde en fazla etkiye sahip olan hayati niteliklerin belirlenmesi için çalışır. Bir sonraki adım, bu özellikler üzerindeki performansı ölçmektir. Üçüncü adım, mevcut performans ile "istenen" performans arasındaki boşlukları tespit etmek için sonuçları analiz etmektir. Dördüncü adım, tespit edilen kritik görevleri yerine getirmenin daha iyi yollarını bulmayı içerir. Son olarak, kazanılan kazançların korunmasını sağlamak için kontroller yapılmaktadır (Szwarc, 2006: 26)

Altı Sigma süreci üç ana alan üzerine odaklanmaktadır (Çalışkan, 2006:64);

- ✓ Çevrim zamanının azaltılması
- ✓ Kusurların/hataların azaltılması
- ✓ Müşteri memnuniyeti

Altı Sigma organizasyonlarında bulunan tüm personele aldıkları eğitimin türüne göre farklı yetki, sorumluluk ve ünvan yüklenmektedir. Altı Sigma'da unvan isimleri çeşitlilik göstermekte olup, bu çeşitlilik altı sigmanın uygulandığı organizasyon yapısı, uygulamanın kapsamı ve projelerin türüne göre değişebilmektedir. Altı Sigma'nın organizasyon yapısını şu şekilde sıralayabiliriz (Çalışkan, 2006:65);

- ✓ Üst Yönetim
- ✓ Üst Yönetim Temsilcisi
- ✓ Kalite Şampiyonları
- ✓ Uzman Kara Kuşaklar
- ✓ Kara Kuşaklar
- ✓ Yeşil Kuşaklar

Tablo 2. Sigma düzeyleri ve karşılığında milyonda kusur sayıları

Sigma Düzeyleri	**Milyonda Kusur Sayısı**
6 α	3,4
5 α	233
4 α	6210
3 α	66807
2 α	308537
1 α	690000

İşletmelerin başındaki yöneticiler, müşteri hizmetleri ve müşteri sadakat ile daha fazla ilgilenmeye başladıkça, yeni araştırma teknikleri ve modelleri geliştirildi (Simalto ve SERVQUAL gibi). Günümüzde pazarlama departmanları odaklarını "pazar araştırmasından", "tüketici görüşüne" değiştirdi ve geliştirdiler. Bu değişim ve gelişmeler çalışan memnuniyeti araştırmalarını ve kıyaslama ölçütlerini de içerecek şekilde genişledi.

Simalto (Eşzamanlı Çoklu Nitelik Seviyesi Değişimi): 1977'de hizmet sunumu öğelerinin daha net bir şekilde ölçülmesine yardımcı olmak için geliştirilen ve "takas" yaklaşımına dayanan bir araştırma ölçeğidir. Katılımcılara genellikle bir dizi özelliğin (hizmetin kullanılabilirliği veya telefona cevap verme süresi gibi hizmet unsuru) satırlar ve farklı düzeylerde listelendiği bir tablo verilir (bu yöntem yüz yüze bir durumda en iyi şekilde çalışır). Her katılımcıdan, birinci sınıf bir şirketin 'seviyelerinden" hangilerinin müşterilerine sunabileceği, mevcut tedarikçisinin hangi seviyeyi sağladığını ve hangilerinin kabul edilemez olarak, sunulan seçeneklerden hangisini sağlayacağı belirtilmelidir. Ayrıca, katılımcılardan hangi özelliklerin "en önemli" olduğunu düşündüklerini belirtmeleri istenir. Yaklaşımın kullanıcıları, dokuz seviyede 35'e kadar özniteliğin ölçülebileceğini iddia ederken, bununla birlikte takas metodolojilerinin eleştirmenleri, sürecin yanıt verenler için hızlı bir şekilde yorucu hale geldiğini ve niteliklerin ve seviyelerin azalmasının daha iyi olduğunu savunuyorlar (Szwarc, 2006: 29-30).

SERVQUAL: Bu yaklaşım ilk olarak 1980'lerin ortalarından sonlarına kadar Parasuraman, Zeithaml ve Berry (1985) tarafından geliştirilmiştir. Teorileri, memnun müşterileri sürdürmenin anahtarının, hizmet algılarının beklentilerine mümkün olduğunca yakın olmasını sağlamak olmasıdır. Yaklaşım, şirketler, diğer kuruluşlar ve akademisyenler tarafından dünya çapında yaygın olarak benimsenmiş ve kullanılmıştır. Bununla birlikte, birçok müşterinin değerini ve geçerliliğini sorguladığı için en çok tartışılan araştırma yöntemlerinden biri olmuştur. SERVQUAL müşterilerin mükemmel bir ürün veya hizmet sağlayıcısından ne beklediği ile hizmetin o ürün veya hizmetin şu anki sağlayıcısından ne olduğunu algıladıkları arasındaki boşlukları belirlemek için tasarlanmış bir araştırma metodolojisidir (Szwarc, 2006: 31-32). Hizmet kalitesi beklenen ile gerçekleşen performans arasındaki farktan yola çıkılarak belirlendiğinden SERVQUAL ölçeği kullanımı hem daha detaylı bilgi alma hem de güncellenmesi daha kolay olması nedeniyle hizmet kalitesini belirleyen araştırmalarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Yılmaz ve ark., 2007:300)

Tüketiciler kendilerine sunulan hizmeti değerlendirirken birtakım göstergeleri dikkate alırlar. Algılanan hizmetin iyi olduğuna karar verile-

bilmesi için gerekli olan temel göstergeler aşağıda özetlenmiştir (Parasuraman ve ark., 1985:41-50).

✓ Fiziksel olanakların maddi görünümü (insanların ve tesislerin fiziksel görünümü)

✓ Güvenilirlik (yapabileceklerini, zamanında ve şartnameye göre yapan kişi veya şirketler)

✓ Duyarlılık (bireysel gereksinimlere yardım ve karşılama isteği)

✓ Güvence (güven ve güveni göstermek ve işi yapmak için gerekli becerilere sahip olmak)

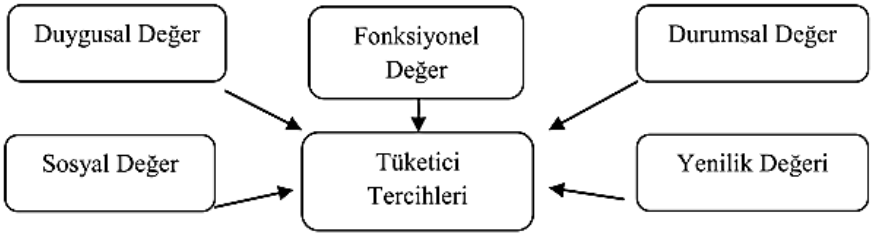
✓ Empati (müşteri ihtiyaçlarını anlamak ve bireyselleştirilmiş hizmet sunmak).

2.8. Tüketim değerleri

Tüketim Değeri Teorisi Sheth ve arkadaşları tarafından, tüketicilerin bir hizmet, ürün veya markayı neden tercih ettiklerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (Sheth ve ark., 1991:160). Sheth bu teorisine göre ;

- Tüketici tercihleri, tüketim değerlerinin bir fonksiyonudur,
- Herhangi bir seçim anında, tüketim değerinin her birinin katkısı farklı olabilir,
- Her tüketim değerinin etkisi birbirinden bağımsızdır (Sheth vd., 1991:161).

Tüketim Değeri Teorisi fonksiyonel (fiyat değeri ve kalite değeri), yenilik, durumsal, duygusal ve sosyal olmak üzere temelde 5 gruba ayrılmaktadır (Lin and Huang, 2012).



Şekil 4. Tüketim Değerleri Modeli*; Kaynak: Sheth vd., (1991: 160).*

Fonksiyonel değer: Alternatifin fonksiyonel değerinin tanımı; Algılanan fayda, alternatifin işlevsel, faydacı veya fiziksel performans kapasitesinden elde edilmiştir. Bir alternatif, göze çarpan fonksiyonel, faydacı veya fiziksel özelliklere sahip olarak fonksiyonel değer kazanır. Bir al-

ternatif, göze çarpan fonksiyonel, faydacı veya fiziksel özelliklere sahip olarak fonksiyonel değer kazanır. İşlevsel değer, seçim özelliklerinin bir profilinde ölçülür. Geleneksel olarak, işlevsel değerin tüketici tercihinin ana itici gücü olduğu varsayılmaktadır. Bu varsayım, Marshall (1890) ve Stigler'in (1950) ileri sürdüğü ve "rasyonel ekonomik insan" terimiyle popüler bir biçimde ifade edilen ekonomik fayda teorisinin temelini oluşturur. Bunlar; güvenilirlik, dayanıklılık ve fiyattır. Örneğin belirli bir otomobili satın alma kararı, yakıt ekonomisine ve bakım kaydına bağlı olabilir (Sheth ve ark., 1991:160-161).

Sosyal değer: Sheth (1991)'ne göre sosyal değer bir ya da birden fazla belirli bir sosyal gruba bağlı olarak algılanan fayda şeklinde tanımlanmaktadır. Eldeedilen bu sosyal fayda pozitif ya da negatif olarak demografik, sosyo-ekonomik ve kültürel (etnik) gruplarla ilgili olabilmektedir. Algılanan fayda, bir alternatifin bir veya daha fazla belirli sosyal grupla olan ilişkisinden elde edilmiştir. Bir alternatif, pozitif veya negatif basmakalıp demografik, sosyoekonomik ve kültürel-etnik gruplarla ilişkilendirme yoluyla sosyal değer kazanır. Sosyal değer, seçilen imge profilinde ölçülür. Yüksek düzeyde görünür ürünler (örneğin giyim, takı) ve başkalarıyla paylaşılacak ürün veya hizmetleri (örneğin, hediyeler, eğlencede kullanılan ürünler) içeren seçenekler genellikle sosyal değere göre belirlenir. Örnek olarak, belirli bir otomobil markası olabilir (Sheth ve ark., 1991:161). Rogers (1962) ve Robertson (1967) çalışmalarında, kişilerarası iletişim ve bilginin yayılması sonucunda tüketici seçiminde sosyal değerlerin önemini göstermiştir.

Duygusal değer: Algılanan fayda, bir ürün ya da hizmetin duyguları ya da duygusal durumları uyandırma kapasitesinden elde edilmiştir. Bir alternatif, belirli duygularla ilişkilendirildiğinde veya bu duyguları hızlandırırken veya devam ettirirken duygusal bir değer kazanır. Duygusal değerler, tüketim tercihlerinde "bağlılık, nostalji, heyecan" gibi pozitif şekilde ve "korku, suçluluk, kızgınlık" gibi negatif şekilde ortaya çıkabilmektedir (Sheth ve ark., 1991:161).

Yenilik değeri: Sheth vd. (1991)'ne göre algılanan fayda, ürün ya da hizmetlerin merak uyandırma, yenilik sağlama ve/veya bilgi edinme isteğini yerine getirme kapasitesinden elde edilmiştir. Bir ürün ya da hizmet tüketicilerin hayatına bir yenilik katıp, merak uyandırıyor ve bilgi sahibi olma arzusunu uyandırıyorsa yenilik değeri kazanır (Sheth ve ark., 1991:162). Yenilikçilik veya bir tüketicinin yeni ürünleri benimseme eğilimi, Rogers ve Shoemaker (1971) tarafından geliştirildi.

Durumsal değer: Sheth vd. (1991)'ne göre algılanan fayda, belirli bir durumun veya seçim yapan kişinin, karşılaştığı koşulların bir sonucu olarak bir alternatif tarafından edinilir. Belirli bir durum karşısında sağla-

yacağı fonksiyonel veya sosyal fayda göz önüne bulundurularak, ürün ya da hizmetin seçilmesi durumunda durumsal değer oluşmaktadır. Örneğin, bazı ürünler yalnızca mevsimsel değere sahiptir (örneğin, Noel kartları), bazıları "ömür boyu bir kez" (örneğin bir gelinlik) ile ilişkilidir ve bazıları yalnızca acil durumlarda (örneğin ambulans servisi) kullanılır. Durum geçtiğin de ise ürünün o an sağladığı fayda azalmaktadır (Sheth ve ark., 1991:162).

3. Sonuç

Tüketici davranışlarını, birçok özelliğe göre tanımlamak her ne kadar kolay gibi gözükse de günümüzdeki ayrımcı uygulamalar, ülke politikaları, adil olmayan rekabet ortamı, ekonomik krizler, dünyada bazı ülkelerde yaşanan savaşlar tüketicilere ve toplumlara zarar vermektedir. Bunun sonucu olarak aşırı bir güvensizlik ortamı oluşmaktadır. Katona (1975), tüketicilerin yalnızca ekonomik değişkenlere verdikleri tepkiler tarafından değil, aynı zamanda ekonomi ile ilgili olmayan politik krizler ve savaşlar gibi faktörler tarafından belirlendiğini belirtmiştir (Özdemir, 2013:8).

Tüketici davranışlarının eğilimlerinin ölçülmesi ile tüketicilerin istek, beklentileri ve memnuniyetleriyle ilgili bir yargıya varmak mümkündür. Türkiye'de bir üniversite yemekhanesi hizmetleri üzerine yapılan bir araştırmada müşteri memnuniyetini etkileyen en önemli faktörlerin, yemeğin kalitesi, yemekhane fiziksel ortamı, destek ve çalışan hizmetleri ile ilgili hususlar olarak belirlenmiştir (Duman, 2003:54).

Tüm dünyada gelişen sektörlerden birisi olan sağlık sektörü, kurumların ve farklı kişilerin karmaşık ilişkilerinin olduğu bir sektördür. Sağlık hizmetleri özellikleri bakımından diğer tüm hizmet sektörlerinden ayrılmakta ve insan sağlığının geri kazandırılması ve hastalıkların önlenmesi süreci ile büyük öneme sahiptir. Sağlığın tüketicisi olan hasta ve sağlığın korunması noktasında toplumdaki bireyler, sağlıklarıyla ilgili her türlü talep ve masraftan çoğunlukla kaçınmazlar.

Tengilimoğlu sağlık hizmetlerinde "ürünü" somut olan mallar (tıbbi araç ve gereçler, tıbbi cihazlar, laboratuvar ile tedavi malzemeleri, ilaçlar, protez, ortez vb.) şeklinde tanımlamıştır. Soyut olan hizmetler ise; muayene, ameliyat, checkup, fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi ürünlerdir. Genişletilmiş hizmetler ise; teknik hizmetler, yemek hizmetleri, idari hizmetler, temizlik hizmetleri, sterilizasyon hizmetleri, otelcilik hizmetleri, ambulans hizmetleri, otopark, kafeterya, danışma, insan kaynakları ve mali işler gibi hizmetlerdir (Tengilimoğlu, 2016:168).

Sağlık kurumlarının Türkiye'de çok fazla hastaya hizmet vermesinin yanında sağlık personeli ve MR, tomografi gibi tıbbi cihazların geçmişe göre artmış olmasına rağmen hala yeterli sayıda

olmaması yüzünden bazen bekleme sürelerinin uzun olmasına neden olmaktadır. Bu durum sağlıktaki hasta memnuniyetini ve sağlık kurumlarına olan talebi olumsuz olarak etkilemektedir. Sağlıkta hasta memnuniyetinin artırılması için, gerekli sağlık personeli ihtiyacının karşılanması oldukça önemli bir faktördür.

Sonuç olarak, kişisel, psikolojik, sosyal v e kültürel gibi özellikler tüketiciler hakkında önemli ipuçları vermektedir. Bu özellikler çoğu zaman birlikte de görülmesi açısından oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Buradan yola çıkarak, tek bir faktöre bakarak tüketici davranışlarını anlamak yanlış olacaktır. Topluluklar aynı sosyal veya kültürel özellikler taşısa da farklı psikolojik veya kişilik özelliklerine sahip olabilirler. Dolayısıyla tüm bunlar göz önünde bulundurularak, tüketici memnuniyeti ve tüketici eğilimleri ölçülmelidir. Ortaya çıkan sonuçlar ile kurumlar tüketicilerin beklenti ve memnuniyet düzeyine göre kendilerini şekillendirmeli ve geliştirmelidirler.

KAYNAKLAR

Aker, D. (2009), *Marka Değeri Yönetimi: Bir Marka İsminin Değerinden Yararlanmak*, İstanbul: Mediacat Kitapları.

Aksoy, A. D. (2014). Sağlık hizmeti pazarlamasında tüketici memnuniyeti: hastanede yatan yaşlıların hastane hizmetlerine ilişkin görüşleri. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi,* 173(173), 185–96.

Apaydın, H. (2002). Burçların dini tutum ve davranışlarla ilişkisi. *Din bilimleri Akademik Araştırma Dergisi*, 2(2), 183-206.

Arpacı, T. ve diğerleri, (1992), Pazarlama, Gazi Yayınları, Ankara.

Baker, S. (2003). New Consumer Marketing. British Library Cataloguing İn Publication Data.

Beğer, T. ve Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim,* 25, 1–3

Berber, Ş. (2003). Modern bir olgu olarak sosyal sınıflar. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi,* (9), 223-32.

Blackman, S. (2005). "Youth Subcultural Theory: A Critical Engagement with the Concept, Its Origins and Politics, from the Chicago School to Postmodernism" *Journal of Youth Studies* 8 (1): 1–20.

Calhoun, C., D., Light and S., Keller, (1994) Sociology, New York: Mc Graw Hill Inc.

Cemalcılar, İlhan, (1999). Pazarlama-Kavramlar, Kararlar, İstanbul: Beta.

Chaudhuri, A. (2006). *Emotion and reason in consumer behavior.* Routledge.

Cömert, Y., ve Durmaz, Y. (2002). Tüketicinin tatmini ile satın alma davranışlarını etkileyen faktörlere bütünleşik yaklaşım ve Adıyaman ilinde bir alan çalışması. *Journal of Yasar University,* 1(4), 351-75.

Çalışkan, G. (2006). Altı Sigma ve Toplam Kalite Yönetimi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi,* 5(17), 60-75.

Demirtaş, H., Demirtaş, H., Cömert, M., ve Özer, N. (2011). Öğretmen adaylarının özyeterlik inançları ve öğretmenlik mesleğine ilişkin tutumları. *Eğitim ve Bilim,* 36(159), 96-111.

Duman, T. (2003), Richard L. Oliver'in tüketici memnuniyeti (consumer satisfaction) ve tüketici değer algısı (consumer value) kavramları hakkındaki görüşleri: teorik bir karşılaştırma, *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi,* 5(2),45-56

Durmaz, Y. (2008). *Tüketici Davranışı,* Detay Yayıncılık.

Durmaz, Y., Bahar, R., ve Kurtlar, M. (2011). Kişisel faktörlerin tüketici satın alma davranişlarina etkisi üzerine bir araştirma. *Akademik Yaklaşımlar Dergisi,* 2(1), 114-133.

Edvardsson, B., Johnson, M. D., Gustafsson, A., & Strandvik, T. (2000). The effects of satisfaction and loyalty on profits and growth: products versus services. *Total Quality Management,* 11(7):917–27.

Eke, B. (1982). Tüketimin sosyolojik anlami. *Sosyal Siyaset Konferansları Dergisi,* 3, 413–28.

Engel, J. F., Blackwell, R. D. & Miniard, P.W. (1995). Consumer Behavior, Florida, The Dryden Press, Eight Edition.

Erdil, T., ve Başarır, Ö. (2009). Marka çağrışımları ve satın alma davranışı üzerine olan etkisinin ölçümlenmesi. MU Iktisadi ve Idari Bilimler Dergisi, 27(2), 213-31.

Foss, B., & Stone, M. (2002). CRM in financial services: a practical guide to making customer relationship management work. Kogan Page Publishers.

Gabbott, M., & Hogg, G. (1994). Consumer behaviour and services: a review. *Journal of Marketing Management, 10*(4), 311–24.

Gümüş, R. (2018). Pazarlama faaliyetlerinin sağlık sektörüne uygulanması: bir literatür İncelemesi. *Bulletin of Economic Theory and Analysis,* 3(4), 217-35.

Gümüş, S. (2013). *Sağlık hizmetlerinin pazarlanması ve reklamın etkileri* (Vol. 61). Hiperlink eğit. ilet. yay. san. tic. ve ltd. sti.

Hasta Hakları Yönetmeliği, Https://www.saglik.gov.tr/TR,10461/hasta-haklari-yonetmeligi.html Erişim Tarihi: 07.07.2019

Hollingworth, S. (2015). Performances of social class, race and gender through youth subculture: putting structure back in to youth subcultural studies. *Journal of Youth Studies,* 18(10), 1237–56.

Irvine, R. (2002). Fabricating “health consumers” in health care politics. *Consuming health: The commodification of health care*, 31-47.

Jackson, T., Jager, W., & Stagl, S. (2004). Beyond insatiability–needs theory, consumption and sustainability. In *The ecological economics of consumption*. Edward Elgar Publishing.

Kaplan, Robert S and Norton, David P (1996) *The Balanced Scorecard: Translating Strategy İnto Action,* Harvard Business School Press, Boston, Mass

Kargi, B. (2014). Türkiye Ekonomisinde Sürekli Gelir Hipotezine İlişkin Kanıtlar Zaman Serileri Analizi (2004-2012) *Akademik Bakış Dergisi,* (42), 1-17.

Karsavuran, S. (2013). Stratejik Değerlendirme ve Kontrol: Dengeli Puan Kartı'nın Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 16(2), 69-89.

Kaya S. (2017). Türkiye’nin tüketim fonksiyonu: yapısal kırılmalı zaman serisi analizi (1998-2016). *İktisat Politikası Araştırmaları Dergisi,* 5(1), 1-34.

Keynes, J. M. (1936) The General Theory of Employment, Interest and Money. McMilllan: London, United Kingdom.

Kim, D. H. (1998). The link between ındividual and organizational learning. The Strategic Management Of Intellectual Capital, 41–62

Kocadaş, B. (2006). Kültür ve medya. *Journal of Human Sciences*, 1(1), 1-8.

Koç, E. (2007). Tüketici Davranışları ve Pazarlama Stratejileri: Global ve Yerel Yaklaşım. Ankara: Seçkin Yayıncılık.

Lin, P. C., & Huang, Y. H. (2012). The İnfluence Factors On Choice Behavior Regarding Green Products Based On The Theory Of Consumption Values. *Journal Of Cleaner Production,* 22(1):11–18.

Loudon, D., & Della Bitta, A. J. (1988). Consumer behaviour: Concept and cases. Mc Graw-Hills Pvt Ltd., New Delhi,.

Mankıw, N. G. (1992) Macroeconomics, Worth Publishers, Inc.: United States of America.

Mitchell, J. (2003). Hug Your Customers: Love The Results.

Modigliani, F. (1963). "The Life Cycle Hypothesis of Saving: Aggregate Implications and Tests. American Economic Review, 55-84

Mowen, J. C. (1990). Consumer Behavior. 2 nd Ed., New York: Macmillan Publishing Company.

Mucuk, İ. (1994). Pazarlama İlkeleri. DER Yayınları 6. Baskı, İstanbul

Nuri Çalık, Pazarlama Yönetimi, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 1478 Açık Öğretim Fakültesi Yayını No: 791, Eskişehir- 2003.

Odabaşı, Y. ve Barış, G. (2010). Tüketici Davranışı. İstanbul: MediaCat.

Orel, F. D., Bozdemir, M., ve Demirkılıç, N. (2017). Tüketim değerleri, satın alma niyeti ve satın alma davranışı arasındaki ilişkilerin incelenmesi: fonksiyonel gıdalar üzerine bir çalışma. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 26(3), 241-56.

Önen, S. M., ve Kanayran, H. G. (2015). Liderlik ve motivasyon: kuramsal bir değerlendirme. *Birey ve Toplum Sosyal Bilimler Dergisi,* 5(2), 43-64.

Özalp H., Baş S., Türkeli Akal U., Egeli Ü. (2008) Sağlık Sektöründe Stratejik Yönetim Modeli Olarak Kurumsal Karne Uygulaması: Vakıf Gureba Hastanesi. 6. Sağlık Yönetimi Kongresi, Muğla, s.79-95.

Özcan, S. O. (2010). Internet pazarlama faaliyetlerinde tüketici satin alma karar süreci. IUYD, 1(2), 29-39.

Özdemir, G. Z. (2013). Tüketici güveninin tüketim harcamaları ile ilişkisi ve öngörü gücü: Türkiye örneği. Türkiye Cumhuriyet Merkez Bankası İletişim ve Dış İlişkiler Genel Müdürlüğü Uzmanlık Yeterlilik Tezi, 1-97.

Özgüven, N. (2008). Hizmet pazarlamasında müşteri memnuniyeti ve ulaştırma sektörü üzerinde bir uygulama. *Ege Akademik Bakış Dergisi,* 8(2), 651-82.

Parasız, İ. (1998) Makro Ekonomi, Teori ve Politika, 7. Baskı. Ezgi Kitabevi Yayınları: Bursa.

Parasuraman, V. A. Zeithaml, V. Berry, L.(1985). A Conceptual Model of Service Quality and Its Implications for Future Research; J of Marketing Vol.49, No.4, 41-50.

Pehlivan, G. G., ve Utkulu, U. (2007). Türkiye'nin tüketim fonksiyonu: parçalı hata düzeltme modeli bulguları. *Akdeniz Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, *7*(14), 39-65.

Press, I. (2007). Patient Satisfaction Understanding And Managing The Expen Ence Of Care. Health Progress, 8, 3.

Ringel, J. S., Hosek, S. D., Vollaard, B. A., ve Mahnovski, S. (2002). The Elasticity Of Demand For Health Care A Review Of The Literature Health System. National Defense Research Institute.

Romer, D. (1996). Advanced Macroeconomics. The McGraw-Hills Companies. *Inc. Singapore*.

Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. https://www.saglik.gov.tr/TR,62400/saglik-istatistikleri-yilligi-2018-yayinlanmistir.html Erişim Tarihi: 22/04/2020

Sarıipek, D. B. (2017). "İhtiyaç" kavramı ekseninde sosyal koruma: temel ihtiyaçlar yaklaşımı. *İnsan ve İnsan Dergisi,* 4(12), 43–65.

Seker, S. E. (2014). Maslow'un İhtiyaçlar Piramiti (Maslow Hierarchy of Needs). YBS Ansiklopedisi, 1(1), 43-45

Sheth, J. N., Newman, B. I., ve Gross, B. L. (1991). Why We Buy What We Buy: A Theory Of Consumption Values

Sheth, J.N., Howard, J.A. (1969). The Theory of Buyer Behavior (Marketing), John Wiley Publishing.

Solomon, M. R. (1994). Consumer Behavior: Buying, Having and Being. 2nd Ed., Massachusetts: Paramount Publishing

Stolley, K. S. (2005). *The basics of sociology*. Greenwood Publishing Group.

Swenson A. C. (1992). Selling to a Segmented Market, Illinois, Second Edition, NTC Publishing Group Lincolnwood.

Szwarc, P. (2006). Researching customer satisfaction ve loyalty: how to find out what people really think. Market Research İn Practice, 43(06), 43-3482

Taylor, L. D., & Houthakker, H. S. (2009). Consumer demand in the United States: Prices, income, and consumption behavior. Springer Science & Business Media.

Tekvar, S. O. (2016). Tüketici davranışlarının demografik özelliklere göre tanımlanması. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi,* 5(6), 1601–1616.

Tengilimoğlu, D. (2014). *Sağlık Hizmetleri Pazarlaması* (3. Baskı). Siyasal Kitabevi, Ankara.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Temel İstatistikler. http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist Erişim Tarihi: 22/04/2020

Wells, W. D. & Prensky, D. (1996). Consumer Behavior. Kanada: John Wiley & Sons, Inc

What Is Six Sigma?, Https://www.isixsigma.com/new-to-six-sigma/what-six-sigma/ Erişim Tarihi: 06.07.2019

Who Frequently Asked Questions, https://www.who.int/hia/about/faq/en/ Erişim Tarihi: 06.07.2019

Wright, R. (2006). Consumer Behaviour. UK: Cengage Learning EMEA

Yıldırım, Y. (2016). Tüketicinin satın alma karar sürecinde bilgi kaynakları ve güvenirlikleri: referans grubu olarak yakın çevrenin etkisinin incelenmesi. Akademik Yaklaşımlar Dergisi, 7(1), 214-231.

Yılmaz, V., Filiz, Z., ve Yaprak, B. (2007). SERVQUAL Yöntemiyle Yükseköğretimde Hizmet Kalitesinin Ölçülmesi. Anadolu University Journal of Social Sciences, 7(2).

Zaltman, G., & Vertinsky, I. (1971). Health Service Marketing: A Suggested Model. *Journal Of Marketing,* 35(3), 19–27.

Zelman W. N., Pink G. H., Matthias C. B. (2003) Use of The Balanced Scorecard in Health Care. Journal of Health Care Finance, 29(4): 1-16.

Zerenler M, Öğüt A, 2007. Sağlık sektöründe algılanan hizmet kalitesi ve hastane tercih nedenleri araştırması: Konya. *Selcuk University Social Sciences Institute Journal,* (18), 501-19.

Bölüm 12

YENİ NESİL BİR CAM İYONOMER SİMAN: CAM KARBOMER

Zeynep Buket KAYNAR[1]

1 Dr. Öğrt. Üyesi Zeynep Buket Kaynar Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Diş hekimliğinde estetik amaçlı kullanılan restoratif materyallerden ilki akrilik rezinlerdir. Akrilik rezinlerin yüksek polimerizasyon büzülmesi göstermesi, ısısal genleşme katsayının diş ile uyumlu olmaması, renk değişikliği ve pulpa üzerinde zararlı olması gibi dezavantajları nedeniyle restoratif alandaki uygulamaları sınırlandırılmıştır [(1)].

Kompozit rezinler akrilik rezinlerin olumsuz özelliklerini elimine etmek amacıyla diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kompozit rezinlerin de polimerizasyon büzülmesi göstermesi, renk değişikliğine uğraması, mikrosızıntıya bağlı çürüklerin meydana gelmesi araştırmacıları alternatif materyal arayışına yönlendirmiştir [(2)].

Cam iyonomer simanlar Wilson A.D. ve Kent B.E. isimli araştırmacılar tarafından 1972 yılında geliştirilmişlerdir [(3)]. Cam iyonomer simanların toz kısmı floroalümina silikat taneciklerinden, likit kısmı ise poliakrilik asitten oluşur [(2)]. Uzun dönem flor salınımı cam iyonomer simanların en önemli avantajlarından sayılmaktadır. Bununla beraber, biyouyumululuğunun yüksek olması, diş sert dokularına kimyasal bağlanabilmesi, çürük önleyici etki göstermesi, dentine yakın genleşme katsayısına sahip olması diğer olumlu özellikleridir. Bütün bu olumlu özelliklerine rağmen basınç ve gerilme kuvvetlerine karşı dayanıksız olmaları, estetik beklentileri karşılamadaki yetersizlikleri, kırılma ve aşınma dirençlerinin düşük olması, çalışma süresinin kısa ve sertleşme süresinin uzun olması mekanik ve fiziksel özellikleri daha iyi bir materyal elde etme arayışına yol açmıştır [(4)].

Cam iyonomer simanların geliştirilmesi yönünde yapılan çalışmalar sonucunda birçok yeni materyal piyasaya sunulmuştur. Bunlara metal partiküllerin eklenmiş olduğu cam iyonomerler (ör: Ketac Silver, 3M ESPE, Seefeld, Almanya), 1992'de tanıtılan rezin modifiye cam iyonomer simanlar, yüksek viskoziteli simanlar, nano-iyonomerler, kompomerler ve çok yeni bir materyal olan cam karbomer simanlar örnek gösterilebilir [(5, 6)].

Bu derlemenin amacı, cam iyonomer simanların gelişimini ve yeni nesil cam iyonomer bazlı restoratif simanlardan, cam karbomer dolgu materyalini detaylıca ele almaktır.

Cam iyonomer simanların uygulama alanlarına göre sınıflandırılması [(7)]

Tip I: Kuron, köprü, inley ve ortodontide braketlerin simantasyonunda kullanılırlar. Hızlı sertleşme süresine sahiptirler. Radyoopak görüntü verirler.

Tip II: Restoratif tedavi amaçlı kullanılırlar.

Tip III: Kaide materyali ve pit ve fissür örtücü olarak kullanılırlar.

Tip IV: Kanal dolgu patı olarak kullanılırlar.

Cam iyonomer simanların içeriklerine göre sınıflandırılması [8]

I. Geleneksel cam iyonomer simanlar (GCİS)[2]

II. Hibrit cam iyonomer simanlar

a. Rezin modifiye cam iyonomer simanlar (RMCİS)

b. Poliasit modifiye kompozit rezinler (Kompomerler)

III. Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar (YVCİS)

IV. Giomerler

V. Nano-iyonomerler

1. Geleneksel Cam İyonomer Simanlar

GCİS'ler, uzun süre flor salmaları ve reşarj olabilmeleri en önemli özelliklerindendir. Sertleşme mekanizmaları asit-baz reaksiyonuna dayanır.

Flor içeren, stronsiyum veya kalsiyum bazlı alümino-silikat cam tozları GCİS'lerin temel yapısını oluşturur. Floroalümina silikat cam ile polikarboksilik asit reaksiyona girer. Poliakrilik asit, maleik asit, itakonik asit kopolimeri, tartarik asit ise içeriğinde bulunan diğer asit bileşenleridir.

Floroalüminasilikat cam tozu ile poliakrilik asidin sulu solüsyonundaki bileşenlerin karıştırılması sonrası, cam tozlarının asit gruplarını nötralize etmesiyle cam iyonomer simanların sertleşmesi gerçekleşir [9, 10].

Geleneksel cam iyonomer simanların avantajları:

1. Diş yapıları ile uyumlu termal genleşme gösterirler [11-13].

2. Mine ve dentine kimyasal olarak bağlanabilirler [11].

3. Rezin esaslı materallere karşı daha düşük büzülme gösterirler [14].

4. Biyouyumlulukları yüksektir [14].

5. Florür salınımı ve florür reşarj özellikleri vardır [14, 15].

Geleneksel cam iyonomer simanların dezavantajları:

1. Mekanik direnci, kompozitlere ve amalgamlara göre daha düşüktür [16, 17].

2. Neme karşı yüksek hassasiyet gösterirler [16, 18].

3. Kompozitler kadar iyi cilalanabilirlik ve estetik özelliklere sahip değildirler [16].

2

2. Hibrid cam iyonomer simanlar

Rezin modifiye cam iyonomer simanlar

Cam iyonomer simanların içeriğindeki değişikler sonucu kompozit yapısına benzer siman elde edilmiştir. Rezin modifiye cam iyonomer simanların (RMCİS) tozunu floroalümina silikat tanecikleri, likit kısmını ise poliakrilik asit, HEMA (hidroksimetakrilat) ve su oluşturmaktadır. Sertleşme mekanizması; geleneksel cam iyonomer simanlardaki gibi asit-baz reaksiyonu ile başlar ve buna ek olarak HEMA'nın ışıkla ve kimyasal olarak sertleşmesi ile gerçekleşir. İlk 24 saat sonrasında basma dayanıklılığının GCİS'lerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, içeriğindeki rezin monomerinin ışıkla sertleşmesi sayesinde 2-3 kat daha fazla basma dayanımına sahip olduğu belirtilmiştir [(19)]. RMCİS dişe kimyasal ve mekanik olarak bağlanır. Kimyasal bağlanması asit-baz reaksiyonunu takiben gerçekleşirken içeriğindeki HEMA dentinin ıslanabilirliğini ve materyalin dişe penetrasyonunu arttırmakta rol oynar. Mikromekanik bağlanmanın ise poliakrilik asidin dentin dokusunda oluşturduğu demineralizasyon sayesinde olduğu düşünülmektedir [(20)]. RMCİS'ların mine ve dentine bağlanma kuvvetlerinin GCİS'lere kıyasla 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [(21)]. GCİS'lere göre estetik üstünlüklerinin yanı sıra, kırılma ve aşınma dirençleri de yüksektir [(13)].

Diş dokusuna yakın termal genleşme kat sayısına sahip olmaları RMCİS'lerin kompozitlere kıyasla bilinen en büyük avantajıdır. Bu özelliği sayesinde kök ve servikal çürüklerin restorasyonunda rahatlıkla kullanılabilirler.

RMCİS geleneksel cam iyonomerler gibi florür içerirler ve florür reşarj özelliğine sahiptirler.

Genel olarak kullanım endikasyonları; süt dişlerinde sınıf I, II, III kavitelerin, daimi dişlerin sınıf V kavitelerin restorasyonlarıdır.

Poliasit modifiye kompozit rezinler

Kompozit rezin ile cam iyonomer simanların olumlu özelliklerinden faydalanılarak poliasit modifiye kompozit rezinler üretilmiştir. Kompomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikler bakımından kompozit rezinler ile daha çok benzerlik gösterir. %20-30 oranında CİS, %70-80 oranında kompozit rezin içerirler.

Kompomerlerin diş dokularıyla bağlantısının, RMCİS ve kompozit rezinler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kompomerlerin mine ve dentine olan bağlantısının RMCİS'ten daha üstün, kompozit rezinlerden ise daha zayıf olduğu bildirilmiştir[(22)]. Kompomer uygulamalarında asitle pürüzlendirme basamağına gerek yoktur. Bu durum özellikle çocuk hastaların

tedavisinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Buna karşın, Abate ve ark. yaptıkları bir çalışmada, adezivden önce mineye %35 fosforik asit uygulamasının kompomerin bağlanma kuvvetini arttırdığını, ancak dentin ve sementte uygulamanın gerekli olmadığını bildirmişlerdir [23].

Kompomerlerin sertleşme mekanizması; ışıkla polimerizasyonun ardından asit-baz reaksiyonu ile devam eder. Aşınmaya karşı dirençleri GCİS ve RMCİS'lere göre daha yüksek, kompozitlere göre daha zayıftır. Flor rezervuarı özellikleri yoktur ve flor salınımları GCİS'lere göre daha düşüktür.

Kompomerler sıklıkla süt dişlerinin restorasyonunda tercih edilirler. Bunun yanında aşağıdaki durumlarda da kullanılmaları mümkündür;

- Sınıf II ve V kavitelerin restorasyonunda,
- Servikal erozyon ve abrazyonlarda,
- Kök çürüklerinde ve süt dişlerinin restorasyonlarında oldukça sık kullanılmaktadırlar [13, 23].

3. Yüksek vizkoziteli cam iyonomer simanlar (YVCİS)

Cam iyonomer simanlardan daha dayanıklı bir materyal elde ederek, endikasyon sınırlarını genişletmek amacıyla geliştirilmişlerdir [24, 25]. YVCİS'leri GCİS'lerden ayıran en önemli fark toz-likit oranındaki değişikliktir. GCİS'lerdeki toz-likit oranı 3:1 veya 4:1 iken, YVCİS'de bu oran 6:1 veya 7:1'dir [26, 27].

Sertleşme mekanizmaları asit-baz reaksiyonuna dayanır. Flor salınımları ve biyouyumlulukları açısından GCİS'e benzerler. Daimi restorasyonlarda kullanım endikasyonları olması,YVGİS'leri GCİS'lerden ayırır. Kapsül formunda kullanıldığında vakum altında makine ile karıştırıldığında daha az pöröziteye sebep olarak materyalin dayanıklılığının arttığı bulunmuştur. YVCİS'lerin aşınma direnci GCİS'lere göre daha yüksektir[26]. Yüksek yüzey sertliği ve düşük çözünme özelliği göstermeleri en önemli avantajlarındandır [27]. Yüksek vizkoziteli kapsül formundaki cam iyonomer simanların rezin içerikli yüzey örtücüleri ile birlikte kullanılmaları önerilmektedir.

Yüksek vizkoziteli cam iyonomer simanlara rezin içerikli yüzey örtücü uygulanması

Geleneksel CİS'lerin sertleşme sürecinin başlangıcındaki nem kontaminasyonu ve dehidratasyon, cam iyonomer simanların mekanik dayanıklılığı ve aşınmaya karşı direnç gibi birçok fiziksel özelliğini olumsuz etkilemektedir [28-30]. Cam iyonomer simanın nem ile erken temasıyla ortaya çıkan bu dezavantajını ortadan kaldırabilmenin yolu, su geçirmeyen yüzey örtücülerle örtülmesidir [31, 32].

Işıkla sertleşen, yüksek hidrofilik özellikli ve düşük vizkoziteye sahip yüzey örtücüler, YVCİS materyalinin fiziksel özelliklerini uzun dönem korumak amacıyla geliştirilmiştir. Bazı araştırmacılar, ışıkla sertleşen yüzey örtücülerin sertleşme sırasında su ile restorasyon yüzeyinin temasını kısıtlamasının yanı sıra polimerizasyon büzülmesini de azalttığını bulmuşlardır [25, 33].

Yüzey örtücü uygulamalarının, restorasyon yüzeyinde çatlak oluşumunu ve translüsensi kaybını engelleyerek materyalin estetik özelliklerini de olumlu yönde etkiledikleri bildirilmiştir [34]. Ayrıca nanopartikül içerikli yüzey örtücülerin abraziv kuvvetlere karşı materyali daha dirençli hale getirdikleri belirtilmiştir [35, 36].

4. Giomerler

Giomerler rezin matriks içerisine önceden reaksiyona girmiş cam doldurucuların (PRG-Pre-reacted Glass Ionomer Fillers) ilavesiyle oluşturulmuştur. Floroalüminosilikat partiküllerinin poliasit ile sulu ortamda gerçekleştirdiği asit-baz reaksiyonları sonucu PRG partikülleri oluşur [37]. Asit-baz reaksiyonunu takiben rezin ile birleşme gerçekleşir [38]. Giomerlerde cam iyonomer simanlarda olduğu gibi hidrojel fazı görülmez. Önceden reaksiyona girmiş hidrojel içerisindeki iyon değişimi giomerlerin florid salım mekanizmasını açıklar [39].

Giomerler de kompozitler ve kompomerler gibi ışıkla polimerize olurlar [40]. Ortamda florür salımı olduğu sürece giomerlerin florid geri alım özelliğine sahip olduğu bilinmektedir [37, 41].

Cam iyonomer simanlardaki gibi flor salımı ve reşarj özelliklerinin yanında kompozitlerin cilalanabilirlik ve estetik özelliklerini de taşırlar.

Yapılan bir çalışmada, giomerlerin flor salımının geleneksel CİS'lerden ve RMCİS'lerden daha düşük, kompomerlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [42].

Giomerlerin kök çürüğü ve servikal lezyonların restorasyonunda, sınıf I, II, III, IV ve V kavitelerde ve daha çok süt dişlerinin restorasyonlarında kullanılması endikedir [43].

5. Nano-iyonomerler

Nano-iyonomerler, rezin modifiye cam iyonomer simanlara nano-doldurucuların eklenmesi ile oluşturulmuştur. Bu yolla nano-iyonomerlerin mekanik dayanıklılığı arttırılırken, polimerizasyon büzülmesi azaltılmıştır [44]. Cam iyonomer partiküllerinin nano-doldurucular ile bağlanması sayesinde, estetik, cilalanabilirlik ve fiziksel özellikleri geliştirilmiş bir materyal elde edilmiştir [30].

Nano-iyonomerlerde, akrilik ve ikatonik asit kopolimerlerinin floroalüminasilikat cam partikülleri ve su asit-baz reaksiyonu gerçekleşir. Nano-iyonomerler, yapısında BİS-GMA, TEGDMA, PEGDMA, HEMA içermelerinin yanı sıra %69 oranında nano-doldurucu bulundurmalarıyla da diğer cam iyonomer simanlardan ayrılır [45]. Nano-iyonomerler RM-CİS'lara benzer şekilde sertleşme reaksiyonu gösterirler. Materyalin sertleşmesi ilk olarak ışık ile olurken, dentin ve mine dokularına bağlanması kimyasal yolla gerçekleşir.

CAM KARBOMER SİMANLAR

Nanoteknolojinin diş hekimliği alanında kullanılmasının bir sonucu olarak karbomize nanopartikül içeren cam karbomer simanlar (GCP Dental, Hollanda) geliştirilmiştir. Nano boyutlu partiküller ve floroapatit içermesi nedeniyle geleneksel cam iyonomer simanlardan ayrılır. Bu materyalin geliştirilmesinde, nanopartikül kullanılarak mine benzeri bir yapı oluşturulması amaçlanmıştır [46, 47].

Cam karbomer simanın tozunda nano boyutta floroapatit/hidroksiapatit partikülleri bulunur. İçerisindeki reaktif camlar dialkilsiloksan ile işlenmiştir. Cam karbomerin likiti ise zayıf poliakrilik asitten oluşmaktadır ve rezin, solvent, monomer içermemektedir [48, 49]. Nano partiküllerin kullanılması, cam iyonomer simanın yüzey alanını arttırarak daha iyi reaksiyona girmesini sağlarken, floroapatitin de içeriğe eklenmesiyle floroapatite benzer özellikte bir materyale dönüşür [46]. Materyalin gücünü ve transparanlığını geliştirmek için simanın içeriğine biyouyumlu karbon bazlı madde ilave edilmiştir [50]. Ayrıca simanın ince yapısı rezin kompozitlere benzer pürüzsüz ve cilalı bir yüzey elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Nanohidroksiapatit ve nanoflorapatitin eklenmesiyle materyalin mekanik özelliklerinin ve dentine bağlanma gücünün arttığı bilinmektedir [50].

Cam karbomer simanlar da cam iyonomer simanlar gibi kimyasal olarak sertleşmektedir. Üretici firma, cam karbomer simanın sertleşmesi sırasında yüksek ışık aralığına sahip ışık cihazı ile ısı uygulanmasının, materyalin aşınmaya karşı direncini ve basınçlara karşı dayanımını arttırdığını belirtmiştir. Cam karbomer simanın mekanik özelliklerinin geliştirilmesinde ışık cihazının ısı verme özelliğinden yararlanıldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [26, 48].

Cam karbomer dolgu materyalinin kullanıldığı yerler cam iyonomer simanlara ve kompozit rezinlere benzerlik gösterir;

- Isı uygulamasıyla beraber stres olmayan bölgelerdeki sınıf I ve II daimi restorasyonlarda [51] ,
- Süt dişlerinin sınıf I ve II restorasyonlarında [52],
- Servikal bölgedeki defektlerin restorasyonunda,
- Sınıf V kavitelerin restorasyonlarında,
- Fissür örtücü olarak ve koruyucu rezin restorasyon materyali [53] olarak kullanılabilir.
- Cam karbomer simanların uygulama prosedürleri ise materyalin özelliklerine has uygulama basamakları içerir.

Cam karbomer simanın uygulanması öncesinde mine ve dentinde asit uygulanmasına veya herhangi bir yüzey hazırlığı yapılmasına ihtiyaç yoktur.

Cam karbomer kapsül formundadır ve dakikada 4300 frekanslı vakum altındaki karıştırıcı ile aktivasyonu gerçekleşir [54]. 15 sn süresince karıştırıldıktan sonra diş yüzeyine 15 sn içerisinde uygulanması gerekir. Üretici firma sertleşme esnasında 1400 mv/cm^2 ışık gücüne sahip cihazla (CarboLED, GCP Dental, Hollanda) 60-90 sn süresince ısı uygulamasını önermektedir. Bitirme ve cila işlemlerinin tamamlanmasının ardından restorasyon yüzeyine koruyucu yüzey örtücü uygulanması tavsiye edilmektedir. Restorasyon üzerine uygulanan bu örtücünün, restorasyonun fiziksel özelliğini olumlu yönde geliştirdiği üretici firma tarafından belirtilmiştir. Bitirme ve polisaj işlemlerine, ısı uygulanmasını takiben ve materyal karıştırıldıktan 4 dakika sonra başlanması önerilmektedir. Cam karbomer dolgu materyali orijinal alüminyum ambalajında 4-25 °C serin bir yerde muhafaza edilmelidir.

Cam karbomer siman piyasada yeni bir ürün olduğundan literatürde yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Kahvecioğlu ve ark. [54] cam karbomer simanın 60 sn süresince 60 °C ısı açığa çıkaran ışık cihazı ile sertleştirilmesi sırasında, pulpada oluşturduğu ısı artışını incelemişler ve pulpada patolojik değişiklik meydana getirecek kritik değerin aşılmadığını bildirmişlerdir.

2012 yılında Zainuddin ve ark. yaptıkları çalışmada; cam karbomerin sertleşme reaksiyonu sırasında kristal faz yapısını ve MAS-NMR (magic angle spinning nuclear magnetic resonance) analizi ile Al, P, F ve Si iyonlarını ve cam karbomer simanın içeriğindeki apatit varlığını araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda da cam karbomer siman içeriğinin büyük bir kısmının hidroksiapatit olduğunu ve apatitlerin kısmen siman oluşumu sırasında azaldığını bildirmişlerdir [55].

Gorseta ve ark. [53] cam karbomer simanın fissür örtücü formunu, rezin bazlı başka bir fissür örtücü kullanarak karşılaştırmalı yaptıkları 12 aylık klinik takip çalışmasında cam karbomerin rezin bazlı fissür örtücülere benzer şekilde retansiyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Çehreli ve ark. süt dişlerinde geleneksel CİS, kompomer ve cam karbomer siman kullanarak restore ettikleri kavitelerin mikrosızıntısını değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlara benzer şekilde, nano-partiküllerle birleştirilmiş cam karbomer simanların aşınma direnci ve basınç dayanımı açısından YVCİS'lere benzer olduklarını ifade etmişlerdir [50].

SONUÇLAR

Cam iyonomer simanlardaki gelişmeler sayesinde diş dokuları ile uyumlu, çürük önleyici etkilere sahip yeni materyallere diş hekimliği uygulamalarında daha fazla yer verileceğini söyleyebiliriz.

Cam karbomer simanlar sahip oldukları nanopartikül yapısı ve cam iyonomerlere göre daha üstün mekanik ve fiziksel özellikleriyle, kompozitlere alternatif olarak daimi dişlerin dolgusunda kullanılabileceğine dair umut vadetmektedir.

Cam karbomer simanların uzun dönem başarılarının klinik çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Puckett AD, Fitchie JG, Kirk PC et al. Direct composite restorative materials. Dental Clinics of North America. 2007;51:659-75, vii.
2. Jackson RD, Morgan M. The new posterior resins and a simplified placement technique. Journal of the American Dental Association. 2000;131:375-83.
3. Wilson AD, Kent BE. A new translucent cement for dentistry. The glass ionomer cement. British Dental Journal. 1972;132:133-5.
4. Bowen R. Use of epoxy resins in restorative materials. Journal of Dental Research. 1956;35:360-9.
5. Cho SY, Cheng AC. A review of glass ionomer restorations in the primary dentition. Journal Canadian Dental Association. 1999;65:491-5.
6. Frankenberger R, Garcia-Godoy F, Kramer N. Clinical performance of viscous glass ionomer cement in posterior cavities over two years. International Journal of Dentistry. 2009;:781462.
7. Sidhu SK, Nicholson JW. A Review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. Journal of Functional Biomaterials. 2016;7(3).
8. Van de Voorde A, Gerdts GJ, Murchison DF. Clinical use of glass ionomer cement: a literature review. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 1988;19:53-61.
9. Kleverlaan CJ, Van Duinen RN, Feilzer AJ. Mechanical properties of glass ionomer cements affected by curing methods. Dental materials : Official publication of the Academy of Dental Materials. 2004;20:45-50.
10. Mount GJ. An atlas of glass-ionomer cements: a clinician's guide: CRC Press; 2003.
11. Croll TP. Glass ionomers and esthetic dentistry: what the new properties mean to dentistry. Journal of the American Dental Association. 1992;123:51-4.
12. Zaimoğlu A, Can G, Ersoy E, Aksu L. Diş hekimliğinde maddeler bilgisi. AÜ Basımevi, Ankara. 1993:515.
13. Dayangaç B. Kompozit rezin restorasyonlar: Güneş Kitabevi; 2000.
14. Croll TP, Nicholson JW. Glass ionomer cements in pediatric dentistry: review of the literature. Pediatric Dentistry. 2002;24:423-9.
15. Rutar J, McAllan L, tyas MJ. Three-year clinical performance of glass ionomer cement in primary molars. International Journal of Pediatric dentistry. 2002;12:146-7.
16. Croll TP. Glass ionomers for infants, children, and adolescents. Journal of the American Dental Association. 1990;120:65-8.

17. Dickey BT, Kehoe S, Boyd D. Novel adaptations to zinc-silicate glass polyalkenoate cements: the unexpected influences of germanium based glasses on handling characteristics and mechanical properties. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical materials. 2013;23:8-21.

18. Cho E, Kopel H, White SN. Moisture susceptibility of resin-modified glass-ionomer materials. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 1995;26:351-8.

19. Davidson CL. Advances in glass-ionomer cements. Journal of Applied Oral Science : Revista FOB. 2006;14 Suppl:3-9.

20. Almuammar M, Schulman A, Salama F. Shear bond strength of six restorative materials. Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2001;25:221-5.

21. Croll T, Helpin M. Class II Vitremer restoration of primary molars. ASDC Journal of Dentistry for Children. 1995;62:17-21.

22. Croll T. Nanofilled resin-modified glass ionomer restorative cement. Contemp Esthet. 2007;11:14-7.

23. Abate P, Bertacchini S, Polack M et al. Adhesion of a compomer to dental structures. Quintessence International. 1997;28.

24. Gurgan S, Kutuk Z, Ergin E et al. Four-year randomized clinical trial to evaluate the clinical performance of a glass ionomer restorative system. Operative dentistry. 2015;40:134-43.

25. Scholtanus JD, Huysmans M-CD. Clinical failure of class-II restorations of a highly viscous glass-ionomer material over a 6-year period: a retrospective study. Journal of Dentistry. 2007;35:156-62.

26. Kahvecioglu F, Tosun G, Ülker HE. Intrapulpal thermal changes during setting reaction of glass Carbomer® using thermocure lamp. BioMed Research International. 2016;2016.

27. Davidson CL. Advances in glass-ionomer cements. Journal of Applied Oral Science. 2006;14(SPE):3-9.

28. Turkun LS, Turkun M, Ertugrul F et al. Long-term antibacterial effects and physical properties of a chlorhexidine-containing glass ionomer cement. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry. 2008;20:29-44..

29. Takahashi Y, Imazato S, Kaneshiro Ay et al. Antibacterial effects and physical properties of glass-ionomer cements containing chlorhexidine for the ART approach. Dental materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials. 2006;22:647-52.

30. Farret MM, de Lima EM, Mota EG et al. Can we add chlorhexidine into glass ionomer cements for band cementation? The Angle Orthodontist. 2011;81:496-502.

31. Croll TP, Nicholson J. Glass ionomer cements in pediatric dentistry: review of the literature. Pediatric Dentistry. 2002;24:423-9.

32. Crowley C, Doyle J, Towler M et al. The influence of capsule geometry and cement formulation on the apparent viscosity of dental cements. Journal of Dentistry. 2006;34:566-73.

33. Hankins AD, Hatch RH, Benson JH et al. The effect of a nanofilled resin-based coating on water absorption by teeth restored with glass ionomer. Journal of the American Dental Association. 2014;145:363-70.

34. Taifour D, Frencken J, Beiruti N, Van't Hof M, Truin G. Effectiveness of glass-ionomer (ART) and amalgam restorations in the deciduous dentition: results after 3 years. Caries Research. 2002;36:437-44.

35. Çoğulu D, Ersin N, Topaloğlu A. Asitli içeceklerin üç farklı restoratif materyalin yüzey sertliği üzerine etkisinin incelenmesi. Dicle Diş Hek Derg. 2008;9:7-12.

36. Altan H, Altan A, Arslanoğlu Z. Glass Ionomer Cement, Derivates and Glass Carbomer Cement.

37. Quader SA, Alam MS, Bashar A et al. Compressive strength, fluoride release and recharge of giomer. Update Dental College Journal. 2012;2:28-37.

38. Ikemura K, Tay FR, Endo T, Pashley DH. A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new pre-reacted glass ionomer (PRG) fillers. Dental Materials Journal. 2008;27:315-39.

39. Gordan VV, Mondragon E, Watson RE et al.A clinical evaluation of a self-etching primer and a giomer restorative material: results at eight years. The Journal of the American Dental Association. 2007;138:621-7.

40. Deliperi S, Bardwell D, Wegley C et al. In vitro evaluation of giomers microleakage after exposure to 33% hydrogen peroxide: self-etch vs total-etch adhesives. Operative Dentistry. 2006;31:227-32.

41. Itota T, Carrick TE, Yoshiyama M et al. Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite. Dental Materials. 2004;20:789-95.

42. Bansal R, Bansal T. A comparative evaluation of the amount of fluoride release and re-release after recharging from aesthetic restorative materials: an in vitro study. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2015;9:ZC11.

43. Dhull K, Nandlal B. Effect of low-concentration daily topical fluoride application on fluoride release of giomer and compomer: An in vitro study. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2011;29:39.

44. Shafiei F, Abouheydari M. Microleakage of class V methacrylate and silorane-based composites and nano-ionomer restorations in fluorosed teeth. Journal of Dentistry. 2015;16(2):100.

45. Anshul K. Nano-filled resin-modified glass-ionomer cement:“nano-ionomer” Ketac N100. 2011.

46. Van Duinen RN, Davidson CL, De Gee AJ et al. In situ transformation of glass-ionomer into an enamel-like material. American Journal of Dentistry. 2004;17:223-7.

47. Gerdts G, Murchinson D. Clinical application area for glass ionomer cements: literature review. Die Quintessenz. 1988;39:1903-16.

48. Menne-Happ U, Ilie N. Effect of gloss and heat on the mechanical behaviour of a glass carbomer cement. Journal of Dentistry. 2013;41:223-30.

49. Algera TJ, Kleverlaan CJ, Prahl-Andersen B et al. The influence of environmental conditions on the material properties of setting glass-ionomer cements. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials. 2006;22:852-6.

50. Moshaverinia A, Ansari S, Moshaverinia M et al. Effects of incorporation of hydroxyapatite and fluoroapatite nanobioceramics into conventional glass ionomer cements (GIC). Acta Biomaterialia. 2008;4:432-40.

51. Koenraads H, Van der Kroon G, Frencken JE. Compressive strength of two newly developed glass-ionomer materials for use with the Atraumatic Restorative Treatment (ART) approach in class II cavities. Dental materials : Official publication of the Academy of Dental Materials. 2009;25(4):551-6.

52. Cehreli SB, Tirali RE, Yalcinkaya Z et al. Microleakage of newly developed glass carbomer cement in primary teeth. European Journal of Dentistry. 2013;7:15-21.

53. Gorseta K, Glavina D, Borzabadi-Farahani A et al. One-year clinical evaluation of a Glass Carbomer fissure sealant, a preliminary study. The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry. 2014;22:67-71.

54. Kahvecioglu F, Tosun G, Ulker HE. Intrapulpal Thermal Changes during Setting Reaction of Glass Carbomer(R) Using Thermocure Lamp. BioMed Research International. 2016;2016:5173805.

55. Zainuddin N, Karpukhina N, Law RV, Hill RG. Characterisation of a remineralising Glass Carbomer® ionomer cement by MAS-NMR spectroscopy. Dental Materials. 2012;28:1051-8.

Bölüm 13

LOMBER DİSK HERNİSİ:TANIMI, TANISI, CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Serhat CÖMERT[1]

1 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Lomber disk hernisi toplumda sıkça karşılaşılan, iş gücü ve maddi kayıplara yol açan bel ağrısının en önemli sebeplerinden biridir. Bel ağrısı sanayileşmiş ülkelerde çok yaygındır, nüfusun en az %30'u hayatının bir bölümünde bel ağrısı ile karşılaşmaktadır.(1) Olguların yaklaşık% 85'inde bir lomber disk fıtığı (LDH) neden olur.(2)

TANIM:

Lomber disk hernisi, en basit anlatımıyla genellikle bir anda meydana gelen kalça ve bacak ağrısı ile semptom gösteren, normal anatomik bölgesinden dışarı çıkan nükleus pulpozusun sinir kanalını sıkıştırması ile tanımlanabilmektedir.(3) Lomber disk herniasyonu, genellikle dejenerasyon sonucu ortaya çıkan patalojik hastalıklardan sayılmaktadır. Lomber disk hernisi oluşumunda, bilhassa yüksek enerjili kuvvetlere karşı dayanıklı olmayan anulus fibrillerinin hasar görmesi ve oluşan hasara takiben endplate-nükleus-anulus kompleksinin yapısının deforme olması ve gelen yüksek enerjili kuvvet sebebiyle nükleusun hasar görmüş anulus bölgesinden dışarı çıkması ile sonuçlanan bir süreçtir. Aşırı yüklenmeler, spinal travmalar, konjenital anomaliler, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve vasküler patolojiler kan dolaşımında bozuklukla sebep olarak intervertebral disk dokusunun fizyolojik yapısını bozar ve intervertebral disk dejenerasyonu gelişmesinin hızının artmasına sebep olurlar.

SINIFLAMA:

"Fıtık" ve "fıtıklaşma" terimleri, disk materyalinin (nükleus pulpozusun ve/veya anulus fibrosus'un bir kısmının) disk alanının normal anatomik sınırlarının ötesinde yer değiştirmesi olarak ifade edildir.(Şekil 1) Diskin normal alanından yer değiştirmesi de radyolojik açıdan sınıflandırılmıştır.(4)

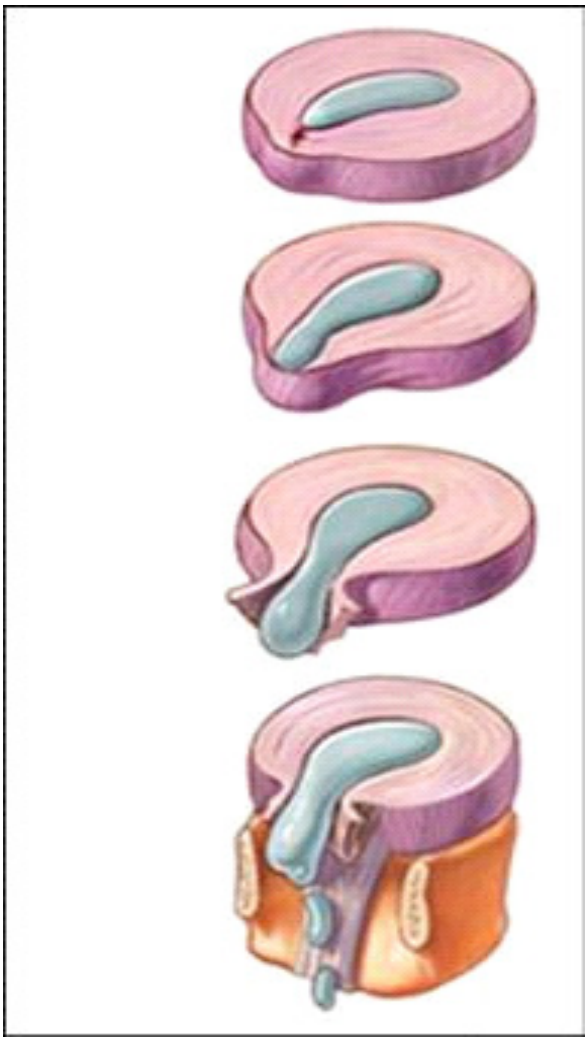
Bulding (Disk Taşması): Komşu vertebra disk kenarlarını aşan hafif konveks görüntü

Protrüzyon:Anulus fiborususda ki kısmi defekten diskin posterior herniasyonu

Ekstrude disk hernisi: Anulus fibrosusda ki defekten diskin posterior herniasyonu

Sekestrasyon(Serbest Parça): Anulus fibrosusda oluşan hasardan nükleus pulpososun ekstrüde olması ve bu serbest parça ile normal anatomik pozisyonunda olan disk ile arasında ilişkinin olmayışıdır.

Şekil 1



KLİNİK TABLO:

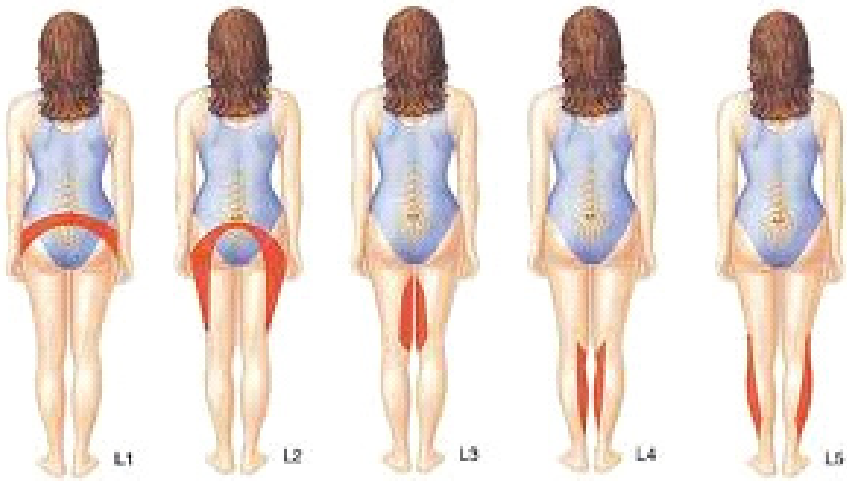
İnsanların yaklaşık %80'i yaşamlarının herhangi bir döneminde bel ağrısından şikayetçi olurlar.(5) Lomber disk hernisi çeşitli klinik patolojilere yol açabileceği gibi hastaların kliniği sinir köküne olan bası fazlalığı ve basının etkilendiği sinir köküne göre değişkenlik gösterir.(Şekil 2) LDH'nin olağan klinik belirtisi siyatiktir. Nüfusun yaklaşık %30-40'ı, özellikle dördüncü ve beşinci dekadları arasında siyatik ağrısı nedeniyle tedavi almak gereksiniminde kalmaktadır. Siyatik, gluteal bölgeden köken alan ve siyatik sinirin trasesi boyunca yayılan ağrı olarak tanımlan-

maktadır. En yaygın sebebi lomber sinir kökünün, ekstrüde veya sekestre olmuş disk materyali ile sıkıştırılmasıdır.

LDH' a bağlı bel ağrısı gelip geçici tarzda ve genellikle aktivite esnasında meydana gelir. Klinik tablonun birden bire ilerlemesi; bir travma, ani hareket (özellikle rotasyonel) veya ağır kaldırmaya bağlı olabileceği gibi, her hangi bir sebep bulunmaksızın birdenbire başlayan radiküler ağrı olarak da meydana gelebilir.

Hastanın öyküsü dikkatlice alınmalı, nörolojik muayenesi ile lomber disk hernisi ile karışabilecek kalça hastalıkları, omurganın enfeksiyonları, omurga tümörleri veya perivasküler hastalıkların ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

Şekil 2



FİZİK MUAYENE:

Postür:

Kuvvet kaybı nedeniyle oluşan yürüme şekli, düşük ayak yürüyüşü ve etkilenen sinir kökünü rahatlamaya çalışan antaljik postür görülebilir.

Sinir germe testleri:

Laseque-SLR (Düz bacak germe testi): Hasta yüzüstü yatarken sinir basısına bağlı olarak semptom gösteren bacakta ağrı olana kadar bilekten tutularak havaya kaldırılır. 60 derecenin altında olması semptomatik lomber disk hernisi için anlamlıdır. Bu dereceden daha fazla elevasyonda diz altında ağrı ve parestezi hissetmesi gerekir. Lomber disk hernisi için %80 duyarlı, %40 spesifiktir.(6) Esas olarak L5/S1 sinir köklerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır.

Karşı düz bacak germe testi (Fajerszdahn testi): Asemptomatik bacağın kaldrılması sırasında asıl ağrılı bacakta ağrı olmasıdır. Herniasyonun büyük olduğunu, hastanın konservatif tedaviden fayda görmeyeceğini ve herniye olan parçanın aksiler bölgede olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. SLR'den daha spesifiktir. Santral yerleşimli disklerde daha anlamlıdır.

Femoral germe testi: Hasta prone pozisyonda yatar. Kalça eklemi ekstansiyona getirilirken diz fleksiyona getirilir. Özellikle uyluk ön yüzünde ve dizin medial kısmında ağrı olması halinde test pozitif kabul edilir. L2/3/4 gibi sinir köklerinin basısı sonucu gelişen üst lomber disk hernileri için önemli bir bulgudur.

Kas gücü muayenesi:

Tüm kas grupları muayene edilmelidir. Pratik olarak topuk üstünde yürüme L5 kökünün, parmak uçlarında yürüme S1 kökünün, çömelip kalkma hareketleri L4 ve üst köklerin kuvvet durumunu belirtir. Ayak veya baş parmak dorsifleksiyonu L5 biraz da L4 kök fonksiyonunu, hamstringler ve ayak bileği eversiyonu L5 ve S1'i, baş parmak fleksörleri S1' igösterir. (Tablo 1).

Duyu muayenesi:

His kaybını saptamak için yapılan objektif olmayan bir muayenedir. Disk materyalinin basısı ile etkilenen sinir kökü veya köklerinin dağılım bölgesinde hipoestezi tespit edilir. Ayağın medial yüzü L4, dorsal yüzü L5, lateral yüzü S1 radiksinin duyu alanıdır.(Şekil 3).

Şekil 3

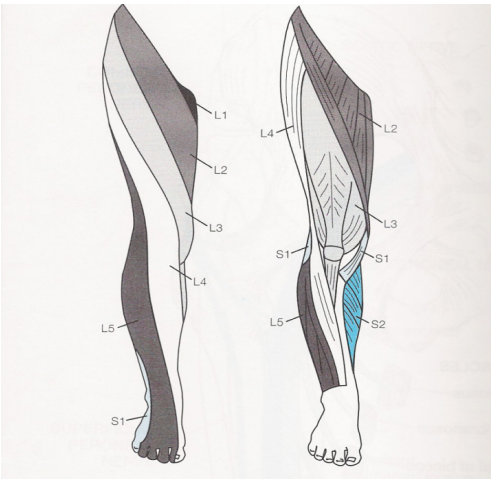


Figure C–13. Segmental innervation of the right lower extremity, anterior view. Note the similarity between dermatomes (on left) and myotomes (on right).

Refleks Muayenesi:

L5 sinir kökünü muayenesi için bir refleks yoktur. Herniye olan disk materyalinin etkisine bağlı olarak hasar gören L4 sinir kökünde patella refleksi, S1 sinir kökünde ise aşil refleksi azalır.(Tablo 1).

Tablo 1

Kök	Ağrının yayılımı	Parestezi veya duyu kaybı	Motor zayıflık	Reflekslerde azalma veya kaybolma
L1	Alt karın, kasık veya üst ön iç uyluk	Alt karın, inguinal bölge	İliopsoas	Hipogastrik, kremasterik
L2	Kasık, ön veya iç uyluk	Ön ve iç uyluk	İliopsoas ve/veya uyluk adduktörleri	Kremasterik,
L3	Ön uyluk veya diz	Ön uyluk ve diz	Kuadriseps, uyluk adduktörları	Patella
L4	Diz altı, iç bacak veya iç malleol	İç bacak	Kuadriseps, uyluk adduktörleri, tibialis anterior	Patella
L5	Bacak ve topuğun laterali	Dış bacak ve ayak sırtından başparmağa	Hamstringler, peroneuslar, tibialis posterior, gluteus medius	Yok
S1	Arka uyluk, dış malleol	Arka bacak, ayak dışı, son iki parmak	Hamstringler, gluteus maksimus	Aşil

Görüntüleme Yöntemleri:

Direkt Grafiler:

Lomber disk hernisinin belirlenmesinde ilk seçenek olarak kullanılan bir yöntem olarak kullanılmaz. Bel ağrısın yapabilecek diğer patolojilerin tanınmasında yardımcı olabilir. Dejenerasyona bağlı disk mesafesinde çökme, end platelerde düzensizlik, osteofitler görülebilir. Schmorl nodülleri tespit edilebilir. Düz grafiler, özellikle akut travma yaşayan hastalarda daha faydalı olur. Ayrıca, hastada var olan instabilite (spondilolistezis) veya lumbalizasyonu (özellikle cerrahi plan varsa) göstermede yardımcı olur.

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Lomber disk hernisinin olup olmadığının değerlendirilmesinde sık başvurulan bir görüntüleme yöntemi değildir. Bilhassa MRG'a girmesi sakıncalı olan; manyetik alana girmesi tehlikeli olan MRG'a uyumlu olmayan protezi olan hastalar veya kalp pili takılmış olan hastalar ile kapalı

alan korkusu olan hastalarda alınan yumuşak dansiteli görüntüler, herniye diski gösterebilmektedir. Disk tarafından nöral foramenin kapanması, epidural yağ dokusu demarkasyon hattının kaybolması, disk yüzeyinin konveksleşmesi ve vakum fenomeni saptanabilir. Özellikle spinal kanalı, faset eklemlerindeki dejeneratif değişikliklerin değerlendirilmesinde, kemik çerçeve ve foramenin gösterilmesinde kullanışlıdır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Günümüzde disk hernisinin belirlenmesinde altın standart konumunda olan yöntemdir. Annulus fibrozus yapısını, dural kesenin durumunu, disk materyalinin sinir köküne etkisini, foramen ile herniye disk bağlantısını, var olmuş olabilecek yumuşak doku hastalıklarını, radikülit, faset eklemlerin yapısını, sinovit, foraminal ve ekstraforaminal bölge ile ilgili hakkında bilgi verir. Kontrastlı sekanslar ile operasyon sonrası oluşabilecek yapıların rekküren diskten ayrılması ve sinir kanal çapının değerlendirilmesinde faydalıdır.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ:

Konservatif Tedavi:

Konservatif tedavinin ilk basamağını medikal tedaviyle beraber fizyoterapi oluşturur. Kısa zamanlı günlük sosyal hareketler dışında, istirahati izleyen dönemde, bilhassa karın kaslarına, gluteal bölgeye ve hamstringlere yönelik, güçlendirci ve esnetici egzersizler planlanır. Hastaların eğitilmesi ve özellikle disk hernisine sebep olabilecek aktivitelerden sakınması hastaya anlatılmalıdır.

Medikal tedavi; fizyoterapiye uyumu ve hastanın sosyal yaşam aktivitelerini rahatça yapabilmesine yardımcı olacağı için, fizyoterapi ile birlikte kullanılması planlanmalıdır. Özelikle NSAİİ, intervertebral disk mesafesindeki inflamasyonu ve ödemi azaltacağı için kullanılır. Tedavide kullanılabilecel bir başka medikal ajan, bilhassa kas dokusuna direk etkisini gösteren miyorelaksanlardır; bu ilaç grubu, kas yapısında oluşan spazmı azaltarak belirgin semptomatik iyileşmeye yardım eder. Medikal tedavide opioidler; sadece çok şiddetli ağrılarda kullanılmalı, trisiklik antidepresanlar; özellikle nöropatik ağrıda kullanılmalı, kortizon ve nöromodülatör ilçalar diğer kullanılılabilecek medikal ajanlardır.

LDH'ın konservatif tedavi yöntemleri arasında traksiyon, akapunktur, tetik noktası enjeksiyonları, faset eklem enjeksiyonları gibi yöntemlerde sayılabilir.

Cerrahi Tedavi:

Lomber disk hastalığında cerrahi tedavi, her bir hasta için ayrı ayrı planlanması gereken bir tedavi şeklidir. Lomber disk hernisinin cerrahi ile müdahale zorunluluğu olan kesin endikasyon olarak değerlendirilen tek durum;

ilerleyici motor kayıp, perineal hipoestezi , gaita ve idrar inkontinansıyla giden; kauda ekina sendromudur. Mutlak endikasyon haricinde olan rölatif endikasyonlarda (7) ; 4-12 haftalık konservatif tedaviye rağmen iyileşme göstermeyen hasta grubu, bacak germe testlerinde pozitiflikle birlikte ileri düzeyde duyu ve motor kaybı olan hastalar, radiküler tarzda bacak ağrısı olan ve altta var olan dar kanalzemininde gelişen lomber disk hernisi gelişen hasta grubu ve tekrarlayan nörolojik kayıpların olmasıdır. Bu koşullar cerrahın, hastanın mevcut durumunu, semptomlarını ve fizik muayene bulgularını değerlendirerek cerrahiye karar vermesinde etkilidir.

Cerrahi tedavi bel ağrısını çok az etkiler. Cerrahi tedavi asıl olarak siyataljiyi iyileştirir. Cerrahi planlana hasta da muayene sonucu motor kayıp değerlendirilmesi önem arz eder. Hafif motor kusuru olan hasta da mutlak cerrahi planlama gereksinimi güçlendirecek bir bulgu değildir. Ağır motor kaybı olan (düşük ayak) hastalarda hiç vakit kaybetmeden cerrahi planlanmalıdır. Sfinkter kusuru olan (idrar ve gaita inkontinansı) ve perianal his kusuru olan hastalarda hiç vakit kaybetmeden cerrahi planlaması gerekmektedir. Bu hastalar ilk 8 saat (maksimum 48 saat) içinde ameliyata alınmadığı alınmadığı takdirde sfinkter kusuru kalıcı olacaktır. .

Cerrahi girişimin zamanlaması için görüntüleme yöntemleri özellikle MR' ın faydası yadsınamaz bir gerçektir. Disk hernisi belirgin kök basısı yaratabilir. Ancak MR gibi görüntüleme yöntemlerinde saptanan her disk hernisinin kök hasarı yapacağı anlamına gelmez. Bu sebepten cerrahi girişim hastanın siyatalji şikayetinin çok şiddetli olması hem de hastanın sosyal yaşam aktivitelerini çok kısıtlayıcı olması halinde cerrahi planlanmalıdır. Ayrıca siyatalji şikayetinin 4 haftadan uzun süreli olması ve konservatif veya medikal tedaviden hastanın fayda görmediğinden emin olunan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Belirrtiğimiz bu cerrahi sebeplere ek olarak MR gibi görüntüleme yöntemleri ile yapılan tetkikleri ile disk hernisi ile uyumlu olacak bir kökün etkilenmiş olduğunun gösterilmiş olması da cerrahi planlamada önemli bir kriterdir.

Cerrahi Teknik

Lomber disk hernisi cerrahisinde hastanın pozisyonu çok önemlidir. Cerrahi yapılacak hasta için cerrahın tercihine bağlı olarak birkaç çeşit cerrahi pozisyon vardır. Bunlardan en sık kullanılanı prone (yüzüstü) pozisyonudur. Hasta ilk olarak prone pozisyona getirilir takiben gergin yastıklar omurga zeminine paralel olacak şekilde yerleştirilir. Böylece intratorasik ve intraabdominal basınç azalır böylece operasyon esnasında epidural venlerden oluşabilecek kanam miktarı azalır ve cerrahi sahanın görüşü daha da kolaylaşır. Operasyon genel veya spinal anestezi ile cerrahın tercihine göre yapılabilir. Hasta pozisyonu tamamlandıktan sonra opere edilecek alan temizliği yapılır

ve ardından hastanın üstü cerrahi kurallara göre örtülür.Cerrahiye başlamadan önce hastanın opere edilecek seviyesi skopi ile kontrol edilmelidir.

Ardından, iki spinöz çıkıntı arasında orta hat insizyonu ile cilt insizyonu yapılır. Cilt altı doku geçilir ve spinöz çıkıntının lateral duvarından başalanarak mediale doğru, kaslar koter yardımıyla lamina ortaya konacak şekilde kas dokusu kemik doku üzerinden ayrılır. Bu işelmi takiben, interlaminar alan faset ekleme kadar açığa çıkarılır; bu esnada, faset eklem kapsülünün zarar görmemesine özen göstermek gerekmektedir. Operasyon alanını daha iyi görülmesini için genellikle kullanılan cerrahi aletin ismi, Taylor ekartördür. Ekartör yerleştirildiğinde üstteki laminanın alt yarısının, alttaki laminanın üst yarısının ve faset ekleminin medial parçasına kadar olan bölgeyi ortaya koymaktadır. Ekartör konulduktan sonra opere olacak disk mesafesini kontrol etmek amacıyla bir kez daha skopi ile mesafe kontrolü yapmakta fayda vardır. Skopi ile opere edilecek disk mesafesinden emin olunduktan sonra operasyon sahasına mikroskop çekilir. Takiben hemiparsiyel laminektomi cerrahi aletlerle yapıldıktan sonra laminanın altında bulunan sarı rengi ile kendini belli eden ligamentum flavum'a ulaşılır. Ligamentum flavum opere edilen seviyenin üstündeki laminanın alt kenarına ,alttaki laminanın da üst kenarına yapışıktır. Ligamentum flavum disektör ve sinir hook' u gibi cerrahi aletlerle serbestleştirildikten sonra kerison ile altında seyreden dura üzerinde kibarca alınır. Bu işlem esnasında çok dikkatli ve sabırlı yapılmalıdır aksi takdirde dura da hasar gelişebileceği bunun da hastada istenmeyen komplikasyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Ligamentum flavum dura üzerinden sıyrıldıktan sonra laminotomi ile kemik doku dura ve sinir kökü ortaya çıkana kadar kemik doku alınır. Laminektomi işlemi yapılırken oluşabilecek olan kanamalar bipolar, koter ve ipli pamuk yardımı ile durdurulmaya çalışılmalıdır. Yeteri miktarda laminektomi işlemi yapıldıktan sonra, sinir kökü orta hatta doğru kibarca itilerek, disk materyali ortaya konulur. Ucu sivri olmayan bir alet ile, disk materyali olduğunu varsaydığımız yapıyı kontrol ederek sinir kökü olmadığını son kez kontrol ettikten sonra, 15 numara bistüri ile diskin yapısının anulus parçası kesilir ve disk materyali, hipofiz punch denilen cerrahi alet kullanılarak dışarı çıkarılır. Bu esnada unutulmaması gereken cerrahın disk çıkarıcı aletini mesafeye 2-2,5 cm den daha fazla derine ve ağzı açık şekilde asla sokulmaması gerektiğidir. Disk materyali ile bası altında kalan sinir kökünün rahatlamış olup olmadığı kontrol edilmelidir. Sonrasında, disk materyalinin boşaltıldığı alan serum fizyolojik ile temizlenerek, mesafe içinde kalabilecek serbest disk parçalarının temizlenmesi sağlanmalıdır. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra, fasia ve bütün anatomik yapılar büyük bir özenle cerrahi katlara uygun olarak kapatılmalıdır. Herhangi bir dren koymaya gerek yoktur.

Konservatif ve Cerrahi tedavi

Atlas ve ark. Tarafından 1996' da yayımlanan MAINE LUMBAR Omurga Çalışması (8), lomber disk hernisi nedeniyle oluşan siyatik ağrısının tedavisinde kullanılan konservatif yöntemler ile tedavi edilen hasta sonuçları ile cerrahi olarak tedavi edilen hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma, 507 hasta üzerinde randomize olmayan prospektif bir kohort çalışmasıdır.

Bu çalışmaya göre her ne kadar cerrahi uygulanan grup bir yıl sonraki, değerlendirilmesinde daha iyi sonuçlar elde etse de, hastaların işe geri dönüş üzerindeki etkisi her iki tedavi grubunda aynıdır. Bu çalışma da 5 yıl ve 10 yıl sonraki hasta sonuçlarına göre cerrahi tedavinin konservatif tedavi yöntemlerine göre etkinliğini onaylamıştır, ancak cerrahi tedavinin hastaların semptomlarının iyileşme oranın, konservatif tedaviden açıkcası üstün olmadığı olmadığı kanıtlanmıştır.(9,10)

Bu çalışmaya göre, diskektomi yapaılacak hastaların, klinik bulguları, hastanın beklentilerini içeren hastaya özgü bir tedavi planı önerilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.(10)

Son yıllarda yapılmış en fazla hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışma, Spine Patient Outcome Research Trial (SPORT) çalışmasıdır. Bu çalışmada, cerrahi seçenek olarak mikrodiskektomi uygulanırken, konservatif tedavi seçenek olarak uygulanan grupta çoğu hastada epidural steroid enjeksiyonları ve narkotik analjezikler de kullanılmıştır. Çalışmanın ikinci yıl sonuçlarına bakıldığında, diğer çalışmalara benzer olarak, cerrahi grup belirgin olarak iyi sonuçlar elde edilmiştir; ancak, bu çalışmada olarak gruplar arası değişim, cerrahiden konservatife %40 konservatiften cerrahiye %45 olarak saptanmıştır.(11-13)

Özet olarak, ciddi veya ilerleyici nörolojik defisiti olan LDH vakalarında, özellikle kauda ekina sendromunda acil veya öncelikli cerrahi önerilmektedir. Progresif olarak ağrısı artan hastalarda ve görüntüleme verileri ile kök basısı ile uyumlu olan ve 6 hafta medikal veya konservatif tedaviye rağmen önemli ölçüde düzelme göstermeyen hastalarda cerrahi düşünülmelidir.. Cerrahi konservatif tedaviye göre daha hızlı bir rahatlama sağlasa da, bu etki orta ve uzun vadede düşmeye başlamıştır ve sonuçlar birinci yıldan sonra konservatif tedaviye benzer bulunmuştur.

Son Söz:

LDH' a bağlı siyatik ağrısı toplumda sık görülen bir şikayettir. Hastaların tedavisi hastaların öykü ve fizik muayenesine göre karar verilmelidir. Cerrahi planlanan hastalarda görüntüleme yöntemleri mutlaka yapılmalı ve en az 6 hafta konservatif tedaviye rağmen şikayetleri geçmeyen hastalara önerilmelidir.Ayrıca cerrahi öncesş hastalara operasyon hakkında

bilgi verilmeli, morbidite oranı ve oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili hastaya gerekli bilgiler verilmeli böylece hastanın cerrahi öncesi karar için sürece aktif katılması sağlanmalıdır.

Lomber disk hernisi tedavisinde mikrolomberdiskektomi halen en popüler yöntemdir. Diskektomi cerrahisi; disk materyalinin herniye olduğu ve cerrahlarında mesafeyi boşalttığı anüller hasarın düzeltilmesinde etkili olamamaktadır. Literatürde, birçok çalışma ile anulus tamiri denenmiş olsa da henüz başarıya ulaşmış ve herkes tarafından kabul görmüş bir anüler tamir yöntemi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Deyo RA, Mirza SK. Herniated lumbar intervertarak disk. N Engl J Med. 2016;374:1763-72
2. Roper AH, Zafonte RD. Sciatica. N Engl J Med. 2015;211:210-5.
3. Toplamaoğlu H, Ofluoğlu A.E. Lomber disk hernileri. Korfalı E, Zileli M. (ed) Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları Temel Nöroşirurji Kitabı Cilt 2(10): 1491, 2010
4. Spengler DM, Ouellette EA, Battié M, Zeh J. Elective discectomy for herniation of a lumbar disc. Additional experience with an objective method. J Bone Joint Surg Am 1990;72(2):230–7.
5. Hanley E. Surgical indication and techniques. The international society for the lumbar spine. The Lumbar Spine 2nd ed. Philedelphia: WB Saunders: 492-524, 1996
6. C. Benzel (ed). Spine Surgery Techniques Complication Avoidance, and Management, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier: 88-99, 2005
7. Vucetic N, Svensson O. Physical signs in lumbar disk hernia. Clin Orthop 333: 192-201, 1996
8. Deyo RA. Cascade effects of medical tecnology. Annu Rev Public Health.2002:23:23-44
9. Atlas SJ , Deyo RA, Keller RB. Chapin AM, Patrick DL, Long JM, et al. The Maine Lumbar Spine Study, Part II. 1-year outcomes of surgical and nonsurgical manangement of sciatica. Spine (Phila Pa 1976).1996;21:1777-86
10. Atlas SJ ,Keller RB, Chang Y, Deyo RA, Singer DE. Surgical and non surgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: five-year outcomes from the Maine Lumbar Spine Study. Spine (Phila Pa 1976).2001;26:1779-
11. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, Skinner JS, Hanscom B, Tosteson AN, Herkowitz H, Fischgrund J, Cammisa FP, Albert T, Deyo RA. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) observational cohort. JAMA 2006;296(10):2451–9.
12. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, Tosteson AN, Blood EA, Abdu WA, Herkowitz H, Hilibrand A, Albert T, Fischgrund J. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). Spine (Phila Pa 1976) 2008;33(25):2789–800. CrossRef
13. Moschetti W, Pearson MA, Abdu WA. Treatment of lubar disc herniation. An evidence-based review. Seminars in Spine Surgery 2009;21(4):223–9.

Bölüm 14

SAĞLIK BİLİMLERİNDE SÖYLEM ANALİZİ

Perihan DİKİLİ[1]

1 Uzm. Marmara Üniversitesi perihan.dikili@marmara.edu.tr

1. GİRİŞ

Söylem Analizi (Discourse Analysis) 1970'den bu yana sosyal bilimlerde özellikle dilbilim alanın öne çıkan nitel bir araştırma yöntemidir. 1950'lerin başlarından itibaren söylem analizi; dil biçimine, bilişsel çözümleme, söylem, söylem nesnel gerçeklik araştırmasına doğru dönüşümler başladı. Günümüze doğru gelindiğinde insanla ilgili her bilimsel alanda kullanılmaktadır ya da kullanıma uygunluk yöntemleri araştırılmaktadır. Özellikle dilbilimsel alanlarda, siyaset, politika, medya gibi pek çok farklı alanda söylem ve söylem analizi yer almaktadır.

Son yıllarda dil bilim alanındaki gelişmelerden dolayı Dilbilimsel Çağ (Linguistics Turn) olarak adlandırılmakta, insan ve dil olgusu birbirinden ayrılmaz ve birbirlerine olan gerekliliğinin önemi vurgulanmaktadır (Gür,2013:186).

Sadece bir iletişim aracı olarak düşünülmeyen dil; sosyal hayatın temel yapıtaşlarındandır. Aynı zamanda toplumdan topluma değişen ve ona hayat veren bir olgudur. Dil; düşüncenin üretiminde ve değişiminde hem toplumsal hem de bireysel yanı insana bağlı olan güçlü bir etkiye sahiptir ve yaşamın devamıdır (Börekçi,2009:2). Dil, gözlemlenen, tahmin edilen benzersizliğe ve değişkenliklere ilham verebilir. Yeni bir araştırma yöntemi olan söylem analizi, sosyal dili daha iyi kavramak ve araştırma teorilerini analiz edebilmek, dili daha iyi anlayabilmek için farklı ve eleştirel bir dil perspektifini birbirine bağlar. Bununla birlikte söylem analizi kelime dağarcığına yeni anlamlar kazandırır.

Sağlık alanında söylem analizi, yapılan çalışmalarda az sayıda görülmekle birlikte sağlık hizmetleri çalışanlarının, mesleklerine ve hastaya yönelik sözlü/sözsüz ve yazılı dil kullanım çalışmalarında söylem analizinin önemli bir yeri vardır. Bu çalışma konusu insan ve insanı anlamak, korumak ve tedavi etmek olan sağlık bakım hizmetlerini geliştirmek, katkı sağlamak ve farklı bakış açısı kazandırmak amacıyla söylem analizine ilişkin kavramsal bir çerçevede sunulmuştur. Bu nedenle ayrıntılı tanımlamalara fazla yer verilememiştir.

2.KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Söylem

Söylem, söylem analizi, söylem çözümlemesi ve söylem analiz yöntemlerinde kabul edilmiş ortak bir tanım ve yöntem bulunmamakla birlikte, birçok farklı disiplinlerin kendine has yaklaşımlar ve ortak paydada olduklarını görmek mümkündür.

Söylem analizine ilişkin tanımlardan önce, söylemi tanımlamak daha doğru olacaktır.

Türk Dil Kurumu Sözlüğü söylemi; söyleyiş, telaffuz, sesiletim, söyleniş, ifade, kalıplaşmış söz, bir veya birçok cümleden oluşan başı sonu olan bildiri, tez olarak tanımlamıştır (TDK,2020).

Bazı araştırmacılar söylemi, konuşma ve yazma eylemlerinin tamamı olarak tanımlarken, bazıları ise konuşma ağının çeşitliliğinden oluşan uygulamalar olarak değerlendirirler (Çelik ve Ekşi,2008:99).

Söylem analizi ile ilgili önemli çalışmalar yapan Michel Foucault'nun 1966 yılında basılan "Kelimeler ve Şeyler" adlı kitabında söylemi: dilin yorum üzerinden konuşturulması ve sözel işaretlerin ardışıklığı olarak tanımlar; her bireyin kendine özgü başkalıkları olduğunu söyler ve bu başkalıkların bireylerin söylemlerinde de görüldüğünü savunur. Faucoult söylemin, tarihsel ve gelişimi devam eden dil uygulamaları olduğunu ve evrensel söylemin ise kendi şifresi içinde gizli olan sır ve her bilginin kendine has çözümleyici anahtarı olan tek bir metin olmadığını savunur (Faucoult, 2006).

Coulthard söylemin, dil çalışmaları üzerindeki önemine vurgu yapar; söylem çalışmalarını söylem ile konuşan ve dinleyen arasındaki ilişki olarak tanımlar. Kim, ne zaman ve ne hakkında konuştuğuyla bağlantılı olarak sosyal rollerin söylemi nasıl etkilediği, sözel olmayanın etkisi ve sözcüklerin, sosyal ilişkiler içindeki şekillenmesinin nasıl olduğunu, söylem analizinin genel ilgi alanı olarak ifade etmiştir (Coulthard,1977:1).

Sözen; söylemi, bir meta-eylem, ideoloji, diyalog, bilgi, anlatım güç ve gücün mübadelesiyle eyleme dönüşen dil pratiklerine ilişkin süreç ya da süreçler olduğunu söyler ve sosyal, siyasal, kültürel, ekonomik alanları yani yaşamın tüm yönleri ile ilişkilendirir (Sözen,1999:124).

Günümüzde söylem, sosyal bilimler, siyaset, politika, medya gibi farklı yaklaşımlara göre farklı açıklamaları yapılan bir kavramdır.Söylem, siyasi içerikli bir konuşmada, örnek verecek olursak*" Siyasi Partimizin Söylemi"* dendiğinde, bir anlatım biçimi, felsefe, görüş açısı, *"Kemalist Söylemde"* denildiğinde ideoloji, öğreti ya da Kemalist düşünceye sahip kişilerin kullandıkları dil anlamında kullanılabilmektedir. Aynı şekilde, medyada sıklıkla kullanılan bu kavram *"Haber Kanalımızın Söylemi"* şeklinde bir ifade de, anlatım biçimi, felsefe ve görüş anlamına gelebilmektedir (Becerikli,2004:3).

2.2.Söylem Analizi

Söylem analizi; farklı disiplinlerin, kendine özgü gelenekleri içinde araştırma yöntemleriyle yürütülen, homojen olmayan özelliklere sahip nitel bir araştırma yöntemidir (Tonkiss, 2006:367).

Johnstone'a (2003) göre söylem analizi, konuşma dilinin çalışılması olarak anlaşılabilir. Başka bir deyişle, insanlar dil terimini kullandıklarında genel olarak ifade ettikleri, iletişimde, sohbet ederken veya anlam oluştururken kullanılan konuşma dilidir. Bununla birlikte sosyal bilimcilere göre söylemin ilginç yönü sadece söylenen ya da kullanılan kelime olmaktan çok, bu sayede söylem üzerinden oluşturulan sosyal yapı ve mana ilişkisidir (Berg ve Lune,2015:395).

Söylem analizi, çoğunlukla sosyal bilimlerde yapılan araştırmalarda, konuşma ve metinler aracılığıyla oluşan, anlam ile ilgilenen kapsamlı nitel araştırma yöntemidir. Bu analiz türü, dil bilim, sosyoloji, psikoloji siyasi, ekonomi, yönetim gibi farklı bilim alanlarında yapılan çalışmalarda görülmektedir. Bu bilim dallarının her biri söylem analizini kendine has yöntemlerle analiz kurallarını kullanmakta ve geliştirmektedirler. Bu doğrultudan yola çıkarak söylem analizini tek bir başlık altında toplamak, standartlaştırmak ya da formülize etmek kolay değildir.

Söylem analizi kavramının, literatürdeki ilk çalışmalarda modern dilbilimde, Noam Chomsky'nin hocası, Zelling Harris'in 1952 de yazdığı makaleleriyle başladığı görülür. Harris, Söylem Analizi(Discourse Analysis) terimini kullanan ilk yapısalcı dilbilimcidir. Amerika'da konuşma ve yazmanın bütününü içeren bu yeni söylem analizi yeni bir üretimsel dönüşümlü yöntem oldu. Harris ortaya koyduğu analiz yöntemiyle dilbiliminin geleneksel yaklaşımı olan tanımlayıcı dilbilimin (descriptive linguistics) ötesine geçmeyi istemiştir. Bunun yanında cümle sınırları içinde kalan dilbiliminin önünü açan bir girişim olmuştur (Elbirlik,2015).

Söylem ve söylem analizi üzerine çalışmalar yapan bilim insanları, bu analiz yöntemini, sosyal bilimlerde, sistematik bir araştırma yöntemi haline getirmesinde önemli etkinin ve katkının Michel Foucault olduğu üzerinde ortak görüştedirler (Bayram, 2016:1307).

1960'larda iletişim, dilbilimsel ve semiyotik yöntemlerin metin çalışmalarına uygulanmasıyla geçilirken 1970'lerin başında ise sistemli söylem analizi bağımsız yönelimli monografiler ve koleksiyonlar yayımlandı (van Dijk,1985:1).

Diğer araştırma yöntemlerine alternatif olarak ortaya çıkan söylem analizinin kökeni, yapısalcılık, post-yapısalcılık, post-modernizm ve hermeneutik akımlarına dayandığı görülmektedir.

Bir öğreti ya da fesefe olmadığı düşünülen *Yapısalcılık* bir yöntemdir. Çözümleyici ve açıklayıcı olan bu yöntemin temeli Ferdinand de Saussure'e (1857-1913) dayanır. Geleneksel dilbilim yaklaşımının yanlış olduğunu savunan Saussere'a göre; dil özerktir ve dilin yapısal özelliklerini başka yapısal özelliklerle açıklamanın yanılgı olduğunu savunur (Saussure,1976:24). Saussure dili, eşzamanlı ve artzamanlı olmak üzere iki ayrı yaklaşımla inceler. Eşzamanlı dilbilim, dilin durumlarının sadece bir zaman düzlemi üzerinde incelenmesi, dildeki öğelerin arasında, bu bağlantıların zaman yönünden belirlenmesini ifade eder. Artzamanlı dilbilim ise, belirli bir zaman dilimi içinde dilin incelenmesidir (Kotlu,2007:21). Saussere, dilin düşüncenin aracı olmadığını, aksine düşüncenin dilin aracı olduğunu söyler. Söylem teorileri günümüzde dilbilimsel açıdan yapısalcılık teorilerinden özellikle de Saussere'un söylem teorilerini benimser fakat genel bir dil sistemini kabul etmez (Sözen,1999).

Post-yapısalcılık, "post/sonra" ön takısından da belirtildiği gibi yapısalcılığa karşı bir dizi eleştirinin dile getirildiği, ortak bir felsefeyi işaret eder. Derrida, Faucault, Deleuze önemli post-yapısalcılardır. Post-yapısalcılık; her şeyin bir yapıdan meydana geldiğini ve bu yapının ne merkezi ne de sınırlarının olmadığını savunur. Bu görüşe göre; dil, açık ve esnek bir sistem olmalıdır. Post-yapısalcı yaklaşım metini merkez alır. Her metnin bir anlam içerdiğine ve bu anlamı yazar değil, okuyucunun belirlediğini söyler (Sözen,1999).

Postmodernizm, II. Dünya Savaşı'nın olumsuz etkilerinden sonra bilimsel ve fikirsel bilginin üretiminde, Avrupa'da yaşanan sosyal ve ekonomik krizin, özellikle aydınlanma felsefesinin genel çerçevesini belirlediği, modernist felsefenin derinden bir sarsıntı geçirmesi sonucu doğduğu söylenebilir (Bayram,2007:37).

Postmodernist felsefe dili; dilin yapısal öğeleri arasındaki ilişkinin parçasıdır. Dilin gerçekliği yansıtmayacağını ileri sürerler. Gerçeklik yerini kendinden çok daha büyük gerçekliklere bırakmıştır. Postmodernizm metni okura göre dönüştürmüş ve yazarı önemsiz kılmıştır. (Hesapçıoğlu,1998:813).

Hermeneutizm, sözlü ya da yazılı öğelerin anlamını anlamaya yönelik sanatsal ve bilimsel bir felsefedir. Aynı zamanda anlamı yorumlamaktır. Bu bağlamda anlamı insana özgü bir yön olarak ifade eder(Kırmızıoğlu,2017:63).

Hermeneutik, felsefede söylem, sözlü, yazılı veya görsel materyalerden oluşan metinlerin ayrıntılı okunması, yorumlanması ya da incelenmesi olduğunu vurgular.

Genele bakacak olursak söylem analizi birçok gelenek ve kültürden beslenir ve öğrenir.

2.3.Söylem Analizine Yönelik Yaklaşımları

Söylem analizinin, farklı kaynaklarda pek çok türe ayrıldığı görülmektedir.

Söylem analizi, etkileşimli toplum dilbilim, söylemsel psikoloji, eleştirel söylem analizi, Bakhtin araştırması ve Foucauldian araştırması olmak üzere altı kültürel söylem analizi tanımlanmıştır. Söylem ve analizin genel olarak anlaşılması, her teoriye bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Söylem analizi, her kavramın içeriği ile mevcut kavramla açıklığa kavuşturulmuş ve anlaşılmıştır. Örnek olarak, Foucauldian konuşma ve araştırma analizi iki karşıt epistemolojik algı olarak görülebilir, bu nedenle tanımı da farklı olacaktır (Hariyani,2018).

Söylem analizi, dilbilimsel bakış açısına göre de üç ana sınıflandırma altında toplanır. Bunlar;

- Dilbilimsel Perspektiften Söylem Analizi(Antropolojik dilbilim, sistemli işlevsel dilbilim, kognetif/bilişsel dilbilim, sosyolengüistik çalışmalar)
- Dilbilimsel Olmayan Perspektiften Söylem Analizi (Felsefi ve edebi incelemeler/Antik Yunan)
- Disiplinlerarası Perspektiften Söylem Analizi (Mükaleme Analizi, Eleştirel Söylem Analizi) olarak tasnif edilir (Elbirlik, 2015).

Söylem analizi sınıflandırmalarından çok karşılaşılan Eleştirel Söylem Analizi; güç, hegemonya, hakimiyet, sınıfsal farklılık, cinsiyet, ırk, ayrımcılık, ideoloji, yeniden oluşturma, dönüştürme, kazanç, çıkar, gelenek, sosyal yapı ya da sosyal düzen gibi bir çok temayı ön plana çıkaran ve araştırma alanı olarak bu konuları işleyen söylem analizi yöntemidir. Yani eleştirel söylem analizi; ideolojiler, güç ilişkileri, değerler, kimlik tanımlamaları gibi çeşitli toplumsal olguların dilsel kurgulamalar yoluyla bireylere ve toplumsal düzene nasıl yansıdığı ve işlendiği ile ilgilidir.(van Dijk,2015:466).

Bir ekol olarak görülen eleştirel söylem analizinin spesifik ve tek bir teorisi olmamakla birlikte, tartışmalara, değişikliklere ve yeniliklere imkan tanıması nedeniyle heterojendir.

Son olarak son yirmi yılda, geleneksel eleştirel söylem analizi teorisine karşıt olarak geliştirilen her iki tarafında faydasına olabilen “Pozitif Söylem Analizi” kavramından bahsetmek yerinde olacaktır.

Pozitif Söylem analizi, aynı yerde ve bir arada bulunan insanlar arasında çatışmaları önlemek, daha uyumlu bir toplum meydana getirmeyi, insanlar arasındaki iletişimi hızlandırmak ve yanlış anlaşılmalara karşı olumlu yönde bağ kurmayı amaçlamaktadır. Toplumsal yapı düşünüldüğünde doğal rekabet içinde olan ya da mücadele eden iki grubun faydasına olabilen bir söylem analizi yöntemidir (Elbirlik,2013).

2.4. Araştırma Süreci

Söylem analizi de diğer nicel ve nitel araştırmalarda olduğu gibi veriler, analiz ve analiz sonuçlarına göre yorumlanır (Sözen,1999).

Söylem analizi araştırma süreci planlanması ve yürütülmesi; yapılan araştırmanın niteliğine göre konusu, örneklemi, yöntemi, verilerin analizi, raporlanması aşamalarında yapılır.

2.4.1.Araştırma Konusu

Temel amacı, anlamlandırma ve yorumlama olan söylem analizinin temel yapıtaşı, sözsüz, sözlü ve yazılı metinlerdir (Sözen, 1999). Bu nedenle her türlü konuya ilişkin söylem analizi yapılabilir. Bu bağlamda politikadan ideolojiye, ekonomiden pazarlamaya kadar uzanan geniş bir konu yelpazesine sahip olduğunu söyleyebiliriz (Baş ve Akturan, 2008:28).

Sözlü, sözsüz ve yazılı hale getirilmiş her türlü materyal, söylem analizinde araştırma konusu olabilir. Siyasi partilerin bildirileri, kuruluş ya da firmaların söylemleri, akademik ve bilimsel makaleler, gazete haberleri, çalışmalarda yapılan bireysel görüşmeler, odak grup görüşmesi, dergi, medya ve her türlü edebi eserler, sosyal etkileşim taşıyan her türlü bilgi ve belge araştırma konusu niteliği taşıyabilir.

2.4.2.Örneklem

Diğer araştırma yöntemlerinde önemli olan örneklem büyüklüğü söylem analizinde önemsenmez. Örneklemin evreni gündelik hayattaki diyaloglardan edebi metinlere kadar yazılı, sözlü hatta sözsüz çeşitli iletişimi kapsar.

Örneklemde önemli olan kişi sayısının çokluğu değil dilsel malzemenin geniş kapsamlı olmasıdır. Bu nedenle çok sayıda kişiyle söylem analizinin hem yapılması güçtür hem de sonuçlara katkı sağlamaz. Analizin başarısı örneklem büyüklüğüyle değil, araştırma soruları ile ölçülür(Elliot,1996:65).

2.4.3.Verilerin Toplanması

Söylem analizinde araştırmada kullanılan görüşme yöntemlerinden elde edilen sözlü/sözsüz veriler ve yazılı metinlerden elde edilen veriler

toplanır. Bu elde edilen veriler kendi içlerinde tutarlılık oluşturacak biçimde analiz edilmeye uygun hazırlanır. Özellikle sözlü/sözsüz verilerin yazıya geçirilmesi çok önemlidir. Bu veriler yazıya geçirilirken araştırmacı dikkatli olmalı, söylenenlerin tam olarak neyi ifade ettiği konusunda net olmalı ve dilbilimsel imla kurallarına uygun sistemde olmasına özen göstermelidir.

2.4.4.Verilerin Analizi

Söylem analizinde veri toplamada elde edilen materyaller araştırmanın niteliği dikkate alınarak; okuma, sınıflandırma, anlamlandırma/yorumlama ve analize uygun yapılandırma aşamalarıyla veri analizi yapılır.

Bu nedenle söyleme yönelik veri analizinin yürütülmesinde, farklı görüşler bulunmakla birlikte, genel olarak; sözcükler, sözcüklerden oluşan cümleler ve bunların arasındaki ilişki bağlarının yorumlanması ve yapılandırılmasını içermektedir (Çelik ve Ekşi,2008:111).

2.4.5.Araştırmanın Raporlanması

Söylem analizi sonucunda elde edilen veriler/çıkarımlar, yorum olarak değerlendirilir. Araştırmanın raporu, yapılan söylemin çözümlenmesini ve detaylı olarak sunulmasını gerekli kılar. Bu bağlamda çözümlemenin nasıl yürütüldüğü açıkça ifade edilmeli, cümleler, paragraflar, olduğu gibi verilmelidir. Araştırmanın raporunda, yapılan analizinin tüm aşamalarını yani; okuma, yorumlama ve makro yapılandırma açık olarak belirtilmelidir.

3. SONUÇ

Söylem ve söylem analizi 1970'lerden bu yana çeşitli açıklamalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda söylem analizi, dil kullanımı ile birlikte, toplumsal, sosyokültürel, ideolojik olan dil dışı yapılar içerisinde değerlendirilen bir kavramdır. Söylem analizinin temel amacı, insan ve onu anlamak olan, sözsüz, sözlü ve yazılı dilsel öğeleri anlamlandırmak ve yorumlamaktır.

Diğer araştırma yöntemlerine alternatif olarak ortaya çıkan söylem analizinin kökeni, yapısalcılık, post-yapısalcılık, post-modernizm ve hermeneutik akımlarına dayandığı görülmektedir.

Sosyo-kültürün sınırlarını ve avantajlarını anlamak için söylem analizinin avantajları ve sınırlamalarına yönelik pek çok yorum olabilir. Örneğin, söylem analizi olumlu veya olumsuz yönde kullanılabilir. Bu nedenle, bazen farkında olmadan kontrol edilmesi çok zor ve olumsuz yönlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu bağlamda bazı söylemlerin anlaşılmaması veya bazen yanlış anlaşılmasından dolayı kontrol edilemeyen insan davranışları hakkındaki ifadeleri analiz etmekte güç olabilir.

Ancak toplum, insanlara yardımcı olabilecek şeyler için alternatifler geliştirir ve üstesinden gelebilir. Böylece toplum gelişir ve en çok mutlu hissetmesi gereken bireyler, özellikle de savunmasız olan insanları anlamak ve korumak için yeni yollar geliştirmeyi hedefler. Bu doğrultuda, sağlığı geliştirmek, tedavi programlarının kullanılabilirliğini ve kalitesini iyileştirmek, çocuk, yaşlı, hasta gibi savunmasız bireylere yönelik hizmetleri iyileştirmek ve sağlık eşitsizliğini azaltmak için, nüfusun sağlığını hem fiziksel hem de zihinsel olarak iyileştirmeyi ve hasta bireyi güçlendirmek için diğer analiz yöntemleri kadar söylem analizi de önemlidir.

Bu çalışma, bir araştırma yöntemi olan söylem analizinin kavramsal çerçevede tanımlanmasından yola çıkarak hazırlanmıştır. Sağlık alanında söylem analizi, yapılan çalışmalarda az sayıda görülmektedir. Konusu insan ve insanı anlamak, korumak ve tedavi etmek olan sağlık bakım hizmetlerini geliştirmek, katkı sağlamak ve farklı bakış açısı kazandırmak amacıyla bu çalışma hazırlanmıştır. Ayrıca sağlık hizmetlerindeki gelenekçi yapının yanında, multidisipliner yapıya yeni kazanımlar sağlamak, geliştirmek ve yeni tartışmalara çözüm yolları getirmeyi hedeflenmektedir.

Böylece söylem analizini, yaratıcı ve yenilikçi bilginin nasıl toplanabileceği, deneyim yoluyla bilginin, tarihi nasıl yorumlayacağı aynı zamanda toplumu nasıl şekillendirilebileceği ve geliştireceği bir analiz yöntemi olduğunu ifade edebiliriz.

4.SÖYLEM ANALİZİ ÖRNEKLERİ

4.1. Donald John Trump Örneklemi Üzerinden Siyasette Kadına Yönelik Ayrımcı Söylem Örnekleri (Hakan ALP)

Makale kapsamında 20 Ocak 2017 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri Başkanlığına seçilen Donald John Trump'ın 1980'lerde başlayan iş hayatından Amerikan Başkanı olması süreci dâhil yaptığı konuşmalarından hareketle, özellikle kadınlara yönelik kullandığı nefret söyleminin özelliklerini analiz etmek amacıyla söylem analizi yapılmıştır.

Söz konusu analiz kapsamında Trump'ın farklı zamanlarda yaptığı konuşma metinlerinde; doğal dil kullanımı, retorik unsurları ve ele aldığı gündem konuları açısından incelenmiştir. Ulaşılan veriler sistematik bir biçimde düzenlenmiş ve karşılaştırma yapılarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

1.Örnekler

*Hewlett Packard'ın (HP) eski patronu Cumhuriyetçi Parti'den rakibi Carly Fiorina hakkında;

"Şu surata bakın! Biri bunun için oy verir mi? Bu suratı bir sonraki başkanımız olarak hayal edebiliyor musunuz? Yani, o bir kadın ve kötü şeyler söylememem lazım. Ama arkadaşlar, ciddi miyiz?"" ifadelerini kullanmıştır. (The Telegraph 2015)

Söylem Analizi: Trump'ın Fiorina'ya ilişkin söylediği cümlelerde; kadın kimliğine yönelik cinsiyetçi söylemleri kullanarak aşağılayıcı bir anlayışla konuştuğunu söyleyebiliriz.

*Trump bir başka konuşmasında kadınlara ilişkin şu ifadeleri kullanmıştır:

"Kadınlardan daha çok sevdiğim bir şey yok, ama aslında tasvir edilen portrelerden çok farklılar. Onlar erkeklerden çok daha kötülerdir, çok daha agresiftirler ve çocukturlar." (Washington Post 2015)

Söylem Analizi: Trump'ın kadınlara yönelik sarf ettiği yukarıdaki cümleler kadına bakış açısının cinsiyetçilik ve ayrımcılık üzerinden olduğunu açıkça göstermektedir (Alp, 2018).

4.2. Orhan Pamuk'un Yeni Hayat Romanı Üzerine Eril Hegemonik Söylem Analizi (Seda İZMİRLİ KARAMANLI)

Orhan Pamuk'un Yeni Hayat romanında, erkek egemen toplumda kamusal alandan uzaklaştırılmış, belirli mekanlara hapsedilmiş ve o mekanlarda ataerkil söylemin yapılandırdığı yaşam biçimlerini sürdürmeye mahkûm edilmiş ya da bu söylemin zorladığı işlevsel alanlara itilmiş kadınlardan söz açılmaktadır. Yüzyıllar boyunca 'iyi bir evlat', 'iyi bir anne' ve 'iyi bir eş' olmaktan başka amaç taşımadığı, taşıyamayacağı düşünülen kadınların 'sessiz' hayatlarından kesitler Osman'ın bakışında ve dilinden gözler önüne serilmektedir. Mitler ve tarihi anlatılar boyunca; yılanla, şeytanla, hile veyahut günahla özdeşleştirilen verili kadın imgesinin yeniden ve yeniden üreticiliği yapılmaktadır.

Örnek

Pasifleştirilen 'Gül Kızlar' "Küçük harika [bir] ülke" sahibi nitelemesinde olduğu gibi muktedirliğinin altı ısrarla çizilen Dr. Narin'in, o oranda pasifleştirilen Gülizar, Gülendam ve Gülcihan adındaki "gül kızları" ve karısı söz konusu olduğunda da, metnin eril hegemonik söylemi, Osman'ın bakışından aynı tutarlılıkla sürdürülmektedir. "[Canan] üç gül kız kardeşle birlikte sofadaki masaya oturmuş, hasırdan el örgüsü bir sepetin içinden,…dökülen top top örgü yünlerine bakıyordu. Sepetin yanında da, bir zamanlar annemin de aldığı Ev ve Kadın dergisinin orta sayfalarından çıkan el - işi örgü patronları, …vardı".

'Ev İçi' Kadınları Osman'ın annesi de, bu aşamaya kadar bahsi geçen tüm kadınlar gibi, 'ev içinden başka herhangi bir sosyal alanda zuhur

etmeyen; güzellikle, yumuşaklıkla ve uysallıkla ilişkilendirilip 'iktidarsızlaştırılan' kadınlar silsilesine katılmaktadır. Buradaki annelik hususunda kadının başat görevini annelik, yavrusunu koruyup kollama ve bütün hayatını annelik rolü üzerine inşa etme misyonu teşkil etmektedir (Karamanlı,2018).

4.3. Patients, Consumers and Survivors: A Case Study of Mental Health Service User Discourses (Ewen Speed-2006)

(Hastalar, Hizmeti Kullanıcılar ve Hayatta Kalanlar: Akıl Sağlığı Hizmeti Kullanıcı Söylemine ilişkin Bir Vaka Çalışması;

Bu makale akıl sağlığı hakkında konuşmanın farklı yollarını araştıran bir çalışmadır. İrlanda Cumhuriyeti'nde Akıl Sağlığı hizmeti kullanıcılarından toplanan verilerden yararlanılarak, sosyoloji literatüründe tanımlanan üç 'tip' hizmet kullanıcısı için bir vaka analizi yaklaşımı içinde söylem analizi uygulanmaktadır. Spesifik tipler olarak görülmektense, hasta, tüketici ve hayatta kalanların hizmet kullanıcıları için söylemsel kaynaklar olarak işlev gören söylemsel tipoloji olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Bu türlerin, söylem olarak yeniden kavramsallaştırılması, araştırmacıya, hizmet kullanıcılarının sosyal olarak zihinsel hastalıklara ilişkin kendi bakış açılarını oluşturma biçimleri hakkında daha fazla bilgi elde etmesini sağlamak amacıyla yapılmıştır.

4.4. Genre Analysis: A Means of Learning More About the Language of Health Care (Susan Ford-Sumner-2006)

Tür Analizi: Sağlık Hizmetlerinin Dili Hakkında Daha Fazla Bilgi Alma Aracı

Susan Ford-Sumner'ın bu makalesi, Sağlık hizmetlerinin dili hakkında daha fazla bilgi edinmek, sağlık hizmetiyle ilgili söylem dili analizinin kullanımıyla ilgili sözlü ve yazılı dilin bağlamını incelemek amacıyla literatürü ele almakta ve söylem analizinin sağlıkla ilgili metinler ve değerlendirme dokümanları ile ilgili kültürel duyarlılığın geliştirilmesine yardımcı olabileceğini önermektedir.

KAYNAKLAR

Alp, H. (2018). Donald John Trump örneklemi üzerinden siyasette kadına yönelik ayrımcı söylem örnekleri. Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi, 6(15): 453-466).

Baş, T. Akturan, U.(2017). Nitel araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık.

Bayram, Y. (2016). Yerelde öteki olmak: Suriyeli sığınmacıların Trabzon yerel gazetelerinde söylemsel temsili. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 9(42), 1307-9581.

Bayram, Y. (2007). Postmodernizm (Modernizm Ötesi). Baykara Dergisi, 5, 37-39, Çorum.

Becerikli, S. ve Yüksel, Y. (2004). Söylem çözümlemesi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Erişim adresi https://www.academia.edu/33482895/S%C3%B6ylem_Analizi_pdf.

Berg,B. L. Lune, H. (2015). Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. (Çev. H. Aydın), Konya: Eğitim Kitabevi.

Börekçi, M. (2009). Türkiye Türkçesinde yapı ve işlev bakımından sözcükler. Erzurum: Eser Ofset.

Coulthard,M. (1977). An introduction to the discourse analysis. Essex: Longman.

Çelik. H. ve Ekşi, H. (2008). Söylem analizi. Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi. 27(27), 99-117.

Elbirlik, T. (2015). Söylem kuramı ve XVI.Yüzyıl siyasetnamelerinde söylem analizi. (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Manisa.

Elbirlik, T.(2013).Farklı bakış açılarından söylem yorumları: Tekrar tasnif etme girişimi ve söylem analizinin keşfi. Erişim adresi https://tolgaelbirlik.wordpress.com/2013/07/11/farki-bakis-acilarindan-soylem-yorumlari-tekrar-tasnif-etme-girisimi-ve-soylem-analizinin-kesfi/.

Elliott,R. (1996). Discourse analysis: Exploring action, function and conflict in social texts. Marketing Intelligence & Planning. MCB University Press14, 6: 65.

Ford-Summer, S.(2006). Genre analysis: a means of learning more about the language of health care. Nurse Researcher, 14(1): 7-17.

Foulcault,M. (2006). Kelimeler ve şeyler, (Çev: M. A. Kılıçbay), (3. Baskı), İstanbul: İmge Kitabevi Yayınları.

Gür, T. (2013). Post modern bir araştırma olarak söylem çözümlemesi, ZfWT,5.(1),185-202.

Hariyani, Y. (2018, January 13). Discourse analysis: A Brief Guideline for The New Researchers. https://doi.org/10.31227/osf.io/y9e8n/

Hesapçıoğlu M. (1998). Modernizmden postmodernizme eğitim anlayışları ve okulun geleceği. Yeni Türkiye. 21. y.y. Özel Sayı. 19, 813-820.

İzmirli Karamanlı, S.(2018). Orhan Pamuk'un yeni hayat romanı üzerine eril hegemonik söylem analizi. Akademik Dil ve Edebiyat Dergisi, 2(3):288-297.

Kırmızıoğlu, H. (2017). Hermeneutik, postmodernizm ve iktisadi yansımaları. Siyaset, Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi,5(5), 63-73.

Kotlu, E. (2007). Yapısalcı ve post-yapısalcı teoride dil.(Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Adnan Menderes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Aydın.

Saussure F de. (1976). Genel dilbilim dersleri, (Çev Berke Vardar). Ankara: TDK Yayınları.

Sözen,E. (1999). Söylem: Belirsizlik, mübadele, bilgi, güç ve refleksivite, 124-125, İstanbul: Paradigma Yayınları.

Speed E. (2006). Patients, consumers and survivors: A case study of mental health service user discourses. Social Science& Medicine, 62(1): 28-38.

Tonkiss, K. (2006). Analysis text and speech: Content and discourse analysis. İn Researching Society and Culture. 367-383, Lodan: Sage.

Van Dijk T.A. (1985). Handbook of discourse analysis, Academic Press, Inc.1985;3, 1-10. Erişim adresi https://stanford.edu/~gbower/1985/Cog_Psy_&_Text_Proc-Cirilo.pdf

Van Dijk T.A, (2015). Critical discourse analysis (new version) In D. Tannen , H. Hamilton, D. Schiffrin (Eds.) Handbook of Discourse Analysis. Second Edition. 2 vols. (vol.1, 466-485) Chichester: Wiley Blackwell.

.

Bölüm 15

ENDODONTİDE KULLANILAN İRRİGASYON SOLÜSYONLARININ AKTİVASYON YÖNTEMLERİ

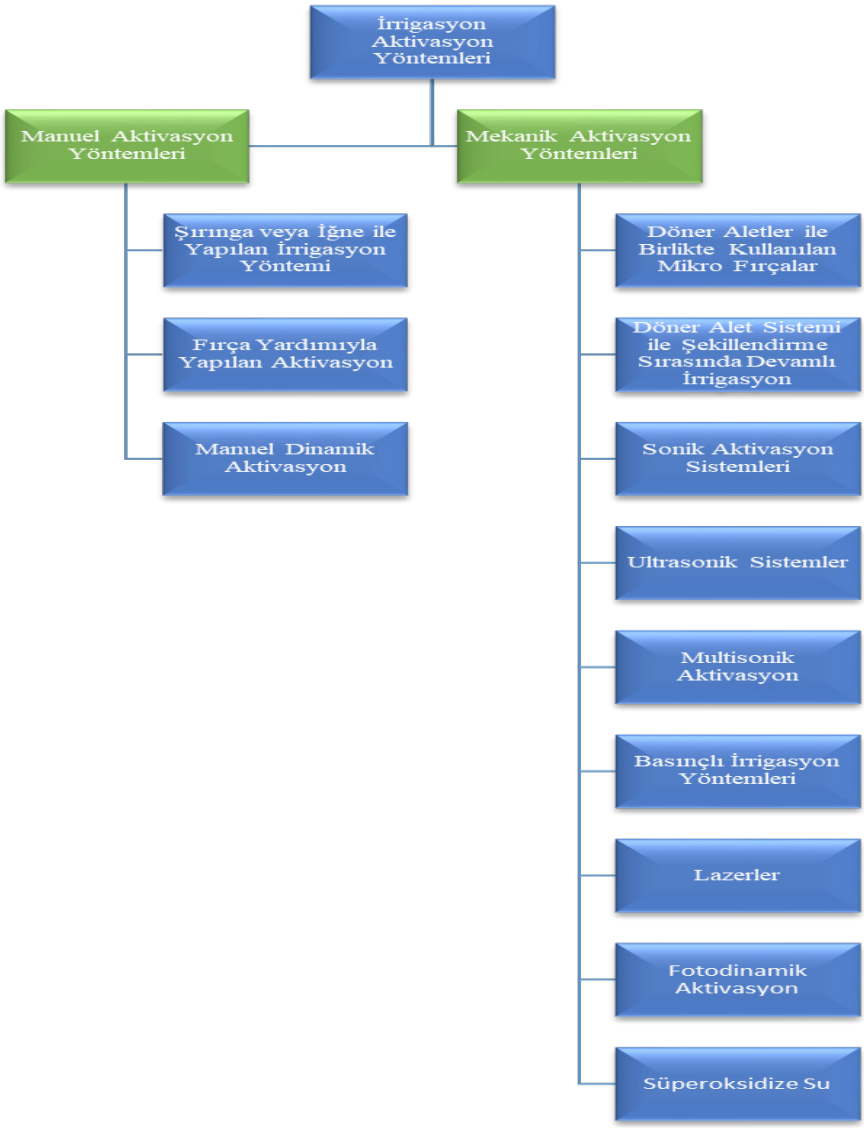
Mehmet ESKİBAĞLAR[1]
Büşra KARAAĞAÇ ESKİBAĞLAR[2]
Özkan ADIGÜZEL[3]

1 Arş. Gör. Mehmet ESKİBAĞLAR, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. meskibaglar@icloud.com
2 Arş. Gör. Büşra KARAAĞAÇ ESKİBAĞLAR, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. dtbusrakaraagac@hotmail.com
3 Prof. Dr. Özkan ADIGÜZEL, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. ozkanadiguzel@hotmail.com

Endodontik tedavi; kök kanal sisteminden pulpa dokusunun uzaklaştırılması sonrasında, kök kanallarının şekillendirilmesi, irrigasyon solüsyonları kullanılarak dezenfeksiyonu ve koronalden apikale üç boyutlu olarak tamamen biyouyumlu bir materyalle doldurulması işlemidir (Seltzer & Bender, 1965). Kök kanal sisteminin şekillendirilmesi ve temizliği, kök kanal sisteminde dezenfeksiyonu sağlamada en önemli basamaklardandır. Kök kanal sisteminde şekillendirme işlemi esnasında, inorganik olarak hidroksiapatit içeren dentin parçacıkları ve organik olarak da nekrotik veya vital pulpa dokusu, odontoblast kalıntıları, koagüle proteinler, kan hücreleri, sinir lifleri, kolajen, doku sıvısı, tükürük, bakteri ve bakteri ürünlerini içeren biçimsiz, düzensiz, tanecikli yapıda bir tabaka oluşur. Bu tabaka smear tabakası olarak tanımlanır (Kokkas, Boutsioukis, Vassiliadis, & Stavrianos, 2004).

Kök kanal tedavisinde smear tabakasının uzaklaştırılıp uzaklaştırılmaması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Smear tabakasının bakteri kolonizasyonuna uygun bir ortam olmadığı, bakteriyel ürünlere karşı bir bariyer görevi gördüğü ve tübüllerde bakterilerin istilasına engel olduğu düşünülerek kaldırılmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir (Meryon, Tobias, & Jakeman, 1987). Ayrıca mikroorganizmaların smear tabakası içinde hayatta kalıp çoğalabildikleri, dentin tübüllerinde ilerleyebildikleri ve tabakanın orada yeniden oluşacak bakteri ürünleri için bir depo görevi üstlenebildiği gösterilmiştir (Meryon et al., 1987). Bu nedenle smear tabakasının uzaklaştırılması gerektiğini savunan birçok çalışma mevcuttur (Goldberg & Spielberg, 1982; Violich & Chandler, 2010).

Smear tabakasının kaldırılmasında, irrigasyon solüsyonlarının kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Hülsmann, Heckendorff, & Lennon, 2003). Ancak smear tabakasında organik ve inorganik yapı bir arada bulunduğundan, tek bir irrigasyon solüsyonunun kullanılması bu tabakayı tamamen kaldırmada yetersiz kalabilir (Stewart, 1998). Bu nedenle smear tabakasının organik kısmını uzaklaştırmak için genellikle sodyum hipoklorit (NaOCl), inorganik kısmını uzaklaştırmak için ise etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanılmaktadır (Baumgartner & Mader, 1987). Fakat irrigasyon solüsyonlarının tek başına smear tabakasını kaldırmadaki yetersizliği anlaşılmış ve irrigasyon aktivasyon sistemlerinin etkinliği yönünde çalışmalar başlamıştır (Hülsmann, Schade, & Schäfers, 2001). Bu çalışmalarda solüsyonların hidrodinamik etkinliği artırılarak kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunun sağlanması hedeflenmektedir. Smear tabakasını ve dentin debrislerini uzaklaştırmak için irrigasyon solüsyonlarıyla beraber manuel ve mekanik aktivasyon tekniklerinin kullanımı önerilmektedir (Nielsen & Baumgartner, 2007). Bu teknikler Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. İrrigasyon aktivasyon yöntemlerinin sınıflandırılması

İrrigasyon Aktivasyon Yöntemleri

A. Manuel Aktivasyon Yöntemleri

1. Şırınga veya İğne ile Yapılan İrrigasyon Yöntemi

Pasif ultrasonik aktivasyon sistemi tanıtılmadan önce iğne kullanılarak yapılan geleneksel irrigasyonun etkin bir aktivasyon yöntemi olduğu düşünülmekteydi. Şırınga veya iğne ile yapılan geleneksel irrigasyon yöntemi basit olarak uygulanabilmesi nedeniyle diş hekimleri ve endodontist-

ler tarafından sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Van der Sluis, Gambarini, Wu, & Wesselink, 2006). İğne ile yapılan irrigasyon, şırıngaya çekilen irrigasyon solüsyonunun kanal içerisine yerleştirildikten sonra, iğnenin kanal içerisinde aşağı yukarı yönde hareketleri ile sıvının aktivasyonu sağlanmaktadır. Uygulama esnasında iğnenin dentin duvarlarına saplanmamasına ve kök kanalları içerisinde sıkışmayacak şekilde kullanılmasına özen gösterilmelidir.

Şırınga ve iğne ile yapılan irrigasyon aktivasyonunda sıklıkla 1-20 ml'lik plastik şırıngalar kullanılmaktadır. Büyük hacimliler zaman açısından tasarruf sağlamasına rağmen basınç kontrolü zor olduğu için kazalara sebep olabilir. Güvenlik açısından ve kontrollü bir basınç sağlamak için 1 ile 5 ml'lik şırıngalar tavsiye edilmektedir. Ayrıca irrigasyon solüsyonları arasında kimyasal etkileşimden ötürü farklı ürünler aynı şırıngayla kullanılmamalıdır (Haapasalo, Shen, Qian, & Gao, 2010).

Şırınga ve iğne ile yapılan irrigasyon aktivasyonunun başarısında, kullanılan solüsyonun miktarı, kanalın apikal genişliği, iğne ucunun tipi ve penetrasyon derinliği önemli faktörlerdendir. Bu faktörler arasında en önemli etkenin iğne ucunun penetrasyon derinliği olduğu belirtilmiştir (Bronnec, Bouillaguet, & Machtou, 2010).

Diş hekimliğinde anestezi amacıyla kullanılan iğneler uçtan delikli olduğu için irrigasyon amacıyla kullanıldıklarında solüsyonun periapikal alana taşma riski mevcuttur (Hauser, Braun, & Frentzen, 2007). Bu sebeple uç kısmı kapalı, yandan bir veya daha fazla delikli olan iğneler üretilmiştir (Şekil 1). Yandan delikli iğnelerin irrigasyon sırasında hidrodinamik aktivasyonu da arttırdığı görülmüştür (Gu et al., 2009). Bu iğnelerin en uygun şekilde apikalden 1-2 mm koronalde konumlandırılarak kullanılması önerilmektedir. Daha apikale yerleştirilen iğne oluşturduğu basınç yüzünden yüksek toksisiteye sahip irrigasyon solüsyonlarının periapikal dokulara taşmasına sebep olabilir (Kleier, Averbach, & Mehdipour, 2008).

Şekil 1. *Yandan delikli irrigasyon iğnesi ("Pd-İrriflex web sayfası")*

Geleneksel şırınga kullanılarak yapılan irrigasyon aktivasyonunun etkinliği yeterli değildir. Ulaşılamayan kanal uzantıları mikroorganizmalar ve debrisler için barınak oluşturması sebebi ile geleneksel irrigasyon işlemleriyle kanalın dezenfeksiyonu gerçekleştirilemeyebilir.

2. Fırça Yardımıyla Yapılan Aktivasyon

Fırça ile kaplı irrigasyon iğneleri, kök kanalı içerisindeki pulpa ve nekrotik artıkların uzaklaştırılması ve irrigasyon solüsyonunun aktivasyonu için kullanılmaktadır (Ekim & Erdemir, 2015). Kanal içerisinde bulunan düzensiz alanlar fırçanın kıllarının kopmasına sebep olabilir. Radyolüsent olan bu kıllar radyografide ayırt edilemezler. Bu amaçla kök kanal tedavisinde kullanılmak üzere Endobrush (C & S Microinstruments Limited, Markham, Ontario, Canada) ve 30 Gauge boyutundaki irrigasyon iğnesinin fırça ile kaplandığı NaviTip FX (Ultradent Products Inc, South Jordan, UT) fırçalar geliştirilmiştir (Şekil 2). Yapılan çeşitli çalışmalarda Endobrush fırçanın yaptığı fırçalama ve rotasyon hareketiyle, kök kanallarının temizliğini sağlamada etkin bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Keir, Senia, & Montgomery, 1990). Buna ek olarak NaviTip FX irrigasyon iğnesinin, aynı çapta fırçasız olan irrigasyon iğnesine göre kök kanal sisteminin koronal kısmında bulunan debrislerin uzaklaştırılmasında daha etkin olduğu bulunmuştur (Al-Hadlaq, Al-Turaiki, Al-Sulami, & Saad, 2006).

Şekil 2. *NaviTip FX fırça ("Ultradent web sayfası")*

3. Manuel Dinamik Aktivasyon

İrrigasyon solüsyonunun etkisini gösterebilmesi için kanal duvarları ile doğrudan temas halinde olması gerekmektedir. Manuel dinamik aktivasyon, kanal şekillendirme işlemi bittikten sonra kök kanal sistemi içerisinde irrigasyon solüsyonu varken son genişletme çapına uygun bir güta perkanın elle ileri geri hareket ettirilmesi ile hidrodinamik etki elde edilmesine dayanan bir yöntemdir.

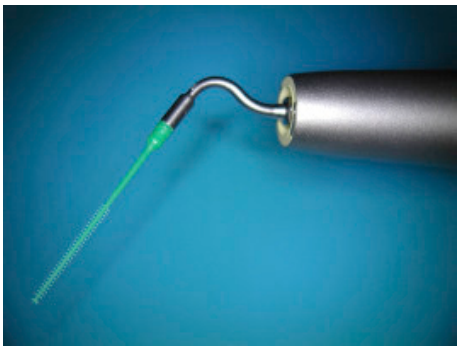
Güta perka konun manuel aktivasyonu; maliyeti düşük ve kolay bir tekniktir. Kanal içerisindeki master apikal konun ileri geri hareketiyle kanal içi yüksek hidrodinamik basınç oluşur ve bu basınç dokunulmamış kanal yüzeylerine irrigasyonun daha etkin bir şekilde dağılmasını sağlar (McGill, Gulabivala, Mordan, & Ng, 2008).

Güta perkanın ileri geri hareketi sayesinde viskoz yapıdaki sıvı yan bölgelere dağılarak hareket eder (Wiggins & Ottino, 2004).

B. Mekanik Aktivasyon Yöntemleri

1. Döner Aletler ile Birlikte Kullanılan Mikro Fırçalar

Mikro fırçalar ilk olarak Ruddle tarafından smear tabakası ve debrisi uzaklaştırmak amacıyla kullanılmıştır (Şekil 3). Radial olarak uzanan ve 300 rpm hızla çalışan bu fırça kılları, dentin artıklarının kök kanallarının apikal kısmından koronal kısma doğru uzaklaştırma amaçlı kullanılmaktadır (Ruddle, 2001). Bu amaçla tasarlanan başka bir fırça türü olan CanalBrush (Coltene Whaledent, Langenau, Germany) ise 600 rpm turlu motorlara takılarak kullanılabilmektedir. CanalBrush kök kanallarında bulunan düzensiz alanlara ve kurvatürlere uyum sağlamak amacıyla esnek olarak üretilmiştir. Polipropilen yapıda kıllardan oluşmaktadır. Mikro fırça ve ultrasoniklerin kök kanal sisteminden debris uzaklaştırma etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada bu sistemlerin etkinlikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca her iki yöntemin de manuel dinamik aktivasyondan daha etkin olduğu belirtilmiştir (Al-Ali, Sathorn, & Parashos, 2012).



Şekil 3. *Canalbrush fırça (Markovic, Booth, & Zimmer, 2015).*

2. Döner Alet Sistemi ile Şekillendirme Sırasında Devamlı İrrigasyon

Kök kanal şekillendirme işlemi ile beraber irrigasyon işleminin gerçekleşmesi; kullanılan irrigasyon solüsyonunun miktarının artmasını, irrigasyon ajanıyla kök kanalı arasındaki temas süresinin uzamasını ve

kullanılan irrigasyon solüsyonun dentin duvarlarına daha fazla penetre olmasını sağlar. Bu özellikler sayesinde şekillendirme işlemi ile birlikte irrigasyon yapılması sonucu geleneksel şırınga ile irrigasyon işlemine göre daha başarılı bir kanal temizleme işlemi elde edilir.

Günümüzdeki döner eğe sistemleri ile düz şekilli kök kanallarının; bukkal, lingual kısımlarında ve kanallar arasında bulunan bağlantılar boyunca seyreden damla şeklindeki alanların yeterince preparasyonu gerçekleştirilememektedir ve bu alanlarda önemli ölçüde temas edilemeyen alanlar kalabilmektedir (Metzger, Teperovich, Zary, Cohen, & Hof, 2010).

Döner alet sistemlerinde mevcut olan bu sorunları aşabilmek amaçlı Self Adjusting File (SAF) (Re-Dent-Nova, Ra'nana, İsrail) döner alet eğe sistemi geliştirilmiştir (Şekil 4). SAF; kök kanallarının şeklini alarak kanallarda üç boyutlu şekillendirme ve temizleme yapabilen tek eğe sistemidir. Eğenin iç kısmı 120 µm inceliğinde nikel-titanyum yapıda örgü ile desteklenmiş, 1,5 veya 2 mm çapında, elastik bir nikel-titanyum kafesten oluşur. SAF tek eğe sistemi kanal içerisine uygulanmadan önce preflaring işleminin yapılması gerekmektedir. Bu işlemde kanalların apikal genişliğinin # 20 K manuel eğe ile şekillendirilerek uygulamaya hazırlanması gerekmektedir (Hof, Perevalov, Eltanani, Zary, & Metzger, 2010). Bu sistem kanal içerisinde bir dakika süresince dikey olarak 5000 kere, 0,4 mm'lik zayıf bir titreşim yapar ve kök kanalında aşamalı olarak şekillendirme işlemi yapılır. Eğe sisteminin içinin boş olması sayesinde, şekillendirme yapılırken kök kanalının sürekli olarak irrigasyon solüsyonuyla dolması sağlanır (Metzger, Teperovich, Cohen, et al., 2010).

Şekil 4. *SAF döner alet eğe ("ReDentNova web sayfası")*

Döner alet ile şekillendirme sırasında devamlı irrigasyon sağlayan sistemlerden birisi de Quantec-E (SybronEndo, California, ABD) sistemidir. Bu sistem bir pompa konsolu, iki irrigasyon deposu ve bir tüp sisteminden oluşur. Yapılan bir çalışmada Quantec-E irrigasyon sistemi ve şırınga ile irrigasyon sistemi karşılaştırılmış bu yöntemin kök kanal sisteminin sadece koronal kısmında, daha temiz dentin duvarları elde edildiği

bildirilmiş fakat orta ve apikal kısımlarda iki yöntem arasında fark bulunamamıştır (Jiang, Lak, Eijsvogels, Wesselink, & van der Sluis, 2012).

3. Sonik Aktivasyon Sistemleri

Sonik aktivasyon sistemleri; kanal içindeki düzensizliklere geleneksel irrigasyon yöntemleri ile erişim sağlanamayacağı ve bu bölgelerde kalsiyum hidroksit artıkları kalabileceğinden bu tür artık maddelerin uzaklaştırılabilmesi düşüncesi ile geliştirilmiştir (Gu et al., 2009). Bu sistemlerde salınım yaklaşık 1-6 kHz arasındadır (Merino, Estevez, de Gregorio, & Cohenca, 2013). Ultrasonik sistemlere göre daha düşük kesme gerilimi oluşturur (Majina Ahmad, Ford, & Crum, 1987). Bu sistemde döngüsel hareket oluşmaz, üretilen sinüzoidal salınım cihazdan aletin ucuna doğru iletilir. Sonik eğelerin hareketi kısıtlandığında yana yapılan salınım hareketi ortadan kalkar ve uzunlamasına salınım gelişir. Bu durumun sonrasında sistemlerin debris uzaklaştırılması işleminde etkinliği ultrasonik sistemlere göre göreceli olarak daha az olur (Walmsley, Lumley, & Laird, 1989).

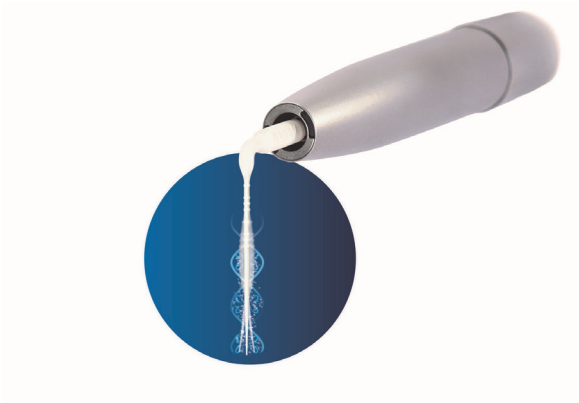
Endoactivator (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK, ABD) farklı boyutlarda polimer uçlara sahip bir sonik aktivasyon sistemidir (Şekil 5). Kullanımı sırasında Endoactivator'un ucu, sonik hareket sayesinde solüsyonla dolu pulpa odasında da gözlenebilen bir debris bulutu oluşturur. Activator uçlarının radyolüsent olması bir dezavantaj oluşturabilir. Bu sisteminin temel fonksiyonu akustik akış ve kavitasyonla enerjik bir kanal içi sıvı ajitasyonu sağlamaktır. Bu hidrodinamik aktivasyon, solüsyonun erişilmesi güç bölgelere penetrasyonu, sirkülasyonu ve akışını arttırır (Ruddle, 2007).

Şekil 5. *Endoactivator ("Dentsply Sirona web sayfası")*

Vibringe (Vibringe B. V. Corp, Amsterdam, Hollanda), manuel solüsyon akışı ile sonik aktivasyonu birleştiren bir sistemdir. Bu sistem sonik akış ve akustik dalgalanma prensibine dayanır. İrrigasyon enjektörü ile birleştirilebilen bir kablosuz sistem olup standart iğne ucuyla kanal içine

devamlı ve pulsatil şekilde solüsyon aktarımını sağlar (Majinah Ahmad, Roy, & Kamarudin, 1992).

Eddy (VDW, Munich, Almanya) sonik aktivasyon amacıyla üretilmiş dentinden daha yumuşak poliamid uca sahip bir sistemdir (Resim 6). Bu yapıda olması sayesinde sistem kanal içerisinde çalışırken ucun kırılması riskini azalttığı ve dentinde hasar oluşturmasına engel olduğu belirtilmiştir. Bu sistemde yüksek frekanslı titreşim uç kısma aktarıldığı zaman uç kısım yüksek amplitüdlü salınım hareketi yapar. Bu hareket solüsyon içinde uç boyunca sarmal girdaplar oluştururarak dentin debrislerinin ve smear tabakasının uzaklaştırılmasını sağlar. Düz kanalların koronal, orta ve apikal bölgelerinden smear ve debris uzaklaştırma etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada Eddy sisteminin manuel irrigasyondan daha etkili olduğu ve pasif ultrasonik irrigasyon ile benzer sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir (Urban, Donnermeyer, Schäfer, & Bürklein, 2017). Ayrıca Eddy sisteminin kıvrımlı ve düz kanallardaki antibakteriyel etkinliği pasif ultrasonik irrigasyona benzer bulunmuştur (Neuhaus, Liebi, Stauffacher, Eick, & Lussi, 2016).



Şekil 6. *Eddy ("VDW-Dental web sayfası")*

4. Ultrasonik Sistemler

Ultrasonik sistemler uzun süre periodontoloji alanında kullanılmıştır. Endodontide kullanımı ise ilk olarak 1957'de Richmann tarafından önerilmiştir (Richman, 1957). Sonik enerjiye kıyasla ultrasonik enerjide daha yüksek frekans (20-40 kHz), fakat daha düşük salınım genliği elde edilir (Walmsley et al., 1989). Çalışmaları esnasında eğeler uzunlukları boyunca enine titreşimler yapar. İrrigasyonun ultrasonik aktivasyonu sırasında, serbestçe salınan eğenin enerjisi kök kanalı içindeki irrigasyon solüsyonuna aktarılır ve akustik dalgalanma hareketi oluşur.

İki tip ultrasonik irrigasyon yöntemi bulunmaktadır.

1. Ultrasonik enstrümantasyonla eşzamanlı kullanılan ultrasonik irrigasyon (Uİ)

2. Enstrümantasyon sonrasında sadece solüsyonun aktivasyonu için yapılan pasif ultrasonik irrigasyon (PUİ).

Uİ esnasında eğe dentin duvarları ile temas haline gelmektedir. Yapılan çalışmalarda Uİ'nın kök kanal sisteminden smear tabakasını ve pulpa dokusunu uzaklaştırmada PUİ'dan daha başarısız olduğu bulunmuştur. Bu durum akustik akımın ve kavitasyonun azalması ile açıklanabilir (Majinah Ahmad, 1989).

PUİ sisteminde ultrasonik cihazlarla irrigasyon solüsyonun aktivasyonu sağlanır. PUİ sisteminde kesici kenarı olmayan bir eğe veya düz bir tel kullanılmaktadır (Majina Ahmad et al., 1987). Bu işlemde irrigasyon solüsyonun aktivasyonu titreşim hareketi yapan bir eğe ile kök kanalı içerisinde bulunan sıvıya enerji iletimi ile sağlanmaktadır. Bu enerji ultrasonik dalgalar yolu ile iletilir ve bu enerji solüsyonda akustik bir akım oluşturarak basınçlı buhar oluşumuna neden olur. Ultrasonik eğelerin çalışma esnasında etkili olabilmesi için kanal duvarlarına temas etmeden serbestçe hareket etmesi gerekir (Lumley, Walmsley, & Laird, 1991).

PUİ yöntemi iki farklı şekilde uygulanabilir.

1. Enjektör kullanılarak uygulanan aralıklı ultrasonik irrigasyon

2. Ultrasonik aletler ile devamlı ultrasonik irrigasyon

1. Aralıklı Ultrasonik İrrigasyon Tekniği

Bu teknikte irrigasyon solüsyonu bir enjektör ile kanal içerisine uygulanır. Yapılan her aktivasyondan sonra kanallar yeniden solüsyon ile doldurulur. Enjektörün penetrasyon derinliği ve gönderilen solüsyonun miktarı kontrol edilebildiği için bu teknikte apikal kısımdan solüsyonun taşması kontrol edilebilir (Gu et al., 2009).

2. Devamlı Ultrasonik İrrigasyon Tekniği

Bu teknikte ultrasonik alet kullanılırken sürekli bir şekilde irrigasyon devam eder ve kanal içerisindeki solüsyon yenilenmiş olur. Bu teknik kullanıldığında apikal kısımdan solüsyonun taşması kontrol edilemez.

Ultrasonik cihazlar endodontide kalsifiye olmuş kanalların bulunup açılmasında, kanal içi kırık alet veya önce yapılan kök kanal tedavisi gibi engellerin aşılmasında, apikal rezeksiyon işlemlerinde retrograd kavite preparasyonunda, kök kanal enstrümantasyonunda ve irrigasyon solüsyonlarının aktivasyonunda kullanılmaktadır. İrrigayon solüsyonlarının aktivasyonlarında ultrasonik etki; kanal eğimi, kökün apikal üçlüsünde-

ki genişliği, kullanılan solüsyonun hacmi, irrigantın yüzey ıslatabilirliği ve ultrasonik etkinin iletim biçimi gibi birçok değişkene bağlıdır (Weber, McClanahan, Miller, Diener-West, & Johnson, 2003).

PUİ sistemleri kök kanal sisteminden pulpa, nekrotik doku artıkları ve kanal duvarlarından smear tabakasını uzaklaştırmada, Uİ'ye göre daha etkilidir. (Weller, Brady, & Bernier, 1980). Ultrasonik titreşimler kanal duvarındaki biyofilm tabakasının ayrılmasına yardımcı olur (Majinah Ahmad, Ford, Crum, & Wilson, 1990). Duvarla daha az temas sağlaması için küçük boyutlu eğelerin yüksek güçteki ultrasoniklerle kullanımı önerilmiştir. Çok dar veya kısa-kıvrımlı kanallarda ultrasonik uç serbest kalamayıp engellere takılacağından temizleme etkinliğine fazla katkı sağlayamayacaktır (Jensen, Walker, Hutter, & Nicoll, 1999). Aynı zamanda ultrasoniklerin kullanımı sırasında irrigasyon solüsyonunda ısı artışı meydana gelmektedir, bu da ısıyla etkinliği artan sodyum hipokloritle sinerjik bir etki yaratmaktadır (Cameron, 1987).

Sonik irrigasyonla karşılaştırıldığında, ultrasonik irrigasyonun daha güçlü olduğu ve böylece daha fazla miktarda debris uzaklaştırdığı ve sonik irrigasyondan daha etkin bir teknik olduğu görüşüne karşılık, sonik irrigasyonun süresi uzatıldığında kök kanallarını ultrasonik irrigasyon kadar etkin temizlediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Gu et al., 2009).

5. Multisonik Aktivasyon

Son zamanlarda kök kanallarının temizlenmesi amacı ile yıkama solüsyonlarının üzerinde geniş bir dalga aralığında enerji oluşturan multisonik Gentle Wave isminde (Sonendo Inc, Laguna Hills, CA, ABD) bir sistem tanıtılmıştır (Şekil 7).

Şekil 7. *Gentle Wave ("Sonendo web sayfası")*

Bu sistemde bir konsol ve başlık mevcuttur. Kullanım esnasında başlığın ucu pulpa odasının tabanına 1 mm olacak şekilde yaklaştırılır ve Pips tekniğinde olduğu gibi kanal içerisine uzatılmaz. Sistemdeki kontrol

paneli sayesinde yıkama solüsyonunun yüksek bir akış hızında (yaklaşık olarak 45 ml/dk) ve 40 °C ısıda kanal içerisine gönderilmesi sağlanır ve aynı zamanda koronalde etrafa saçılım olmaması için solüsyon yüksek emiş gücüyle geri çekilir. Ayrıca bu olay esnasında yıkama solüsyonunda kavitasyon gerçekleşmekte ve buna bağlı olarak da sistemin etkinliği artmaktadır (Haapasalo et al., 2014).

6. Basınçlı İrrigasyon Yöntemleri

İrrigasyon ve aspirasyon sisteminin hidrodinamik basınç altında birlikte kullanıldığı otomatik irrigasyon sistemidir. Bu amaçla RinsEndo (Dürr Dental GmbH & Co, Bittigheim-Bissingen, Almanya) ve EndoVac (Discus Dental, Kaliforniya, ABD) sistemleri geliştirilmiştir.

RinsEndo kanal içine dakikada 6.2 ml irrigasyon solüsyonu vererek 1.6 Hz ile aktivasyon sağlayan bir sistemdir. Solüsyonun verilmesiyle aynı anda kanal içindeki solüsyonun emilmesi esasına dayanır. Solüsyonun döngüsü dakikada yaklaşık 100 kere tekrarlanmaktadır. Bir çalışmada kanallara uygulanan bio-moleküler kolajen film tabakasının temizliğinde de statik irrigasyona göre RinsEndo'nun daha etkili olduğu, ancak manuel dinamik irrigasyondan daha az temizlik sağladığı belirtilmiştir (McGill et al., 2008).

EndoVac ise, apikal bölgede negatif basınç oluşturarak kanal içine devamlı gelen irrigasyon solüsyonunun apikalden aspirasyonu esasına dayanan bir sistemdir. Çalışma boyundan 3 mm kısa mesafede anlamlı fark olmamasına rağmen 1 mm mesafede geleneksel irrigasyona göre daha etkili debris temizliği yaptığı bulunmuştur (Nielsen & Baumgartner, 2007). Ayrıca apikalden irrigasyon solüsyonlarının taşması riskinin de şırınga irrigasyonuna göre EndoVac sisteminde daha az olduğu belirtilmiştir (Tambe et al., 2013).

7. Lazerler

Lazer teknolojilerinin hızla gelişmesi ve lazerin biyolojik dokularla ilişkisinin daha iyi anlaşılmaya başlanması ile yeni lazer tipleri, diş hekimliğinin çeşitli dallarında kullanım alanına sahiptir. Lazer ışını, enerjinin şiddetli emilimiyle ışıksal bozunum oluşturur ve solüsyonda kısa süreli kavitasyonlar oluşturur. Ayrıca oluşturduğu termal etkiyle de su moleküllerinin genleşip büzülmesi ile ilave kavitasyonlar yaratır (Blanken & Verdaasdonk, 2007).

Lazerler endodonti alanında; pulpal durumun teşhis edilmesi, dentin hassasiyetinin ortadan kaldırılması, pulpa kuafajı, pulpotomi, kök kanallarının şekillendirilmesi, temizlenmesi, doldurulması ve endodontik cerrahi işlemlerde kullanılabilmektedir (van As, 2004). Ayrıca kanal içerisindeki

yan ve apikal dallanmalar gibi ulaşılması güç alanların temizliğini sağlayabilmek için irrigasyon solüsyonlarının etkinliğini arttırmak amacıyla da tercih edilmektedir (Karlovic et al., 2005).

İrrigasyon aktivasyonu amacıyla kullanılan lazerler iki farklı şekilde uygulanmaktadır. Birinci uygulama yönteminde kuru bir kanalda apikale kadar yerleştirilen fiber uç dairesel hareketlerle kanal içerisine uygulanarak doğrusal ışınların dentin duvarına etki etmesi sağlanır. Diğer yöntemde ise kanal içerisinde irrigasyon solüsyonu varken kanal içinden veya kanal girişinden lazer uygulamasıyla solüsyonda baloncuklar oluşturarak etki eder (Lee, Lin, Hung, & Lan, 2004).

Erbium: Yttrium-Aluminyum-Garnet (Er: YAG) lazerler su ve hidroksiapatitlere en iyi şekilde absorbe olup 2940 nm dalga boyuna sahip sert doku lazeri olarak adlandırılırlar. Bu tip lazerin etki mekanizması enerjinin sert doku içerisindeki su tarafından absorpsiyonunu takiben suyun buharlaşarak iç basıncın artması şeklindedir (Coluzzi, 2000). Buhar kabarcıkları genleşerek mikropatlamayla materyalin uzaklaştırılmasını sağlar (Brugnera Jr et al., 2003). Bu mikropatlamalar sayesinde dentin debrisleri ve smear tabakasının uzaklaştırılması sağlanır. Yapılan bir çalışmada Er:YAG lazer kullanılmasıyla etkin bir temizleme meydana geldiğini ve Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) görüntülerinde çok sayıda açık şekilde dentin tübüllerinin olduğu belirtilmiştir (DiVito, Peters, & Olivi, 2012). Er:YAG lazer kullanılarak kök kanallarında sıvı akışının görüntülendiği ve temizleme etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, özellikle apikal kısımdaki debrislerin uzaklaştırılmasında lazerle aktivasyonun pasif ultrasonik ve geleneksel irrigasyon yöntemine göre daha etkin olduğunu bildirmiştir (De Groot et al., 2009).

Son yıllarda; Er:YAG lazer sistemlerinde ışınsal ve şerit şeklinde dizayn edilmiş bir uçla kullanılan ve fotonla indüklenmiş fotoakustik dalgalanma (PIPS) prensibi ile çalışan bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 8). Bu teknikteki parametreler ışık enerjisi sıvıya çarptığında termal etki dışında fotomekanik bir etki oluşturur ve ardışık iç patlamalar sayesinde yüksek güçte dalgaların üretilmesi sağlanır. Bu teknikte oluşturulan sinyal, akışkanın hareketini sağlayan ve sırayla genleşen şok dalgaları üretir. Bu dalgalar su molekülleriyle etkileşerek irrigasyon solüsyonunun üç boyutlu hareketini sağlar. Bu sayede debris ve smear tabakasının uzaklaştırılması sağlanır. Ayrıca özel tasarım uçlara sahip olmasından dolayı diğer lazer uygulamalarının aksine sadece koronal giriş kavitesine yerleştirilir. Bu sayede minimal invaziv bir yaklaşım sağlanabilir. Yapılan bir çalışmada PIPS yöntemi ile irrigasyon solüsyonunun aktivasyonu sonrasında; kökün apikal kısımlarında ve dentin kanallarının içerisinde bulunan bakterileri uzaklaştırmamasına rağmen, apikal kısımda lazerle aktivasyonun, ultrasonik aktivasyon yöntemine kıyasla bakteri ve biofilm tabakasını daha iyi

uzaklaştırdığını bildirmişlerdir. Daha ince, daha esnek ve daha dayanıklı lazer fiberlerin geliştirilmesiyle beraber endodonti alanında lazer uygulamaları artış göstermektedir. Ancak tekniğin yüksek maliyeti, biyolojik ve dental alanda yapılan çalışmalardaki tutarsız sonuçları kullanımını kısıtlamaktadır (Kimura, Wilder-Smith, & Matsumoto, 2000).

Şekil 9. *PİPS lazer ("Fotona web sayfası")*

8. Fotodinamik Aktivasyon

Fotodinamik aktivasyon, antimikrobiyal etkinliği nedeniyle endodontik uygulamalarda kullanılabilir (Hargreaves & Berman, 2015). Fotodinamik aktivasyon iki aşamalı bir aktivasyon sistemidir. Bu tekniğin ilk aşamasında ışığa hassas kimyasal ajan (fotosensitizer) hedef hücrelere ulaştırılır. İkinci aşamada ise ışık uygulanarak fotosensitizer aktif hale getirilir. Fotosensitizer aldığı enerji ile oksijen veya diğer serbest radikaller ile reaksiyona girer ve serbest radikaller oluşturarak hücrenin vital fonksiyonlarına zarar verir ve hedef hücre canlılığını kaybeder (Konopka & Goslinski, 2007). Birçok doğal ve sentetik fotoaktif bileşik fotosensitizer etkiye sahiptir. Ancak, hepsi farklı dalga boylarında aktif hale gelmektedir (Gursoy, Ozcakir-Tomruk, Tanalp, & Yılmaz, 2013).

9. Süperoksidize Su

Süperoksidize su, elektrokimyasal olarak aktive edilen su veya oksidatif potansiyel su olarak da adlandırılır. Süperoksidize su hipokloröz asit ve serbest klor radikalleri oluşturmak için elektroliz edilmiş salin çözeltisidir (Hargreaves & Berman, 2015). Bu çözeltinin fiziksel ve kimyasal yapısı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çözeltinin, üretimden sonra yarı kararlı veya dengesiz bir durumda olduğu varsayılır ve birçok serbest radikal, çeşitli moleküller ve iyonlar içerir**.** Yarı kararlı durumda, çözelti

çok yüksek bir oksidasyon-redüksiyon potansiyeline sahiptir (Marais & Williams, 2001). Diş hekimliğinde süperoksidize su; smear tabakası ve debrisi uzaklaştırmada, mikroorganizma ve sporları yok etmek için kullanılmaktadır (Loshon, Melly, Setlow, & Setlow, 2001; Marais & Williams, 2001; Serper et al., 2001). Ayrıca vital dokular için toksik değildir (Loshon et al., 2001).

KAYNAKLAR

Ahmad, M. (1989). Effect of ultrasonic instrumentation on Bacteroides intermedius. *Dental Traumatology, 5*(2), 83-86.

Ahmad, M., Ford, T. R. P., & Crum, L. A. (1987). Ultrasonic debridement of root canals: an insight into the mechanisms involved. *Journal of endodontics, 13*(3), 93-101.

Ahmad, M., Ford, T. R. P., Crum, L. A., & Wilson, R. F. (1990). Effectiveness of ultrasonic files in the disruption of root canal bacteria. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 70*(3), 328-332.

Ahmad, M., Roy, R., & Kamarudin, A. (1992). Observations of acoustic streaming fields around an oscillating ultrasonic file. *Dental Traumatology, 8*(5), 189-194.

Al-Hadlaq, S. M., Al-Turaiki, S. A., Al-Sulami, U., & Saad, A. Y. (2006). Efficacy of a new brush-covered irrigation needle in removing root canal debris: a scanning electron microscopic study. *Journal of endodontics, 32*(12), 1181-1184.

Al-Ali, M., Sathorn, C., & Parashos, P. (2012). Root canal debridement efficacy of different final irrigation protocols. *International endodontic journal, 45*(10), 898-906.

Baumgartner, J. C., & Mader, C. L. (1987). A scanning electron microscopic evaluation of four root canal irrigation regimens. *Journal of endodontics, 13*(4), 147-157.

Blanken, J. W., & Verdaasdonk, R. M. (2007). Cavitation as a Working Mechanism of the Er, Cr: YSGG Laser in Endodontics: A Visualization Study. *Journal of Oral Laser Applications, 7*(2).

Bronnec, F., Bouillaguet, S., & Machtou, P. (2010). Ex vivo assessment of irrigant penetration and renewal during the final irrigation regimen. *International endodontic journal, 43*(8), 663-672.

Brugnera Jr, A., Zanin, F., Barbin, E. L., Spano, J. C., Santana, R., & Pécora, J. D. (2003). Effects of Er: YAG and Nd: YAG laser irradiation on radicular dentine permeability using different irrigating solutions. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 33*(4), 256-259.

Cameron, J. A. (1987). The synergistic relationship between ultrasound and sodium hypochlorite: a scanning electron microscope evaluation. *Journal of endodontics, 13*(11), 541-545.

Coluzzi, D. J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America, 44*(4), 753-765.

De Groot, S., Verhaagen, B., Versluis, M., Wu, M. K., Wesselink, P., & Van Der Sluis, L. (2009). Laser-activated irrigation within root canals: cleaning

efficacy and flow visualization. *International endodontic journal, 42*(12), 1077-1083.

Dentsply Sirona Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://www.dentsplysirona.com/en-ca/products/endodontics/irrigation-activation.html/Endodontics/Irrigation-%25252525252525252526-Activation/Irrigants/Endo-Activator/p/TUL-EAS100/c/1000241.html

DiVito, E., Peters, O. A., & Olivi, G. (2012). Effectiveness of the erbium: YAG laser and new design radial and stripped tips in removing the smear layer after root canal instrumentation. *Lasers in medical science, 27*(2), 273-280.

Ekim, Ş. A., & Erdemir, A. (2015). ENDODONTİDE İRRİGASYON AKTİVASYON YÖNTEMLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 25*, 98-104.

Fotona Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://www.fotona.com/en/#-dentistry

Goldberg, F., & Spielberg, C. (1982). The effect of EDTAC and the variation of its working time analyzed with scanning electron microscopy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 53*(1), 74-77.

Gu, L.-s., Kim, J. R., Ling, J., Choi, K. K., Pashley, D. H., & Tay, F. R. (2009). Review of contemporary irrigant agitation techniques and devices. *Journal of endodontics, 35*(6), 791-804.

Gursoy, H., Ozcakir-Tomruk, C., Tanalp, J., & Yılmaz, S. (2013). Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clinical oral investigations, 17*(4), 1113-1125.

Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2010). Irrigation in endodontics. *Dental Clinics, 54*(2), 291-312.

Haapasalo, M., Wang, Z., Shen, Y., Curtis, A., Patel, P., & Khakpour, M. (2014). Tissue dissolution by a novel multisonic ultracleaning system and sodium hypochlorite. *Journal of endodontics, 40*(8), 1178-1181.

Hargreaves, K. M., & Berman, L. H. (2015). *Cohen's pathways of the pulp expert consult*: Elsevier Health Sciences.

Hauser, V., Braun, A., & Frentzen, M. (2007). Penetration depth of a dye marker into dentine using a novel hydrodynamic system (RinsEndo®). *International endodontic journal, 40*(8), 644-652.

Hof, R., Perevalov, V., Eltanani, M., Zary, R., & Metzger, Z. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 2: mechanical analysis. *Journal of endodontics, 36*(4), 691-696.

Hülsmann, M., Heckendorff, M., & Lennon, A. (2003). Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. *International endodontic journal, 36*(12), 810-830.

Hülsmann, M., Schade, M., & Schäfers, F. (2001). A comparative study of root canal preparation with HERO 642 and Quantec SC rotary Ni–Ti instruments. *International endodontic journal, 34*(7), 538-546.

Jensen, S. A., Walker, T. L., Hutter, J. W., & Nicoll, B. K. (1999). Comparison of the cleaning efficacy of passive sonic activation and passive ultrasonic activation after hand instrumentation in molar root canals. *Journal of endodontics, 25*(11), 735-738.

Jiang, L.-M., Lak, B., Eijsvogels, L. M., Wesselink, P., & van der Sluis, L. W. (2012). Comparison of the cleaning efficacy of different final irrigation techniques. *Journal of endodontics, 38*(6), 838-841.

Karlovic, Z., Pezelj-Ribaric, S., Miletic, I., Jukic, S., Grgurevic, J., & Anic, I. (2005). Erbium: YAG laser versus ultrasonic in preparation of root-end cavities. *Journal of endodontics, 31*(11), 821-823.

Keir, D. M., Senia, E. S., & Montgomery, S. (1990). Effectiveness of a brush in removing postinstrumentation canal debris. *Journal of endodontics, 16*(7), 323-327.

Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. *International endodontic journal, 33*(3), 173-185.

Kleier, D. J., Averbach, R. E., & Mehdipour, O. (2008). The sodium hypochlorite accident: experience of diplomates of the American Board of Endodontics. *Journal of endodontics, 34*(11), 1346-1350.

Kokkas, A. B., Boutsioukis, A. C., Vassiliadis, L. P., & Stavrianos, C. K. (2004). The influence of the smear layer on dentinal tubule penetration depth by three different root canal sealers: an in vitro study. *Journal of endodontics, 30*(2), 100-102.

Konopka, K., & Goslinski, T. (2007). Photodynamic therapy in dentistry. *Journal of Dental Research, 86*(8), 694-707.

Lee, B.-S., Lin, C.-P., Hung, Y.-L., & Lan, W.-H. (2004). Structural changes of Er: YAG laser–irradiated human dentin. *Photomedicine and Laser Therapy, 22*(4), 330-334.

Loshon, C., Melly, E., Setlow, B., & Setlow, P. (2001). Analysis of the killing of spores of Bacillus subtilis by a new disinfectant, Sterilox®. *Journal of Applied Microbiology, 91*(6), 1051-1058.

Lumley, P., Walmsley, A., & Laird, W. (1991). Streaming patterns produced around endosonic files. *International endodontic journal, 24*(6), 290-297.

Marais, J., & Williams, W. (2001). Antimicrobial effectiveness of electro-chemically activated water as an endodontic irrigation solution. *International endodontic journal, 34*(3), 237-243.

Markovic, L., Booth, F., & Zimmer, S. (2015). Use of the CanalBrush improves removal of calcium hydroxide paste from instrumented straight root canals. *Journal of Dental Sciences, 10*(3), 233-239.

McGill, S., Gulabivala, K., Mordan, N., & Ng, Y. L. (2008). The efficacy of dynamic irrigation using a commercially available system (RinsEndo®) determined by removal of a collagen 'bio-molecular film' from an ex vivo model. *International endodontic journal, 41*(7), 602-608.

Merino, A., Estevez, R., de Gregorio, C., & Cohenca, N. (2013). The effect of different taper preparations on the ability of sonic and passive ultrasonic irrigation to reach the working length in curved canals. *International endodontic journal, 46*(5), 427-433.

Meryon, S., Tobias, R., & Jakeman, K. (1987). Smear removal agents: a quantitative study in vivo and in vitro. *Journal of Prosthetic Dentistry, 57*(2), 174-179.

Metzger, Z., Teperovich, E., Cohen, R., Zary, R., Paqué, F., & Hülsmann, M. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 3: removal of debris and smear layer—a scanning electron microscope study. *Journal of endodontics, 36*(4), 697-702.

Metzger, Z., Teperovich, E., Zary, R., Cohen, R., & Hof, R. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy—a new concept of endodontic files and its implementation. *Journal of endodontics, 36*(4), 679-690.

Neuhaus, K. W., Liebi, M., Stauffacher, S., Eick, S., & Lussi, A. (2016). Antibacterial efficacy of a new sonic irrigation device for root canal disinfection. *Journal of endodontics, 42*(12), 1799-1803.

Nielsen, B. A., & Baumgartner, J. C. (2007). Comparison of the EndoVac system to needle irrigation of root canals. *Journal of endodontics, 33*(5), 611-615.

PD-İrriflex Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://pd-irriflex.com/

ReDentNova Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://www.redentnova.com/

Richman, M. J. (1957). The use of ultrasonics in root canal therapy and root resection. *J Dent Med, 12*, 12-18.

Ruddle, C. J. (2001). Microbrush for endodontic use. In: Google Patents.

Ruddle, C. J. (2007). Hydrodynamic disinfection. *Dentistry Today*.

Seltzer, S., & Bender, I. (1965). Cognitive dissonance in endodontics. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 20*(4), 505-516.

Serper, A., Çalt, S., Dogan, A. L., Guc, D., Özçgelik, B., & Kuraner, T. (2001). Comparison of the cytotoxic effects and smear layer removing capacity of oxidativepotential water, NaOCl and EDTA. *Journal of oral science, 43*(4), 233-238.

Sonendo Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://sonendo.com/

Stewart, G. G. (1998). A scanning electron microscopic study of the cleansing effectiveness of three irrigating modalities on the tubular structure of dentin. *Journal of endodontics, 24*(7), 485-486.

Tambe, V. H., Nagmode, P. S., Vishwas, J. R., KP, S., Angadi, P., & Ali, F. M. (2013). Evaluation of the amount of debris extruded apically by using conv-entional syringe, endovac and ultrasonic irrigation technique: An in vitro study. *Journal of international oral health: JIOH, 5*(3), 63.

Ultradent Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://www.ultradent.com/products/categories/tips-syringes/tips/endodontic-tips/navitip-fx-tips

Urban, K., Donnermeyer, D., Schäfer, E., & Bürklein, S. (2017). Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. *Clinical oral investigations, 21*(9), 2681-2687.

van As, G. (2004). Erbium lasers in dentistry. *Dental Clinics, 48*(4), 1017-1059.

Van der Sluis, L., Gambarini, G., Wu, M., & Wesselink, P. (2006). The influence of volume, type of irrigant and flushing method on removing artificially placed dentine debris from the apical root canal during passive ultrasonic irrigation. *International endodontic journal, 39*(6), 472-476.

VDW-Dental Web Sayfası. Retrieved 25.08, 2020, from https://www.vdw-dental.com/en/products/detail/eddy/#:~:text=Sonic%20powered%20tips%20for%20activating%20irrigants&text=EDDY%C2%AE%20tips%20are%20powered,oscillating%20motion%20at%20high%20amplitude.

Violich, D., & Chandler, N. (2010). The smear layer in endodontics–a review. *International endodontic journal, 43*(1), 2-15.

Walmsley, A., Lumley, P., & Laird, W. (1989). The oscillatory pattern of sonically powered endodontic files. *International endodontic journal, 22*(3), 125-132.

Weber, C. D., McClanahan, S. B., Miller, G. A., Diener-West, M., & Johnson, J. D. (2003). The effect of passive ultrasonic activation of 2% chlorhexidine or 5.25% sodium hypochlorite irrigant on residual antimicrobial activity in root canals. *Journal of endodontics, 29*(9), 562-564.

Weller, R. N., Brady, J. M., & Bernier, W. E. (1980). Efficacy of ultrasonic cleaning. *Journal of endodontics, 6*(9), 740-743.

Wiggins, S., & Ottino, J. M. (2004). Foundations of chaotic mixing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 362*(1818), 937-970.

Bölüm 16

YAYGIN GÖRÜLEN NÖROLOJİK HASTALIKLARDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP KULLANIMI

Tuğba YARDIMCI GÜREL[1]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, tyardimci@sinop.edu.tr

Giriş

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamaları temel tıbbi tedaviye ek ya da temel tıbbi tedavinin yerine kullanılan, uygulamaları genelde konvansiyonel tıp tarafından tedavi olarak kabul edilmeyen çeşitli tıbbi ve sağlık bakım sistemi, pratikleri ve ürünleri olarak tanımlanmaktadır (Hossein et al., 2014, Amira ve Okubadejo, 2007; National Institutes of Health [NIH], 2018). TAT konusunda yapılan araştırmalar Afrika, Asya ve Latin Amerika gibi gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde hastaların bazı tedavi ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla geleneksel uygulamalara başvurmaları doğrultusunda geleneksel tıp teriminin tamamlayıcı ve alternatif tıpa karşılık gelecek şekilde kullanıldığını da göstermektedir (Hasan ve ark. 2009). Ulusal Sağlık Enstitüsü, TAT uygulamalarını: 1) Alternatif Tıbbi Sistemler 2) Zihin-Beden Müdahaleleri 3) Biyolojik Temelli Tedaviler 4) Manipülatif ve Vücut Temelli Yöntemler 5) Enerji Tedavileri olmak üzere beş ana grupta sınıflandırmaktadır. (Amira ve Okubadejo, 2007; Hughes et al., 2005; Namjooyan et al., 2014; NIH, 2018) (Tablo 1).

Bununla birlikte, TAT uygulamalarının ilgili alanlarda kullanımı ve iyileştirici etkileri bilim insanları açısından tam anlamıyla kanıtlanabilmiş değildir. Bu duruma paralel olarak, bilim ve düşünce dünyası içerisinde TAT uygulamalarının bilimsellik statülerine diğer bir deyişle bilim ya da sözde bilim olarak değerlendirmelerine yönelik ortak bir görüş ileri sürülememektedir (Yardımcı, 2019). Ancak, son zamanlarda TAT tedavilerinden elde edilen olumlu sonuçlar TAT uygulamalarının tıp dünyasında daha popüler hale gelmesine ve kullanım sıklığının tüm dünyada artış göstermesine yol açmıştır (Eisenberg et al., 1998; Brunelli ve Gorson, 2004; Bahall, 2015). Bu doğrultuda, TAT kullanımı prevalansının dünya genelinde %9.8 ile %76.0 arasında olduğu belirtilmektedir (Harris vd., 2012). TAT kullanımı ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde, 18 yaş ve üstü bireylerin %74.6'sının bir çeşit TAT tedavisine başvurduğu, %14.8'inin ise lisanslı veya sertifikalı bir TAT uygulayıcısından bakım talep ettiği belirtilmektedir (Barnes et al., 2004). Amerikan Hastane Derneğinin (American Hospital Association-AHA) 2011 yılında yaptığı bir araştırmada hastanelerin TAT tedavisi sunma durumları araştırılmış ve çalışmaya katılan hastanelerin %42'den fazlasının akupunktur, kayropraktik, homeopati, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, bitkisel ilaç ve masaj terapisi gibi bir veya daha fazla alternatif tıp tedavi hizmeti sundukları belirtilmiştir. Ayrıca bu durum TAT hizmetlerini sağlayan hastanelerin beden, zihin ve ruhu bütüncül bir şekilde değerlendirerek her açıdan tedavi etmeyi amaçladığını göstermektedir (AHA, 2011).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavisine başvuran hastaların çoğunluğu tıbbi tedaviyi yürüten ilgili hekimlere bu durumu bildirmeye gerek görmemelerinden dolayı hekimlerin bilgisine genellikle başvurmazlar.

Böylece, hekimler hastaların TAT kullanımına başvurması noktasında habersiz kalmaktadırlar (Eisenberg et al., 2001). Bu durum hastaların bitki-ilaç etkileşimlerine maruz kalma olasılıklarının yükselmesine ve hastaları TAT kullanıma yönlendiren motivasyonun tam olarak belirlenememesine yol açmaktadır. Ancak, bel ağrısı veya diğer kronik ağrı sendromları, bağırsak hastalığı ve aritmiler gibi kronik hastalığı olan hastalarla birlikte nöbet geçirme ve inme gibi nörolojik bozuklukları olan kişilerin TAT kullanımı olasılığının daha yüksek olduğu konusunda bazı tespitler yapılabilmiştir. Bu kapsamda, TAT genel olarak kronik hastalığı olanlar ve özellikle epilepsi, Parkinson Hastalığı (PH) ve Multiple Skleroz (MS) başta olmak üzere nörolojik rahatsızlıklara sahip olan hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (Lökk ve Nilsson, 2010). Yapılan çalışmalar, konvansiyonel tedaviler yetersiz veya etkisiz olduğunda TAT kullanımının arttığını göstermektedir. Bu kategorilere travmatik beyin hasarı (TBH), fibromiyalji ve kronik ağrı sendromlarının örnek olarak verilebileceği belirtilmektedir (Purohit et al., 2013).

Tablo 1. *Tamamlayıcı ve alternatif tıp sınıflaması*

<table>
<tr><td>1) Alternatif tıbbi sistemler
- Geleneksel Çin tıbbı
- Akupunktur,
- Ayurveda,
- Naturopati,
- Homeopati,
- Kızılderili şifacılar,
- Tibet tıbbı</td><td rowspan="2">4) Manipülatif ve vücut temelli yöntemler
- Kayropraktik,
- Masaj,
- Feldenkrais yöntemi,
- Diğer “vücut çalışması” sistemleri,
- Osteopati</td></tr>
<tr><td>2) Zihin-beden müdahaleleri
- Meditasyon,
- Hipnoz,
- Dans sanat ve müzik terapisi,
- Spiritüel iyileştirme ve dua
- Nefes egzersizleri</td></tr>
<tr><td>3) Biyolojik temelli tedaviler
- Bitkisel ilaç ve diyet takviyeleri,
- Özel diyetler,
- Ortomoleküler tıp</td><td rowspan="2">5) Enerji tedavileri
- Reiki,
- Terapötik dokunuş,
- Vücudun “biyoelektrik alanını” etkileyen diğer yöntemler</td></tr>
</table>

Birçok nörolojik hastalık yaygın olarak görülmesine rağmen tedavi olasılıklarının görece diğer hastalıklara oranla düşük olmasından dolayı bu tür hastalıkların konvensiyonel tedavileri genellikle sınırlıdır. Bu bağlamda birçok hasta rahatlama sağlayabilmek için tamamlayıcı ve alternatif tıbba başvurmaktadır (Wells et al., 2017, Karakum Göksel, 2013). Yapılan çalışmalarda ABD'de nörolojik hastalığı olanların TAT kullanım durumlarının %18-71 arasında olduğu bildirilmiştir (Brunelli ve Gorson, 2004; Liow et al., 2007; Ryan ve Johnson, 2002; Shinto et al., 2006). Nörolojik hastalığı olanların nerdeyse yarıdan fazlası TAT kullanıyor olmasına rağmen bu durumlarını sağlık personeliyle konuşmadıkları belirtilmektedir (Wells et al., 2010; Wells et al., 2011). Bu nedenle, hastaların mevcut TAT kullanım durumları ve kullandıkları yöntemlerin bilinmesi, klinisyenlerin hastalara olası faydalar ve riskler hakkında uygun şekilde danışmanlık/rehberlik yapabilmeleri açısından oldukça önemlidir. Yapılan bir araştırmada yaygın görülen nörolojik hastalığı olanların TAT kullanım durumları incelenmiş ve hastalar tarafından sıklıkla kullanılan TAT uygulamaları dört grupta kategorize edilmiştir. Hastaların en çok sırasıyla zihin/beden terapileri, biyolojik bazlı tedavileri, manipulatif terapileri ve alternatif tıbbi sistemlere başvurduğu belirtilmiştir. Hastalar tarafından zihin/beden terapilerinden; meditasyon ve yoga, biyolojik bazlı terapilerden; bitkisel tedaviler, manipülatif tedavilerden; kayropraktik bakım ve masaj; alternatif tıbbi sistemlerden ise homeopati ve akupunkturun tercih edildiği tespit edilmiştir (Wells et al., 2010).

Yoga ve meditasyon uygulamaları: Yoga, Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından zihin-beden terapileri arasında sınıflandırılmaktadır. Zihin-beden terapileri zihnin bedensel işlevi ve semptomları etkileme kapasitesini artırmak için tasarlanmış teknikler olarak tanımlanmaktadır. Bu uygulamalar beyin, zihin, vücut ve davranış arasındaki ilişkilere ve bunların sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerine odaklanmaktadır. Genellikle stresin azaltılması ve rahatlama sağladığından nörolojik rahatsızlığı olan hastalar arasında kullanımı oldukça sıktır. Zihin-beden terapilerinden en çok kullanılan yöntemler ise yoga, derin nefes egzersizleri ve meditasyondur (Mooventhan ve Nivethitha , 2017; Wahbeh et al., 2008; Wells et al., 2011).

Yoga, yaklaşık olarak 4000 yıl önce Hindistan'da ortaya çıkmış bir uygulamadır. Belirli duruş (asana), düzenlenmiş nefes (Pranayama) ve meditasyon uygulamasından oluşan, kişinin iyilik hali ve sağlığını geliştirmek için bireyin fiziksel, zihinsel ve ruhsal bileşenlerini bütünleştiren bir uygulamadır. Yoganın stroke, Parkinson, MS, epilepsi, Alzheimer, Demans ve migren gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda stresin ve anksiyetenin azaltılması, kronik yorgunluğun hafifletilmesi, dayanıklılığın artırılması, organ ve bağışıklık fonksiyonlarının iyileştirilmesi amacıyla kullanıldı-

ğı belirtilmektedir (Bega ve Zadikoff, 2014; Mooventhan ve Nivethitha , 2017; Sathyaprabha et al., 2008).

Bitkisel tedaviler: Bitkisel takviyeler özellikle Doğu ülkelerinde binlerce yıldır kullanılan ve Batı ülkelerinde de kullanımı zamanlarda artış gösteren TAT uygulamalarıdır. Genellikle herhangi bir bitki veya bitki ürünü olarak tanımlanan şifalı bitkiler, ABD'de TAT kullanımının en büyük oranını oluşturmaktadır. Özellikle obezite, kronik hastalıklar ve ağrı sendromlarının yaygınlığı, anksiyete, depresyon, genel sağlığın yükseltilmesi ve zindelik isteği, hastalıkların önlenmesi, geleneksel ilaçların artan maliyeti dahil olmak üzere birçok faktörün bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Ayrıca hastaların TAT'ın genellikle yan etkileri olan reçeteli ilaçlardan daha güvenli ve daha etkili olduğuna inandıklarından dolayı bitkisel takviyelere yöneldikleri düşünülmektedir (Tachjican et al., 2010).

Nörolojik rahatsızlığı olan hastaların bel ağrısı, hafıza kayıpları, düzenli baş ağrısı ve nöbet gibi belirtilerle baş etmek için bitkisel terapileri kullandıkları belirtilmektedir (Wells et al., 2010). Özellikle migren, demans, inme, epilepsi, MS, Parkinson gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde koenzim Q10, riboflavin, magnezyum, karnitin, balık yağı, Ginkgo biloba ve Bacopa monnieri (zufa otu) gibi bitkisel takviyelerin kullanıldığı belirtilmektedir (Wells et al., 2017, Wells et al., 2010; Bega ve Zadikoff, 2014; Namjooyan et al., 2014).

Bitkilerin gıda ürünleri olarak kabul edilmesinden dolayı geleneksel ilaçlarla aynı inceleme ve düzenlemeye tabi değildirler. Bitkisel ilaçlar doğal ve dolayısıyla güvenli olarak algılansa da, birçoğunun yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilen yan etkileri ve bitki-ilaç etkileşimleri olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin Ginkgo biloba'nın anti-platelet etkisinin bulunması stroke hastalarında potansiyel kanamalara sebep olabilir ya da antikoagülanlarla etkileşime girebilir. Benzer şekilde antiepileptik ilaçların da bitkisel takviyelerle etkileşime geçebileceği belirtilmektedir (Wells et al., 2010). Çoğu hasta TAT kullanımlarını sağlık personeline açıklamayabilir ve hekimler de bu tür kullanımları rutin olarak sormayabilir. Sonuç olarak, tehlikeli bitki-ilaç etkileşimleri gözden kaçabilir. Hastaların TAT kullanımı hakkında daha dikkatli bir anemnez alınarak potansiyel ciddi sonuçlardan kaçınılabilir.

Kayropraktik: Dünya Kayropraktik Federasyonu`na göre (World Federation of Chiropractic, 2001); Kayropraktik, kas-iskelet sisteminin mekanik rahatsızlıklarının tanı, tedavi, önlenmesi ve bu mekanik rahatsızlıkların genel sağlık ve sinir sistemi üzerindeki etkileri ile ilgilenen bir meslektir. Omurganın mekanik bozukluklarının düzeltilmesi başta olmak

üzere diğer eklem ve yumuşak doku manipülasyonu gibi manuel tedavileri içerir.

Yapılan bir çalışmada, epilepsi hastası ve tonik-klonik nöbetlerden muzdarip bir kadın hastanın kayropraktik tedavi gördüğü ve ilk ziyaretten sonra nöbet aktivitesinin azaldığı belirtilmektedir (Pistolese, 2001). Bir teoride kayropraktik uygulamalarının nörotransmiterlerin salınmasını teşvik ettiği öne sürülmektedir. Başka bir teoride ise bu uygulamaların omurgadaki reseptörleri aktive ettiği ve bunun beyindeki nöronal afferent girdide değişime neden olduğu belirtilmektedir (Pistolese, 2001). Genel olarak kayropraktik uygulamasının migren gibi hastalıklarda baş ağrısının giderilmesinde kullanıldığı ancak servikal arter diseksiyonu gibi hayatı tehdit eden durumlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca kayropraktik ile ilgili yapılmış araştırmaların yetersiz olmasından ve servikal manipülasyonun potansiyel risklerinden dolayı kullanımının sınırlı olduğu bildirilmektedir (Wells et al., 2017; Wells et al., 2010). Nörolojik rahatsızlığı olan hastaların bel ağrısı, hafıza kayıpları, migren ve düzenli baş ağrısı gibi belirtilerle baş etmek için manipülatif tedavileri kullandıkları belirtilmektedir (Wells et al., 2010).

Homeopati: Maddelerin yüksek dozda kullanımının hastalığa neden olurken, aynı maddelerin düşük dozlarda kullanımının hastalıkları tedavi ettiği inancına dayanan bir alternatif tedavi yöntemidir. Homeopatinin temel prensibi benzeri benzerle tedavi (similia similibus curentur) etmektir (Yardımcı, 2018; Bianchi, 2017). Homeopati sağlam bir bireyde benzer semptomlar ortaya çıkaran bir maddenin çok düşük dozlarının hastaya verilmesiyle tedavi edilebileceği esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Homeopati, hem hastalıkla doğrudan mücadele etmek hem de organizmanın fizyolojik reaktivitesini teşvik etmek için çok çeşitli maddeler kullanmayı önerir (Bianchi, 2017). Çağdaş tıbbi tedavi yöntemlerinden farklı olarak homeopatik tedavi yönteminde önemli olan hastalık değil bireysel olarak hastanın kendisidir. Bu doğrultuda, homeopati hastalığa neden olan mikrop, virüs ya da bakteriyi ortadan kaldırmak yerine, hastalığın üstesinden gelmek için müstakil olarak hastanın vücut savunma mekanizmasını harekete geçirmeyi ve güçlendirmeyi amaçlamaktadır (Yardımcı, 2018).

Geleneksel homeopatinin tarihsel olarak kullanımı Hipokrat'ın çalışmalarına kadar götürülse de, bu tedavi yöntemini sistematik hale getiren kişi Alman tıp bilgini Samuel Hahnemann (1894) olmuştur. Homeopati'nin günümüzdeki kullanımı tarihsel kullanımlardan bazı farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte, homeopatinin genel olarak beş temel ilkesinden bahsetmek mümkündür. Bunlar: Benzer benzeri iyileştirir düşüncesine dayanan benzerlik ilkesi, vücudun bütün fonksiyonlarını düzenleyen yaşam gücü ilkesi, ilacın uygulanması ve etkisini artırmaya yönelik bitkiler, mineraller ve hayvanlardan elde edilen doğal özlerin mümkün ol-

duğunca dilüe edilmesine yönelik potentize ilkesi ve son olarak sırasıyla mümkün olduğunca ilacın az kullanılmasına ve tedavide tek homeopatik kürün kullanılmasına yönelik ilkelerdir.

Nihai olarak, söz konusu alternatif tedavi yönteminin başta epilepsi, Parkinson ve MS hastalıkları olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda kullanıldığı belirtilmektedir (Skovgaard et al., 2012; Wells et al., 2010; Lökk ve Nilsson, 2010). Örneğin; Epilepside en sık kullanılan homeopatik ilaçlar silicea, cuprum, causticum, hyosciamus, Aethusa cynapium, Agaricus muscaricus, Artemesia absinthium, stramonium ve Cicuta virozadır. Homeopati ilaçlarının kullanım şekli geleneksel tıptan farklıdır. Bir hasta bir bütün olarak tedavi edilir ve bu nedenle tedavi mevcut şikayete değil, hastanın birçok kişisel, yapısal, fiziksel ve zihinsel özelliklerine odaklanır. Bu, homeopatide hasta öyküsünün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Kişiler, tedaviye daha çok benzeyen özelliklerine göre tanımlanır (similia cum similibus). Buna göre, üretilen çözüm hastanın şikayetine spesifiktir. Daha önce de belirtildiği gibi, homeopatik ilaçların kullanım şekli, oldukça karmaşıktır. Homeopati, homeopatik ilkelere uygun, belki de homeopatistlerin yardımıyla uygun bilimsel çalışmalar ışığında uygulanmasını gerektirir (Ricotti ve Delanty, 2006).

Akupunktur: Uzun yıllardır değişik hastalıkların tedavisinde kullanılan, geleneksel Çin tıbbından gelen antik bir tedavi tekniğidir. Akupunktur, deri üzerindeki anatomik konumların küçük, ince iğnelerin deri yüzeyine yerleştirilmesi ve daha sonra elle veya elektriksel olarak manipüle edilmesi gibi çeşitli tekniklerle cilt yüzeyinden uyarılmasıdır. Akupunktur teorisi Çin'de ortaya çıkmıştır ve sağlık için gerekli olan enerji akışı (chi veya biyoelektrik) modellerinin olduğu öncülüne dayanmaktadır. Chi'nin bozulmalarının vücuttaki belirli akupunktur noktalarının uyarılmasıyla ayarlanabileceğine ve böylece hastayı sağlığı geliştiren homeostaza döndürdüğüne inanılmaktadır (Shulman et al., 2002).

Akupunktur, TAT uygulamalarının önemli bir parçasıdır ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisi gibi çeşitli tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. En çok ağrı kontrolü ile bilindiği, ancak çok çeşitli yaygın ve nadir görülen bozukluğu da tedavi edebileceği belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), birçok göz ve ağız rahatsızlığının yanı sıra solunum, mide-bağırsak, sinir ve kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının akupunkturla tedavi edilebileceğini belirtmektedir (Chang et al., 2011). Akupunktur, birçok nörolojik bozukluğu tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu bozukluklardan bazıları ALS, epilepsi, MS, SVO, migren, refleks sempatik distrofi, siyatik, omurilik lezyonları, kulak çınlaması ve trigeminal nevraljidir (Chang et al., 2011; Lökk et al., 2010; Pucci et al.,. 2004; Shulman et al., 2002; Skovgaard et al., 2012; Wells et al., 2017; Wells et al.,

2010). Çoğunlukla bel ve baş ağrısı, hafıza kayıpları gibi semptomların kontrolünde kullanıldığı belirtilmektedir (Wells et al., 2010).

Nörolojik Hastalıklar ve TAT Kullanımı

Şu ana kadar yapılan tespitler doğrultusunda çalışmanın bu bölümünde yaygın olarak görülen nörolojik hastalıklar migren, MS, Parkinson hastalığı, akut iskemik atak, epilepsi ve demans olmak üzere altı başlıkta kategorize edilerek, bu hastalıklar ve hastaların başvurdukları TAT yöntemlerinden bahsedilecektir.

Migren: Migren, aktivite ile kötüleşen, 4-72 saat süren ve fotofobi, fonofobi, bulantı veya kusma ile ilişkili, şiddetli, tek taraflı, pulsasyonlu baş ağrıları olarak ortaya çıkan, tekrarlayıcı bir hastalıktır. Amerika'da 36 milyon migren hastası olduğu düşünülmektedir (Wells et al., 2017). Türkiye'de ise 15-55 yaş arası hastalarda migren prevalansının %16,4 olduğu ve yaklaşık 8 milyon kişinin migren baş ağrısından muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (Karakum Göksel, 2013). Migreni olan hastaların çoğunlukla yaşam tarzı değişiklikleri, zihin-beden uygulamaları, masaj, kayropraktik, akupunktur, besin takviyeleri gibi yöntemleri kullandıkları belirtilmektedir (Korucu et al., 2018; Wells et al., 2017; Karakum Göksel, 2013, Wahbeh et al., 2008).

Multiple Skleroz: Günümüzde görülme sıklığı giderek artış gösteren MS, nedeni tam olarak bilinmeyen, genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu, myelin kılıfta hasar ile karakterize otoimmun bir hastalıktır. Hastalığın öngörülemeyen seyri ve getirdiği belirsizlik sebebiyle bu hastalarda TAT kullanımının yaygın olduğu belirtilmektedir (Apel et al., 2006). Yapılan araştırmalarda hastaların ağrılarını giderme, rahatlamanın sağlanması, bağışıklık sistemini güçlendirme gibi nedenlerle fizyoterapi, hacamat, homeopati, vitamin, mineral ve diğer bitkisel takviyeler, fitoterapi, masaj ve gevşeme teknikleri gibi TAT yöntemlerini kullandıkları bulunmuştur (Apel et al., 2006; Aşiret et al., 2017; Gözübatık Çelik et al., 2019; Olsen, 2009; Pucci et al., 2004; Skovgaard et al., 2012).

Parkinson Hastalığı: 60 yaşın üzerindeki nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen, dopamin eksikliği ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur. Hastalık, motor bozukluğun yanı sıra depresyon, ilgisizlik, bilişsel bozukluk, uyku sorunları ve otonom disfonksiyon gibi motor olmayan semptomlar ile de kendini gösterir (Bega et al., 2014). Hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran bir tedavinin olmaması sebebiyle Parkinsonizmi olan hastalar arasında, konvensiyonel tedaviye ek olarak bazı TAT yöntemlerinin kullanımının yaygınlaştığı belirtilmektedir (Bega ve Zadikoff, 2014; Lökk ve Nilsson, 2010). Hastaların ağrı ve yorgunluğun giderilmesi, konstipasyon gibi semptomları kontrol altına almak amacıyla TAT kullandıkları bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda hastaların çok çeşitli TAT yöntemleri kullandıkları görülmektedir. Tüm dünyada Parkinson hastalarının en çok kullandığı yöntemin modern tıbbın da kabul ettiği birkaç yöntemden birisi olan akupunktur olduğu belirlenmiştir. Hastaların başvurdukları yöntemler yaşadıkları bölgelere ve kültürlerine göre değişmektedir. Örneğin, İngiltere'de en çok kullanılan yöntemler masaj ve aromaterapi iken, Amerika'da vitamin ve şifalı bitkiler, Arjantin'de Reiki, Asya ülkelerinde geleneksel veya oryantal tıp, İsveç'te ise akupunktur, şifalı bitkiler ve homeopati en sık kullanılan yöntemler olmuştur (Wang et al., 2013; Lökk ve Nilsson, 2010).

Akut iskemik atak (stroke/inme): İnme, felç, konuşma ve yutma problemleri, depresyon gibi sık karşılaşılan ciddi komplikasyonları ve bıraktığı sekeller nedeniyle önemli bir hastalıktır (Chang et al., 2011). Yapılan çalışmalarda inme sonrası sağ kalan hastalarda TAT kullanımının yaygın olduğu ve hastaların çoğunlukla ağrının giderilmesi, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, iyileşmenin hızlandırılması ve tansiyonun düşürülmesinde bu yöntemlere başvurdukları belirtilmektedir. Hastalar tarafından en çok başvurulan TAT uygulamaları akupunktur, bitkisel takviyeler, meditasyon, yoga, nefes egzersizleri gibi zihin-beden terapileridir (Chang et al., 2011; Shah et al., 2008; Wahbeh et al., 2008; Wells et al., 2011).

Epilepsi: Beyindeki anormal elektriksel deşarjlara bağlı ortaya çıkan ve nöbetler ile karakterize bir hastalık olan epilepsi, hastaların sosyal yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen çok boyutlu bir durumdur. Özellikle kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle (kilo alımı, uyku hali, vb.) hastalarda ilaç tedavisine uyumun zayıf olduğu bu nedenle de TAT yöntemlerine başvurdukları belirtilmektedir (Ricotti ve Delanty, 2006). Hastaları TAT kullanmaya yönlendiren en önemli etkenlerden birisi de tekrarlayan nöbetlerin önüne geçmek istemeleridir. Yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarının çoğunlukla yoga, dua etmek/spiritualite, vitamin/mineral kullanımı, ayurveda, kayropraktik bakım, stres yönetimi, homeopati gibi TAT yöntemlerini kullandıkları belirtilmiştir (Sathyaprabha et al., 2008; Liow et al., 2007; McConnel et al., 2014; Ricotti ve Delanty, 2006).

Demans: Demans, bellek bozukluğu ve çeşitli bilişsel bozukluklarla seyreden, kişilik değişiklikleri, çeşitli psikiyatrik ve davranışsal semptomların birlikte görüldüğü nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Tüm dünyada görülme sıklığı giderek arttığından günümüzde demans yönetimi modern sağlık sisteminde önemli bir sorundur (Jeschke et al., 2011). Şu anda hastalığı iyileştirici bir tedavi mevcut değildir. Tedaviler hastalığın seyrini yavaşlatmaya odaklanmaktadır. Bazı çalışmalar, aromaterapi, fitoterapi, geleneksel Çin tıbbı veya homeopati gibi TAT uygulamalarının demans tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir (May et al., 2009; McCarney et al., 2003; Li ve Zhang, 2009). Ayrıca hastaların çoğunlukla zihin/beden

terapileri, biyolojik bazlı tedaviler, manipulatif terapiler ve alternatif tıbbi sistemleri kullandıkları belirtilmiştir (Wells et al.,. 2010).

Sonuç

Tüm dünyada nörolojik hastalığı olan yetişkinlerde nörolojik hastalığı olmayan yetişkinlere kıyasla TAT kullanımının daha sık ve yaygın olduğu belirtilmektedir. Nörolojik hastalıkların geleneksel tedavi yöntemleriyle tam olarak tedavi edilememesi ve hastaların günlük yaşantılarını olumsuz yönde etkileyen birçok belirtinin olmasının hastalarda alternatif tedavi yöntemleri aramaya sebep olduğu düşünülmektedir. Alternatif tedavi yöntemlerinin kullanım oranlarının sık olmasına karşın hastaların bu yöntemleri kullandıklarına yönelik bilgiyi sağlık profesyonelleriyle paylaşmadığı ve bu nedenle de birçok ilaç etkileşimine maruz kalabilecekleri belirtilmektedir. Hastaların bu konuda bilinçlendirilmeleri ve sağlık profesyoneli-hasta iletişiminin desteklenmesi önemlidir. Yapılan araştırmalarda yaygın görülen bir nörolojik hastalığı olan yetişkinlerde sıklıkla zihin/beden terapileri, biyolojik bazlı tedaviler, manipulatif terapiler ve alternatif tıbbi sistemlerin kullanıldığı, özellikle de meditasyon ve yoga, bitkisel tedaviler, kayropraktik bakım ve masaj, homeopati ve akupunkturun tercih edildiği bildirilmektedir. Hastaların TAT yöntemlerini kullanma oranları yüksek olmasına rağmen bu yöntemlerin hastalıklar üzerinde ne kadar etkili olduğuna dair kanıtlar oldukça sınırlıdır. Bu boşluğun doldurulması ve nörolojik hastalığı olanlarda TAT tedavilerinin etkinliği hakkında kanıt sağlanması açısından güçlü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, TAT yöntemlerinin hastalar arasında sıkça kullanıldığı ve sağlık çalışanlarını bilgilendirilmeleri gerektiği konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları görülmektedir. Bu nedenle, hastaların böyle bir eğilimi olduğundan sağlık çalışanlarının haberdar olmaları, bu tedaviler hakkında hastaların güvenli bir şekilde bilgilendirilmelerinin önemli olduğu, hastaların öncelikle kanıta dayalı tedaviler konusunda desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

American Hospital Association (AHA) 2011. https://www.aha.org/system/files/presscenter/pressrel/2011/110907-pr-camsurvey.pdf (Erişim tarihi: 15.07.2010)

Amira, O.C. ve Okubadejo, N.U. Frequency of complementary and alternative medicine utilization in hypertensive patients attending an urban tertiary care centre in Nigeria. *BMC Complementary and Alternative Medicine,* 2007; 7:30.

Apel A, Greim B, König N, Zettl UK. Frequency of current utilisation of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *J Neurol,* 2006;253(10):1331-1336.

Aşiret GD, Düğer Ü, Kapucu S, Kurne AT, Krabudak R. Multiple Skleroz Hastalarının Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanım Durumlarının Belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (GÜSBD),* 2017; 6(3): 1 – 6.

Bahall, M. Complementary and alternative medicine usage among cardiac patients: a descriptive study *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15:100-107.

Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data,* 2004;343:1—19.

Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Simuni T. A Review of the Clinical Evidence for Complementary and Alternative Therapies in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol,* 2014; 16:314.

Bega D, Zadikoff C. Alternative Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review of Eastern Influenced Practices. *J Mov Disord*, 2014;7(2):57-66

Bianchi, I. Homeopathy and Cardiovascular Disease. In: Fioranelli M. (eds) Integrative Cardiology. Springer, Cham, 2017.

Brunelli B, Gorson KC. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Sci*, 2004; 218:59–66

Chang H, Kwon YD, Yoon SS. Use of acupuncture therapy as a supplement to conventional medical treatments for acute ischaemic stroke patients in an academic medical centre in Korea. *Complementary Therapies in Medicine,* 2011, 19, 256—263

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990– 1997: results of a followup national survey. *JAMA,* 1998;280:1569 – 75.

Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional

therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med,* 2001;135:344-51.

Gözübatık Çelik RG, Öztürk M, Altın S, Köseoğlu M, Sarıahmetoğlu H, Tütüncü M, Soysal A. Multipl Skleroz Hastalarında Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavilerin Kullanım Sıklığı. *Turk J Neurol*, 2019;25:153-158

Hahnemann, S. Organon of Medicine, 6th. Edition, Trans. RE Dudgeon, B Jain, 1984.

Harris, P.E., Cooper, K.L., Relton, C., Thomas, K.J. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: a systematic review and update. *Int J Clin Pract,* 2012, 66:924–39

Hasan SS, Ahmed SI, Bukhari NI, Loon WCW. Use of complementary and alternative medicine among patients with chronic diseases at outpatient clinics. *Complementary Therapies in Clinical Practice,* 2009; 15: 152–157

Hossein, M. H.; Ali. M.S.; Hosseinkhani, A.; Amirzargar, N. Level of Attitude Toward Complementary and Alternative Medicine Among Iranian Patients With Multiple Sclerosis. *Iran J Neurol.* 2014; 13(1): 13–18.

Hughes EF, Jacobs BP, Berman BM. Complementary and alternative medicine. In Current Medical Diagnosis and Treatment Edited by: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. New York, McGraw-Hill, 2005, 1696-1719.

Jeschke, E., Ostermann, T., Vollmar, H.C. et al. Prescribing patterns in dementia: a multicentre observational study in a German network of CAM physicians. *BMC Neurol,* 2011;11: 99.

Karakurum Göksel B. The Use of Complementary and Alternative Medicine in Patients with Migraine. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013;50 (1):41-46.

Korucu O, Atasoy HT, Demiryürek BE, Emre U, Taşçılar FN, Barut BÖ. The Use of Complemantary and Alternative Treatment in Headache Patients. *GMJ,* 2018; 29: 183-186

Li XJ, Zhang HY: Potential anti-dementia agents in traditional Chinese medicine. *Nat Prod Commun,* 2009, 4:877-886

Liow Kore, Ablah Elizabeth, Nguyen JC, Sadler T, Wolfe D, Tran K, Guo L, Hoang T. Pattern and frequency of use of complementary and alternative-medicine among patients with epilepsy in the midwestern United States. *Epilepsy & Behavior,* 2007;10(4): 576–582

Lökk J, Nilsson M. Frequency, type and factors associated with the use of complementary and alternative medicine in patients with Parkinson's disease at a neurological outpatient clinic. *Parkinsonism and Related Disorders,* 2010, 16: 540-544

May BH, Lit M, Xue CC, Yang AW, Zhang AL, Owens MD, Head R, Cobiac L, Li CG, Hugel H, Story DF: Herbal medicine for dementia: a systematic review. *Phytother Res,* 2009, 23:447-459.

McCarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R: Homeopathy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, CD003803.

McConnell BV, Applegate M, Kenistonc A, Kluger B, Maa EH. Use of complementary and alternative medicine in an urban county hospital epilepsy clinic. *Epilepsy&Behavior*, 2014, 34:73–76.

Mooventhan, A., Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders Journal of Clinical Neuroscience, 2017; 43, 61-67.

Namjooyan, Foroogh; Ghanavati, Rahil; Majdinasab, Nastaran; Jokari, Shıva; Janbozorgi, Mohammad. Uses of Complementary and Alternative Medicine in Multiple Sclerosis. *Journal of Traditional and Complementary Medicine,* 2014; 3: 145-152.

National Institutes of Health, (2018), *"Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?"* https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name (Erişim tarihi: 19.07.2020).

Olsen SA. A review of complementary and alternative medicine (CAM) by people with multiple sclerosis. *Occup Ther Int,* 2009; 16(1): 57–70.

Pistolese RA: Epilepsy and seizure disorders: a review of literature relative to chiropractic care of children. J Manipulative Physiol Ther 2001, 24:199–205.

Pucci E.,. Cartechinia E, Taus and Giuliani G.. Why physicians need to look more closely at the use of complementary and a, C. lternative medicine by multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology,* 2004, 11: 263–267

Purohit MP, Wells RE, Zafonte RD, Davis RB, Phillips RS. Neuropsychiatric Symptoms and the Use of Complementary and Alternative Medicine. *Physical Medicine and Rehabilitation,* 2013;5:24-31

Ricotti, V., Delanty, N. Use of Complementary and Alternative Medicine in Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports,* 2006, 6:347–353.

Ryan M, Johnson MS. Use of alternative medications in patients with neurologic disorders. *Ann Pharmacother,* 2002, 36:1540–1545

Sathyaprabha T.N., Satishchandra P., Pradhan C., Sinha S, Kaveri B, Thennarasu K, Murthy B.T.C., Raju TR. Modulation of cardiac autonomic balance with adjuvant yoga therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2008; 12: 245–252

Shah SH, Engelhardt R, Ovbiagele B. Patterns of complementary and alternative medicine use among United States stroke survivors. *Journal of the Neurological Sciences*, 2008; 271 (1-2): 180–185.

Shinto L, Yadav V, Morris C, Lapidus JA, Senders A, Bourdette D. Demographic and health-related factors associated with complementary and alternative medicine (CAM) use in multiple sclerosis. *Mult Scler,* 2006, 12:94–100

Shulman, L.M., Wen, X., Weiner, W.J., Bateman, D., Minagar, A., Duncan, R. et al. Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease Mov Disord, 2002; 17(4): 799-802.

Skovgaard L., Nicolajsen P. H., Pedersen E. et al., "Use of complementary and alternative medicine among people with multiple sclerosis in the Nordic countries," *Autoimmune Diseases,* vol. 2012, Article ID 841085, 13 pages, 2012

Tachjican A, Maria V, Jagangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol, 2010; 55(6):515-525.

Wahbeh H ND, Elsas SM, Oken BS. Mind–body interventions: Applications in neurology. *Neurology*, 2008, 70(24): 2321–2328.

Wang Y, Xie C, Wang W, Lu L, Fu D, Wang X, Zheng G. Epidemiology of complementary and alternative medicine use in patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience,* 2013; 20(8), 1062–1067.

Wells RE, Baute V, Wahbeh H. Complementary and integrative medicine for neurologic conditions. *Med Clin North Am.* 2017;101(5):881–93.

Wells RE, Phillips RS, McCarthy EP. Patterns of Mind-Body Therapies in Adults with Common Neurological Conditions. *Neuroepidemiology,* 2011;36:46–51

Wells RE, Phillips RS, Schachter SC, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among US adults with common neurological conditions. *Journal of Neurology.* 2010; 257(11):1822–1831.

World Federation of Chiropractic (2001). Definition of Chiropractic. https://www.wfc.org/website/index.php?option=com_content&view=article&id=90&Itemid=110 (Erişim tarihi: 13.07.2020).

Yardımcı, AB. An analysis of the demarcation problem in philosophy of science and its application to homeopathy. *Felsefe ve Sosyal Bilimler Dergisi (FLSF),* 2018; 25: 91-107.

Yardımcı, AB. Bilim ve Sözde Bilim: Bilimsel Topluluğun Doğasının Belirlenmesi ve Sözde Bilimin Ayırt Edilmesine Yönelik Sosyal Bir Ölçüt. *Kaygı. Uludağ Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Felsefe Dergisi,* 2019; 18 (2): 567-588.

Bölüm 17

ALZHEİMER HASTALIĞI: KLİNİK ÖNCESİ ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN TRANSGENİK FARE MODELLERİNE GENEL BAKIŞ

Aslı AYKAÇ[1,2]

1 Doç. Dr. Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Lefkoşa, KKTC.
2 DESAM, Biyoenformatik ve Hesapsal Biyoloji Araştırma Grubu, Lefkoşa, KKTC.

Demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), tüm demans vakalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturan ve epizodik hafızada ortaya çıkan şiddetli hafıza kayıpları nedeniyle acımasız şekilde ilerleyen bir bozukluktur. Günümüzde bozukluğun tüm semptomlarına yönelik tedavi bulunmamakla beraber ilaç geliştirmeyi kolaylaştırmak için ilgili hayvan modellerini geliştirmeye ve karakterize etmeye yönelik ihtiyaçlar devam etmektedir. Hayvan modelleri, hastalıkla ilgili kritik mekanizmaları tanımlamada önemli rol oynamış ve başlangıçta kemirgenlerde gerçekleştirilen çalışmalara bağlı olarak, şu anda klinik deneylerde bulunan birçok tedavi ile yeni terapötik yaklaşımların değerlendirilmesinde ön saflarda yer almıştır. Ancak, klinik öncesi ilaç çalışmaları ile insan klinik deneyleri arasında bazı potansiyel uyumsuzluklar nedeniyle ortaya çıkan translasyon sorunları devam etmektedir. İster AH isterse diğer nörodejeneratif ve/veya nöropsikiyatrik bozuklukları modellemede kullanılan klinik öncesi kemirgen modellerinde olsun sağlam ve öngörüye dayanan geçerli yaklaşımları geliştirmede bazı eksiklikler mevcuttur (1). Bu yaklaşımlarda oluşan endişeler bu modellerin AH'den farklı olarak nispeten durağan ve ilerleyici olmadığı ayrıca AH'de birden fazla sistemin yer alması ve hastalığın tüm patolojisinin yeniden üretilemediği gerçeği de sorunlar arasında bulunmaktadır.

AH vakalarının büyük çoğunluğu sporadik (sAH) olması nedeniyle vakaların altta yatan nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Nöropatolojik olarak AH; yaygın sinaptik kayıp, inflamasyon, oksidatif hasar ve nöronal ölüme ek olarak amiloid-β (Aβ) plaklarının ve nörofibriler yumakların birikmesi ile karakterize edilir. Özellikle, nöropatoloji ve klinik fenotip, hastalığın sporadik formuna karşı erken başlangıçlı ailesel formunda genellikle ayırt edilememektedir (2). İdiyopatik AH'nin etiyolojisi bilinmediğinden, hayvan modelleri, ilk tetikleyicinin ilerleyen süreçlerde meydana gelen olaylarla oldukça benzer olması, ailesel AH (aAH) ile ilişkili genetik mutasyonların kullanımına dayanmaktadır. Genetik modeller, hastalığın ilerlemesinin moleküler mekanizmalarını belirlemede ve potansiyel terapötikleri test etmede hala paha biçilmezdir. Tek bir hayvan modeli hastalık spektrumunun tüm yönlerini özetlemese de hemen hemen her model, insanlarda görülen semptomların bir veya iki bileşenini derinlemesine analizine olanak sağlamaktadır. Yaşlanan kemirgenlerin kendiliğinden AH'nin histopatolojik özelliklerini geliştirmedikleri iyi bilinmektedir. Bu hayvanlar yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerilemeyi incelemek için yararlı olsalar da hastalığın belirgin histopatolojik özelliklerini önlemeye veya hafifletmeye yönelik farmakolojik çalışmalar açısından pek uygun değillerdir.

AH Transgenik Fare Modellerinde Aβ ve Tau İlişkisi

Moleküler genetikteki ilerlemelere bağlı olarak 1990'larda spesifik gen mutasyonlarının aAH'nin formlarının gelişimine katkıda bulunduğunun keşfedilmesiyle, AH'yi modellemek için çok çeşitli transgenik (tg) kemirgen modelleri geliştirilmiştir. Bu tg modellerinden bazıları fazla Aβ üretir veya nörofibriler yumakların gelişimini desteklerken diğerleri merkezi sinir sisteminde (MSS) her iki patolojik değişiklik formu da üretebilir (3,4). aAH'ye doğrudan bağlı bir veya daha fazla mutasyon taşıyan, bir veya daha fazla proteinin ekspresyonuna dayanan AH'yi incelemek için geliştirilmiş çok sayıda çeşitli tg kemirgen modelleri vardır.

Aşırı mutant amiloid prekürsor protein (APP) üreten tg fareler, insan beyninde oluşan hücre dışı plaklarda Aβ birikimine neden olan benzer bir patoloji geliştirirken, bu durum hayvanların çoğunda yalnızca yetişkinliğin ortasından itibaren ortaya çıkmaktadır. Özellikle, peptid $A\beta_{40}$'a göre kümelenmeye daha yatkın olan $A\beta_{42}$, APP'den tercihen ayrıldığında plak oluşumu hızlanır ve buna bağlı olarak daha erken ve daha şiddetli bilişsel kayba yol açar (5). AH'nin ilerlemesinde önemli olan $A\beta_{40}$'in $A\beta_{42}$'den daha kısa, daha yaygın formu, yaygın olarak kullanılan Tg2576 fare modelinde Aβ patolojisinin oluşumunu gerçekten engellediğini göstererek vurgulanmıştır (6). Aksine, yüksek $A\beta_{42}$ seviyeleri aynı fare modelinde patolojiyi belirgin bir şekilde şiddetlendirmektedir. AH tg farelerin beyinlerinde bulunan Aβ plakları yapısal olarak insan beyninde bulunanlara benzerdir; esas olarak $A\beta_{42}$'den oluşan yaygın plaklar olarak başlarlar, yoğun bir $A\beta_{42}$ çekirdeği geliştirirler ve daha sonra $A\beta_{40}$'ı ve ayrıca ubiquitin ve α-synuclein gibi çok sayıda diğer Aβ olmayan bileşenleri içerirler (7).

Tg farelerde yapılan çalışmalar, hücre dışı plakların dinamik doğasını vurgulamakla kalmamış ayrıca Aβ'nin plaklar halinde toplanması için gerekli Aβ peptidinde önemli elementlerin açığa kavuşmasına da yardımcı olmuştur. İnsanlarda AH patolojisinde olduğu gibi tg farelerde de plak oluşumu, tipik olarak yaşa bağlı olmasına rağmen plak oluşumu daha yaşlı AH tg farelerin beyinlerinde çok hızlı gerçekleşmektedir (8). AH tg modellerinin çoğunda, hücre dışı plakların ortaya çıkmasından daha erken ortaya çıktığı görülen bilişsel kusurlarla birlikte hafıza bozuklukları meydana geldiği gözlemlenmiştir. Ancak araştırma sonuçları AH tg farelerde olduğu gibi, insanlarda bilişsel kayıp Aβ plak yükü ile orantılı olmadığı, ancak çözünür Aβ türleri ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (9). Bununla birlikte, insanlarda tg farelerinden farklı olarak büyük miktarlarda Aβ plakları ve muhtemelen oligomerler dahil olmak üzere beyinde büyük miktarda Aβ birikimi olana kadar bilişsel gerilemenin başlamadığı vurgulamaktadır. En son veriler, çözünebilir oligomerik türlerin AH'nin patojenitesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir (10). Postmortem insan beyninde yapılan çalışmalar da AH'de çözünür Aβ oligomerlerin rol

oynadığını desteklemektedir (11). Ancak, oligomerik Aβ'nin toksisitesine ve AH'deki merkezi kısmına ilişkin kanıtların çoğu, doğrudan AH'nin tg fare modellerinin kullanımından sağlanmıştır.

İntranöronal Aβ, son yıllarda deneysel destek de kazanmıştır (12). İnsan AH ve beşinci on yılda AH benzeri patoloji geliştiren Down sendromlu hastalarda olduğu gibi, birçok APP AH tg faresi intranöronal amiloid birikimi sergiler. Hücre içi Aβ birikiminin hem insanda hem de bazı fare çalışmalarında hücre dışı birikimden önce geldiği gösterilmiştir (8). Aslında, tg farelerde intranöronal Aβ'nin hipokampal tabanlı bir bellek görevindeki başlangıç kusurları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (13). AH tg farelerinden elde edilen veriler ayrıca intranöronal Aβ'nin hücre dışı Aβ'den daha nörotoksik olduğunu göstermektedir (14).

İnsan AH'sinin diğer ayırt edici patolojisi, nörofibriler yumaklar (NFT) olarak bilinen hiperfosforile tau'nun intranöronal kümeleridir. Amiloid kaskadı hipotezi, tau hiperfosforilasyonunun, Aβ birikiminin down-regulasyonu sonucu meydana geldiğini öngörür. APP aşırı eksprese eden tg fareleri, bunun hem lehinde hem de aleyhinde kanıtlar sağlamıştır. AH'li insanlardan farklı olarak, bu fare modelleri NFT geliştirmez, ancak birçoğu artmış tau hiperfosforilasyon gösterir (15). Bu durumun nedenleri arasında şunları saymak mümkündür: (i) insan Aβ birikiminin NFT oluşumuna neden olmak için yeterli olmaması; (ii) kemirgen tau, agrega oluşumuna eğilimli olmayan farklı bir yapıya ve diziye sahip olması; (iii) farelerin yaşam süresi, bu patolojiler insanlarda on yıllar boyunca geliştikçe, yeterli hiperfosforilasyon / kümelenmeye izin verecek kadar uzatılmamış veya (iv) bunların bir kombinasyonu olabileceği yönündedir. Dolayısıyla, APP aşırı ifade eden farelerde Aβ birikimi NFT oluşumuna yol açmazken, bu hayvanların hala güçlü bir bilişsel gerileme geliştirdikleri ve aynı zamanda insan beynindeki NFT'lerin öncüllerine benzeyen tau'da daha ince değişikliklere uğradığı unutulmamalıdır. AH'li bireylerde görülen NFT'leri modellemek için, mutasyona uğramış insan tau veya nitrik oksit sentaz-2'nin çıkarılması gibi mutasyona uğramış APP'ye ek olarak başka gen değişikliklerini ifade eden tg farelerin geliştirilmesi gerekli olmuştur. Bu multigenik AH tg modelleri, insan beyninde görülenlere benzer NFT'ler geliştirir ve Aβ ve tau ile tau patolojisinin başlangıcından önce görünen Aβ patolojisi arasındaki ilişkinin açıklamasına yardımcı olmuştur. AH'nin multigenik modelleri Aβ birikiminin tau patolojisinin başlangıcına yakın gerçekleştiğine dair kanıt sağlamanın yanı sıra, Aβ'nin manipülasyonunun tau'yu nasıl etkilediğini belirlememize de olanak sağlamıştır. Aβ birikiminin down-regüle olarak tau patolojisini destekleyen en güçlü verilerden bazıları, tg fareler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Aβ agregasyonu ve tau'nun patolojik ilişkisi arasında bir başka bağlantı AH'de bulunan inflamatuar yanıtta mevcuttur. AH'deki inflamasyon, inflamasyonun doğası ve ciddiyeti açısından insanlar ve AH tg fareleri arasında farklılıklar olduğu için farelerde tam olarak modellenmemiştir (16). AH tg fare modelleri, patolojilerin gelişmesi veya ortadan kaldırılması için inflamatuarın hangi yönlerinin anahtar olabileceğini ortaya çıkarmak için değerlidir. AH tg farelerden elde edilen veriler, tamamlayıcı ve çeşitli sitokinlerin aktivasyonu da dahil olmak üzere inflamasyonun, Aβ kümelenmesinden sonra ve daha spesifik olarak fibriller Aβ ile bağlantılı olarak meydana geldiğini göstermektedir (17). Aβ tarafından yukarı regüle edilen bu inflamatuar aracıların çoğu, tau patolojisini artırmaya hizmet edebilir (18). Hem insanlarda hem de AH tg farelerde, Aβ plakaları aktive mikroglia ve astrositlerle çevrilidir; böylelikle AH'deki inflamatuar tepkinin aktivasyonu zararlı etkilere yol açsa bile, aktive mikroglia Aβ plaklarını fagositoz yapmaya teşebbüs ederek faydalı bir şekilde hareket eder (19). İnflamasyonun AH'de olumlu etkilere sahip olabileceği hipotezini desteklemek için, lipopolisakkarid (LPS) ile tedavinin ortaya çıkardığı akut inflamasyonun AH tg farelerde Aβ plaklarını temizlediği, buna karşın daha kronik olduğu gösterilmiştir. LPS tedavisi tau patolojisini güçlendirir. Sırasıyla Aβ veya Aβ'ye karşı antikorlar kullanan aktif ve pasif immünoterapi stratejilerinin, AH tg farelerde plak ve daha sonra meydana gelen karmaşık patolojinin yanı sıra bilişsel eksikliklerin azaltılmasında da etkili olduğu kanıtlanmıştır (20).

AH ile bağlantılı Aβ ve tau patolojilerini aşırı üreten ve tekrarlayan tg fare modellerine ek olarak, bu bozuklukla bağlantılı genlerden yoksun çok sayıda genetik olarak modifiye edilmiş fare üretilmiştir. Bu fareler, insan patolojik fenotipini kendiliğinden özetlemese de patolojinin altta yatan moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında ve ayrıca önemli ilaçların hedefleri olan diğer yolların belirlenmesinde yararlı olduklarını kanıtlamışlardır. Spesifik olarak, nakavt fareler APP sekretazlarından yapılmıştır [BACE, presenilin (1 ve 2) ve ADAM 10 ve 17) (21,22). Ek olarak hem APP hem de tau nakavt farelerinin hastalığın ilerlemesini anlamanın yanı sıra APP proteininin fizyolojik rolleri belirlemede paha biçilmez olduğu kanıtlanmıştır (23).

Tg AH fare modelleri, AH patolojisinde yer alan proteinleri kodlayan gen varyantlarının rastgele entegrasyonu ile elde edilen genetik modellerdir. Bu yöntem, ekspresyon yapılarının donör zigotlarına enjekte edilmesine ve istenen fenotipi sunan farelerin seçilmesine dayanmaktadır. AH'nin tg modellerini geliştirme 1995'de PDAPP modeli ile başlamıştır.

PDAPP

AD'nin en eski fare modellerinden biri olarak kabul edilir. Bu modelde, bilişsel eksiklikler Morrisin su tankı testi (MWM) testi ile değerlendirildiğinde ilk olarak 4 aylıkken uzamsal çalışma belleğinde eksikliklerle ortaya çıkar ve bu durum hipokampüs ve amigdalada intranöronal Aβ birikimi ile ilişkilidir (13,24). PDAPP fareleri, uzamsal bellekte yaşa bağlı bir bozulma sergiler. Bu bozulma, Aβ birikiminden önce başlar ve Aβ plak yükü ile doğrudan ilişkilidir (25). Yeni obje tanıma (NOR) testinde ilk bildirilen eksiklikler 6 aylıktan itibaren ortaya çıkmakla beraber, bu test ile tanıma belleğindeki eksikliklerin işleyen bellek eksikliklerinden sonra geliştiği görülmektedir. Tanıma belleğindeki bilişsel eksiklikler, literatürde tutarsız raporlar nedeniyle modelde işleyen bellekteki oluşumlar kadar güçlü görünmemektedir (25). Modeldeki bilişsel kusurlar, ilk olarak 6 aylıkkken ortaya çıkan plak birikimi veya diğer büyük amiloid patolojisi ortaya çıkmadan meydana gelmektedir (20,25). Sinaptik Plastisitenin değerlendirildiği çalışmalarda, 5 aylık tg farelerinde azalmış sinaptofizin seviyesi ve MAP2 immünoreaktivitesi ölçüldüğü gibi azalmış dendritik yoğunluk da belirlenmiştir (26). Aβ plaklarının ortaya çıkmasından daha önce tg fareleri 4-5 aylıkken uzun süreli potansiyasyon (LTP) bakımında eksiklikler sergiler (27). Bu farelerde, distrofik nöritler, reaktif astrositler ve aktive mikroglia ile birlikte plaklar 6 aylıkken ortaya çıkmaya. Plaklar 9 aylıkken kolayca belirginleşir ve 12-15 ayda ise dramatik bir şekilde artmaktadır (28). 5 aylık tg farelerde, plak birikiminden önce astrositlerin sayısında ve karmaşıklığında bir azalma göstermektedir (26). Astrosit popülasyonunun Aβ plaklarıyla ilişkili olanlar ve olmayanların ayırt edildiği çalışmada, plakların yanına yerleştirilen astrositlerin kontrol astrositlerine kıyasla karmaşıklığı ve hacmi artırdığı bildirilmiştir. Plaklardan uzağa yerleştirilen astrositler, kontrol astrositlerine kıyasla hacimsel azalma ve karmaşıklıkta artış göstermiştir. İlginç bir şekilde yazarlar, çevresel zenginleşmenin bu değişimleri önlediğini ve normal hücresel morfolojiyi desteklediğini belirlemişlerdir. Dahası, genç tg fareleri, daha az piramidal ve granüler nöron ile azalmış hipokampal hacim göstermiştir (26). Tüm bu bulgulara ilave olarak, nöron kaybının AH'de olduğundan çok daha yüksek olduğu belirlenirken belirgin bir tau patolojisine rastlanılmamıştır. Genel olarak, bu tg fareler 12-15 aylıkken zirve yapan yaşa bağlı bellek bozuklukları ve artan anksiyete seviyeleri sergiler (25,26).

Tg2576

Tg2576 faresinde bilişsel kusurların ilk oluşumu 5 aylıkken uzamsal çalışma belleğinde görülmektedir (29). Bu model için genel olarak uzamsal çalışma belleği eksikliklerinin yaşam süresinin geri kalanında mevcut olduğu kabul edilmektedir (29). Bununla birlikte, uzamsal hafızayı değer-

lendirmek için kullanılan metodoloji çok önemli görünmektedir, çünkü birkaç farklı rapor, aynı eksiklikleri çeşitli yaşlarda gözlemleyememiştir (29,30). Uzamsal olmayan çalışma belleği görevleri, ilk olarak 3-5 aylıkken ortaya çıkan ve yaşam boyu devam eden benzer bir zaman akışı izlemektedir (30). Tanıma belleğindeki eksiklikler ilk olarak 12 aylıkken NOR testinde ortaya çıkar (31).

Kısa vadeli plastisite (short term plasticity-STP) yaşlı ve genç tg farelerinde etkilenmezken, yaşlı tg fareleri dentat girusta ve CA1'de çok daha az oranda uzun vadeli plastisite (long term plasticity-LTP) eksiklikleri göstermektedir. Bu deneylerde test edilen yaşlardaki fareler, yüksek konsantrasyonlarda Aβ birikimi sergilediğinden, bu deneylerde Aβ 'nin nörotoksik formunun ne olduğunu belirlemek imkansızdır. Dahası, hipokampusun CA1 bölgesinde 4,5 ayda dendritik omurga kaybı gözlenirken (32), Tg2576 fareleri sinapsın yapısal değişikliklerini göstermemektedir (33). 23 aylıkken şiddetli patoloji yerleşene kadar 7 aydan itibaren frontal, temporal ve entorhinal korteks, hipokampus, presubikulum, subikulum ve serebellumda Aβ birikintileri gözlenir. AH'li bireylerde etkilenen beyin bölgelerine benzer olarak, Tg2576 farelerinde de aynı beyin bölgelerinde Aβ plaklarında yaşa bağlı birikim olduğunu göstermiştir (34). Çoğu diğer APP tg faresi ile karşılaştırıldığında, Tg2576 fareleri nispeten uzun bir süre boyunca patolojiyi biriktirebilmektedir. Yaşlı Tg2576 farelerinin beyin histolojik analizleri, AH'li bireylerde bulunanlara benzer değişiklikleri ortaya koymaktadır. Bunlar arasında: distrofik nöritler (35), oksidatif stres parametrelerinde artış (36), kolinerjik ve adrenerjik nöron sayısında azalma (37), mikroglial aktivasyon (38) ve proinflamatuar sitokinlerde artışı (39) saymak mümkündür. Bu modelde kolinerjik ve adrenerjik nöron kaybı, Aβ birikimlerinin ve bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasından önce meydana gelmektedir. Dahası, bilişsel eksiklikler Aβ ekpresyonundan önce ortaya çıkar (40). Bu sonuçlar, Aβ 'nın nörotoksik formlarının Aβ plakları değil oligomerler olduğu kavramını güçlendirmektedir (41).

APP23

Bu modelde, bilişsel eksiklikler ilk olarak 3 aylıkken hem tanıma belleğinde hem de uzamsal çalışma belleğinde görülmeye başlar. Eksiklikler yaşla birlikte ilerliyor gibi görünmekle beraber Barnes labirenti sonuçları 12 aylıkken hayvanlar da referans bellek versiyonunda bilişsel eksiklikler olduğu bildirilmiştir (42). Bu model, uzamsal olmayan çalışma belleği eksikliklerini hastalığın ilerlemesinde çok geç (19 aylıktan sonra) geliştirmektedir. İlginç bir şekilde, pasif kaçınma bellek görevlerindeki bilişsel performans, bu modeldeki uzamsal olmayan çalışma belleği eksiklikleri ile aynı ilerlemeyi takip etmekte, 15 aylıkken bozulmaları takiben 19-20 aylıkken bellek açıklıkları geliştirirler (43).

Bu model benzersizdir, çünkü AH'li bireylerde bilinen bir fenomen olan Aβ'nın serebral vaskülatürde biriktiği bir durum olan serebral amiloid anjiyopatiyi (CAA) sergileyen ilk AH modelidir. APP'deki London mutasyonunu ifade eden APP / Ld gibi daha sonraki modelleri ile Aβ'nın nöronal üretiminin ve yaşlanmanın CAA'nın gelişimi için önemli faktörler olduğunu tespit edilmiştir (44). APP23 fareleri, 3 ayda başlayan uzaysal bellekte tıpkı yaşa bağlı gibi bilişsel kusurlar sergiler. Bilişsel eksiklikler kaygı, sirkadiyen ritim ve saldırganlıkla ilişkilidir. Çalışmalarda, yaşlı farelerde dahil olmak üzere sinaps sayısında veya sinaptofizin seviyelerinde değişiklik ya da LTP'de değişiklik olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunamamıştır (45).

Aβ plakları beyinde 6 aylıkken ortaya çıkar ve yaşla birlikte sayı ve boyut olarak artar. Plaklar, reaktif astrositler ve mikroglia ve hiperfosforile tau içeren bozulmuş nöritlerle ilişkilidir. $A\beta_{1-40}$ izoformu, $A\beta_{1-42}$ izoformundan daha belirgindir. Bununla birlikte, APP seviyeleri sabit kalırken, plak hacmi arttıkça yaşlanma sırasında her iki Aβ'nın toplam miktarı artmaktadır (46). Yaşlı farelerde, APP23 farelerinin kortekste ve hipokampüste nöron kaybı gözlenir. Nöron sayısı, plak yükü ile ters orantılıdır. Spesifik olarak, bu modelde kolinerjik sistem zarar görmüştür. Kolinerjik nöron kaybının yanı sıra, plakların yakınındaki nöritlerde kolinesteraz birikimi sergilenir. Ayrıca, muhtemelen locus coeruleus'un dejenerasyonuna bağlı olarak azalmış bir noradrenalin sinyali gözlemlenmektedir (47). Amiloid plaklarına ek olarak, APP23 fareleri yaşlandıkça önemli bir serebrovasküler amiloid birikimi sergiler, bu da APP'nin nöronal kaynağının vasküler amiloid birikimlerine ve yüksek serebrospinal sıvı Aβ seviyelerine yol açmak için yeterli olduğunu gösterir. Bu sonuçlar, hastalıkta Aβ 'nin taşınmasında ve drenajında bir işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

J20

Bu model, ilk sunulan bilişsel kusurların tanıma belleğinde çok erken (1-2 aylıkken) gözlemlenmesi açısından benzersiz olması nedeniyle günümüzde en sık kullanılan modeldir. Bu tg fareler, 2 aylıkken yeni nesne tanımada eksiklikler, 4 aylıkken uzamsal bellek eksiklikleri gösterirler (48). 6-7 aylıkken öğrenme eksikliklerine olduğu da gösterilmiştir. Tanıma belleğindeki bu eksiklikler, diğer birkaç zaman noktasında da değerlendirildiğinde mevcuttur (49). Bununla birlikte, hayvanın yaşıyla birlikte ilerleme göstermiyor gibi görünmektedirler ve hatta hastalığın ileri aşamalarında yaşlı hayvanlarda hiçbir tanıma belleği eksikliği olmadığına dair rapor bulunmaktadır. Erken bellek açıkları, MWM ve radyal kollu su labirenti (RAWM) görevleri ile değerlendirildiğinde 3 aylıkken uzamsal çalışma belleğinde de eksiklikler gözlemlenebilir (50). Uzamsal çalışma belleği açıkları, bu modelin yaşam süresinin geri kalanında da mevcuttur

(50,51). Korku koşullandırma eksiklikleri, bu modeldeki uzamsal çalışma belleği ve tanıma belleği eksikliklerinin sonuçlarıyla tutarlı görünmektedir. İlginç bir şekilde, bu model Y labirenti gibi değişim görevlerinde işleyen bellek eksiklikleri göstermiyor gibi görünmektedir (52). 6 aylık tg farelerde ise bazal sinaptik iletimde eksiklikler mevcuttur. J20 farelerinde anksiyetede hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (49). J20 tg fareleri, kontrol farelerine kıyasla CA1'de LTP performansında da eksiklikler sergiler. 8-10 aylıkken presinaptik belirteç olan sinaptofizinde belirgin bir azalma meydana gelir. 5–7 aylıkken Aβ plakları dentat girusun moleküler tabakasında ve korteksin daha derin tabakalarında görülmektedir. Yaşlı farelerde ise plaklar genç farelere göre daha büyük ve yoğundur. İlginç bir şekilde, bu modelde, CA1'de 3 aylıkken, Aβ plaklarının ortaya çıkmasından önce önemli bir nöron kaybı belirlenmemiştir. Ayrıca, tg farelerin 6 aylıkken yaşla birlikte hızlanan gliozis kanıtını olduğunu bildirilmektedir (49).

APP/PS1

Sadece PS1'i aşırı eksprese eden fareler, erken yaşta amiloid patolojisi üretmemesi, PP / PS1 tg farelerinin daha yaygın olarak kullanılma nedenidir. APP / PS1 fareleri oluşturmak için yaygın bir yaklaşım, Tg2576'yı PS1M146L, PS1A246E veya PS1L286V gibi mutant bir PS1 ile melezlemektir. Bu tg farelerde erken evrelerde çalışma belleği bozuklukları görülmektedir (53). Bilişsel eksiklikler ilk olarak 3 aylıkken RAWM uzamsal çalışma belleği görevinde görülür ve ayrıca MWM'de 6 aylıkken rapor edilir (54). Referans hafızadaki bozukluklar 6 ayda gelişir ve geri kalan ömrü boyunca devam eder (55). İlişkisel öğrenmedeki eksiklikler, 6-8 aylıktan itibaren başlayan korku koşullandırma görevlerinde de tanımlanmıştır. Benzer şekilde, pasif kaçınma açıkları 12 aylıkken tanımlanmıştır (56). Bu modelde Y-labirent gibi görevlerde işleyen bellekte herhangi bir eksiklik görülmemiştir (57).

Bazı çalışmalarda tg farelerinin normal korku ve anksiyete seviyeleri sergilediği bildirilirken (58,59), bu farelerde azalmış kaygı seviyesi olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (60). Bu modelde APP'den Aβ oluşumundan sorumlu enzim olan β-sekretazın (BACE) genetik olarak silinmesi, bellek eksikliklerinin azalmasına neden olmaktadır. İlginç bir şekilde bu modelde, Aβ birikimi sinaptik ve bilişsel eksikliklerle ilişkili değildir. APP / PS1 fareleri 3 aylıkken anormal LTP sergiler. LTP bozulmaları, artan Aβ birikimlerinin görünümü ile ilişkilidir. Dahası, LTP bozukluklarının ilerlemesi, işleyen belleğin bozulması ile ilişkilidir. Serebral amiloidoz zaten 6-8 haftalıkken mevcuttur. Bu fareler, yaşa bağlı olarak çözünür $A\beta_{1-40}$ ve $A\beta_{1-42}$ seviyelerinde güçlü bir artış gösterir (61). Ayrıca, yaklaşık 6 aylıkken serebral korteks ve hipokampüste çok sayıda fibriler Aβ birikintileri gözlemlenir. 16 aylıkken neokorteks ve hipokam-

pusta geniş bir alanı kaplayan plak oluşumu sadece hızlanmakla kalmaz, aynı zamanda artar. Diğer histopatolojik semptomlar arasında distrofik uyarıcı sinaptik boutonlar ve tau pozitif nöritler bulunmaktadır. Ek olarak, Aβ birikiminden çok daha sonra ortaya çıkan ve NFT oluşturmayan düşük seviyelerde fosforile tau mevcuttur. Nöron kaybına dair net bir kanıt yoktur. İnsanlarda olduğu gibi, serebrovasküler Aβ birikimleri de APP / PS1 tg farelerinin beyinlerinde gözlemlenir (62).

APP + PS1

AH ile ilgili bilişsel kusurları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Holcomb ve diğerleri, 1998). Bu modeldeki ilk gözlemlenebilir eksiklikler 4-5 aylıkken görülen ilişkisel öğrenmededir. Bu modelde uzamsal işleyen bellek bozukluğunun ilerlemesi diğer modellerin çoğuna kıyasla nispeten yavaştır. Uzamsal çalışma belleğinde bildirilen ilk bozulma 6 aylık hayvanlar kullanılarak gözlemlenmiştir (61). Ancak bilişsel eksiklikler bu yaşta güçlü değildir, çünkü diğer çalışmalarda böyle bir eksiklik gözlemlenmemiştir (29). Uzamsal çalışma belleği 15 aylıktan itibaren yaşamın geri kalanında bozulmuştur. Benzer şekilde, tanıma belleğindeki eksiklikler ilk kez 12 aylıkken ortaya çıkmaktadır (62). MWT ve NOR gibi testlerin kullanıldığı araştırmalarda çalışma belleğinde herhangi bir eksiklik gözlenmemiştir (63).

APP/PS1 Knock-In

APP tg farelerinin çoğu yapay fenotiplerden muzdariptir, çünkü Aβ'ya ek olarak diğer APP parçalarını aşırı üretirler. Bu sorunun üstesinden gelmek için APP'yi aşırı eksprese etmeden yalnızca $A\beta_{1-42}$'yi aşırı eksprese eden bir fare modeli oluşturuldu. Kullanılan strateji, doğal destekleyici altında Swedish (KM670 / 671NL) ve Beyreuther / İberian (I716F) mutasyonlarını taşıyan APP geninin knock-in (KI) yaklaşımıydı. Swedish mutasyonu toplam $A\beta_{1-40}$ ve $A\beta_{1-42}$ miktarını artırırken, Beyreuther / Iberian mutasyonu $A\beta_{1-42}$ 'nin $A\beta_{1-40}$ 'a oranını arttırır (64).

APP / PS1 knock-in fare modelinde bilişsel eksikliklere ait raporda bu modelde 7. ayda görüldüğü bildirilmiştir (65). Bununla birlikte, bilişsel eksikliklerin çoğu daha sonra ortaya çıkmaktadır. RAWM testi ile değerlendirilen uzamsal çalışma belleğindeki bilişsel eksikliklerin ilk olarak 9 aylıkken ortaya çıktığını gösterilmiştir (66). Bu açıkları, 14 aylıkken ortaya çıkan çağrışımsal bellekte ve 15 aylık olana kadar gelişmeyen tanıma belleğinde bozukluklar izler (67). Bu tg fareleri, 18. ayda Y labirent testinde bozulmalar sergiler (68). 6 aylıkken Aβ plakları görülmeye başlar ve yaşa bağlı olarak $A\beta_{1-42}$ seviyelerinde artış meydana gelir. Bu modelle, artmış tau fosforilasyonu ve nöron kaybı gibi diğer AH fenotipleri yeniden üretilmemiştir.

5×FAD

Aβ plak oluşumunu hızlandırmak için, Thy1'in destekleyicisi altında beş FAD mutasyonunu (Thy1: APP K670N/M671L (Swedish) I716V + (Florida) + V717I (London) and PS1 M146L + L286V) ile birlikte eksprese eden tg fareler üretilmiştir. Diğer AH tg farelerinde görüldüğü gibi 5xFAD tg fareleri de Y-labirentinde (68), korku durumunda (69) ve nesne tanıma testlerinde hafıza açıkları geliştirir (70). 5xFAD, 2 aylıkken normal davranış gösterirken, 4-5 aylıkken bilişsel kusurlar sergilemeye başlar. 5×FAD modeli, uzamsal çalışma belleğinde 3 aylıkken bilişsel eksiklikler geliştirmektedir (71). İşleyen bellek eksikliklerini, korku koşullandırmasında çağrışımsal öğrenme bozukluğunun gelişmesi ve Y-labirentinde işleyen bellek versiyonundaki eksikliklerin gelişmesi izlemektedir (72). Diğer modellerin birçoğunda olduğu gibi (PDAPP, Tg2576, APP / PS1 ve APP / PS1 KI) bu modelde de uzamsal çalışma belleğinde gözlenen açıklardan daha sonra tanıma belleğinde eksiklikler gelişmektedir. BACE'nin genetik olarak silinmesi, bu farelerdeki hafıza açıklarından korumakta, bu da Aβ ile bilişsel bozukluklar arasında nedensel bir rol olduğunu düşündürmektedir. 5xFAD farelerinde LTP ile dağınık plakların oranı arasında ters bir korelasyon mevcuttur (73). BACE'nin kısmi olarak azaltılması, 5xFAD farelerinde sinaptik plastisiteyi ve LTP'yi geliştirir (74). İntranöronal Aβ birikimi 1.5 aylıkken, Amiloid birikimi isei 2 aylıkken başlar. Plaklar korteksin derin katmanlarında görülür ve yaşlı farelerde plaklar korteks, subikulum ve hipokampusun çoğunu doldurur. $A\beta_{1-42}$ seviyeleri 6 aylık Tg2576'dakilerin çok üzerindedir. 5xFAD farelerin $A\beta_{1-42}$: $A\beta_{1-40}$ oranı Tg2576'dakilerden daha yüksektir. İlginç bir şekilde, 5xFAD fareleri yüksek inflamatuar belirteçlere sahiptir. Astroglioz ve mikroglioz de 2 aylıkken başlar ve $A\beta_{1-42}$ seviyeleri ile ilişkilidir. Aktif astrositlerin ve mikrogliaların sayısı yaşla birlikte artar. Gen analizi sonucu, 4-9 ay arasında sürekli mikroglial aktivasyon olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, AH'li bireylerde değiştiği bilinen mikroglial aktivasyonla ilgili birkaç genin bu farelerde değiştiği bildirilmektedir, ki bu da 5XFAD'in AH patogenezini anlamak ve potansiyel terapötik molekülleri taramak için geçerli bir model olduğunu düşündürmektedir (75). Sinaptofizin ve PSD-95 seviyeleri gibi sinaptik belirteçlerde yaşa bağlı bir azalma vardır. Ayrıca, bu farelerde seçici noradrenerjik ve kolinerjik nöron kaybı da vardır (76). Bu farelerde, BACE'nin genetik olarak silinmesi, Aβ birikiminin azalmasına ve nöron kaybının önlenmesine neden olur. İnsanlardan farklı olarak, NFT bu farelerde görülmez. İbuprofen tedavisi inflamasyonda azalmaya neden olurken Aβ düzeylerini değiştirmez (77).

Tau

Tau'daki patolojinin hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceği kavramı, frontotemporal demansta ve kromozom 17'ye (FTDP-17) bağlı par-

kinsonizmde birden fazla tau gen mutasyonunun keşfedildiği 1998 yılına kadar kanıtlanmamıştır. Tau hiperfosforilasyonunun AH patolojisindeki rolünü incelemek için insan Thy1 promotörünün kontrolü altında tg farelerinde en uzun insan beyni tau izoformunu (441 amino asit) eksprese edilmiştir (15). Diğer bir öne çıkan tau tg modeli, Rosenmann'ın laboratuvarında oluşturan tau promoterı altında tau tg mice' dır (78). Bu noktaya kadar tau-tg fareleri, ilişkisiz / homolog olmayan promotörler altında üretilmişti. Bu modelde, iki mutasyonlu insan-tau genini (K257T / P301S) ifade etmek için ilk kez doğal destekleyici kullanılmıştır. Bu mutasyonlar, insanlarda şiddetli frontotemporal demans ile ilişkilidir. Bu modelin avantajlarından biri, bu farelerin, önceki tau farelerinde bildirilen motor kusurlarından yoksun olmasıdır.

Uzamsal bellek testlerinde, 6-7 aylık tau tg fareleri WT farelerinden daha kötü performans sergiler (78). WT ve tg fareleri arasındaki en belirgin fark, LTP performansındadır. Tg fareleri, perforant yolun uyarılmasına yanıt olarak hipokampal LTP'nin korunmasında bozulma sergiler. Bu sonuç tau genindeki patolojinin sinaptik disfonksiyona neden olmak için yeterli olduğunu göstermektedir. İnsanlarda olduğu gibi, bu modelde tau hiperfosforilasyonunu ve NFT'yi 6 aylıkken gözlemleyebiliriz. Bu duruma dejenere olmuş nöronların varlığı eşlik eder. Üstelik astroglioz 6 aylıkken ve daha da yüksek oranda 9 aylıkken tespit edilir. Plak benzeri birikintiler tg farelerinin beyin sapında ve serebellumunda yaklaşık 8 aylıkken tespit edilir ve 13 aylıkken daha da belirgindir. Bu plaklar, Aβ veya hiperfosforile tau ile ilişkili değildir.

3×Tg

AH'nin hayvan modellerinin çoğu, AH'nin fenotiplerinin tam spektrumunu tekrarlamaz, çünkü ne farelerde APP mutasyonları ne de tau mutasyonları diğerinin oluşumuna yol açar, yani çeşitli modellerde görüldüğü gibi Aβ plakları NFT'ye yol açmaz. Bu nedenle hem APP hem de tau mutasyonlarını birleştiren yeni bir yaklaşım kullanılmaktadır. LaFerla ve diğ., (2007) fAH ile ilişkili üç mutasyon içeren fareler üretti: APP Swedish, mikrotübül ile ilişkili protein tau (MAPT) P301L ve PSEN1 M146V (12). Tüm genler, Thy1 promotörünün kontrolü altında entegre edildi.

3×Tg-AH fare modeli genç yaşta başlayan ilerleyici bilişsel bozuklukları gösterir. Bozukluklar, plakların ve karışıklıklarından önce oluşmaya başlar. Bu modelde, gözlemlenen ilk eksiklikler, 3-5 aylıkken başlayan ilişkisel öğrenme eksiklikleridir. Bunları daha sonra MWM görevinde 6 aylıkken mekânsal çalışma belleğindeki açıklar izler. Hem Y-labirent değişimi hem de bağlamsal korku koşullandırma bozukluğu benzer bir zamansal zaman sürecini izler. Daha sonra tanıma belleğindeki eksiklikler 9-11 aylar arasında kendini göstermeye başlar. Son olarak, 12 aylıkken

Barnes labirent görevinde referans hafıza bozukluğu gelişir. Bağlamsal ve uzamsal bellekte eksiklikler gözlemlenir. Sirkadiyen ritmikteki anormallikler AH patolojisinden önce gelişir. Bu fareler yüksek düzeyde korku ve endişe sergiler (79).

LTP disfonksiyonları yaşa bağlı ortaya çıkar ve hücre dışı Aβ plağı ve karışık patolojinin ortaya çıkması ile değil, intranöronal Aβ birikimi ile ilişkilidir. Fiziksel egzersiz, AH'li bireylerin semptomlarını iyileştirmek için potansiyel olarak faydalı bir terapi haline gelmiştir. Beyindeki Aβ peptid birikiminin AH patolojisinde merkezi bir olay olduğunu öne süren amiloid kademeli hipoteziyle tutarlı olarak, bu modelde fareler, düğüm formasyonu oluşumundan önce hücre dışı Aβ birikintilerini geliştirir. Ardından 3-4 aylıktan itibaren hücre içi Aβ birikimi başlar, hücre dışı Aβ birikimleri 6. ayda, NFT ise 12 aylıkken görülür. Ayrıca, AH'li bireylerde görüldüğü gibi, bu patolojik değişiklikler noradrenerjik (80) ve kolinerjik nöronal kayıp (81) ile ilişkilidir. İlginç bir bulgu, morfolojideki astroglial değişikliklerin AH patolojisinin ortaya çıkmasından önce olmasıdır. Astrosit kompleksitesindeki aynı azalma, demans hastalarının beyinlerinde de bulunur. Dahası, astrositlerin plaklarla fiziksel ilişkilerine göre iki alt gruba ayrılabileceği görülmektedir; Aβ plaklarını çevreleyen astrositler reaktif form (genişlemiş hücre gövdeleri) sergiliyor gibi görünmektedir ve bu astrositlerin bazıları Aβ birikimi gösterirken, distal astrositler Aβ taşımamaktadır (82). AH'li bireylerin aksine, bu fareler hipokampusta önemli bir nöron kaybı göstermez (83).

TgCRND8

Bu tg fareler birden çok bilişsel alana yayılan erken bilişsel bozukluk sergiler (84). TgCRND8, MWM testlerinde 3 aylıktan itibaren uzamsal çalışma belleği görevlerinde bozulmalar tespit edilmiş olup bu bozulmalar hayvanın yaşı ile paralel olarak ilerler. Barnes labirent testi yoluyla referans bellek eksiklikleri de 3 aylıkken mevcuttur (15,85). Aynı eksiklilerin Y- ve T-labirent testleriyle sırasıyla 6. ve 9. ayda geliştiği bildirilmiştir (86).

Model Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Her biri kendi yararları ve sınırlamaları olan birçok mevcut AH patolojisi modeli vardır. Mevcut modellerden hiçbirinin insan AH'sinin tüm özelliklerini kopyalamadığını ve bu nedenle AH'nin tam bir hastalık olarak temsili modelleri olarak kabul edilemeyeceğini kabul etmek son derece önemlidir. Bu nedenle, AH'de deneysel modelleri kullanırken dikkate alınması gereken önemli faktörler söz konusudur. Çok az modelde hem plaklar hem de düğümler bulunur. AH'nin teşhisi için hem plakların hem de düğümlerin varlığı gereklidir. Plaklar ve düğümler arasındaki karmaşık

etkileşimin AH'nin gelişimini nasıl etkilediği ise halen belirlenmemiştir. Aβ ve tau arasındaki çapraz karışmanın toksisiteyi önemli ölçüde etkileyebileceği açıktır; artan Aβ üretimi, fAH ve Down Sendromunda NFT oluşumuna neden olurken, tau'nun Aβ ile ilişkili toksisiteyi (özellikle sinaptotoksisiteyi) artırdığını gösteren kanıtlar da vardır (87). Bu nedenle, yeni bir terapötik maddenin hem plaklar hem de düğümler üzerindeki etkisinin, ideal olarak her ikisini de içeren bir modelde belirlenmesi özellikle önemlidir, böylece ikisi arasındaki çapraz karışmanın patolojik etkisi ele alınabilir. aAH ve sAH arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları belirlemek için insanlarda çok daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Şu anda Aβ ve tau birikiminin aAH 'da subkortikal bölgelerde daha fazla olduğu bilinmekle beraber aAH ve sAH'de farklıdır (88). aAH'de subkortikal bölgelerde daha fazla gri madde atrofisi vardır (89) ve atipik bilişsel semptomların aAH'de mevcut olma olasılığı daha yüksektir (88). İnsanlarda sAH ve aAH arasındaki farklılıkları daha fazla açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, çünkü klinik öncesi çalışmalar ile insan çalışmaları arasındaki translasyon eksikliğinin aAH ve sAH arasındaki doğal farklılıklardan kaynaklanması olasıdır. Durum böyleyken, sAH'deki yeni terapötiklerin etkisinin daha doğru bir şekilde test edilebilmesi için sAH'yi daha iyi temsil eden yeni modeller geliştirmek çok önemli olacaktır. Genetik çalışmalar, sAH için artan risk taşıyan çoklu lokuslar tanımlamıştır. Bu genetik risk faktörlerinin AH ile ilişkili patolojiye nasıl katkıda bulunduğunu ve bunun hastalığın hayvan modellerinde kopyalanıp kopyalanmadığını belirlemek gelecekteki çalışmalar için önemli olacaktır.

Sonuç

Bireylerde görülen AH, erken evrede bilişsel eksiklikler hastalığın geç fazında ise epizodik bellek bozukluğu olarak seyretmektedir (90,91). Anlamsal bellek eksiklikleri bir sonraki gelişmedir, daha sonra yürütme işlevindeki bozukluklar, dikkat ve visuospatial bellek bozuklukları, sözel hatırlamada eksiklikler ve genel bilişte bozukluklar belirgin hale gelir (91,92). Hasta AH'ye geçerken, tüm bilişsel alanlar etkilenir. AH'nin APP fare modellerinde bilişsel eksikliklerin gelişimi, benzer ilerleme modelleri gösterir. Tutarlı bir şekilde, en erken gözlemlenebilir bozukluklar, su labirenti temelli görevlerin kullanımıyla değerlendirildiği üzere, uzamsal çalışma belleğindedir (66). Bu bozuklukları genellikle geçici olarak, labirent (92) ve korku koşullandırma görevleri ile değerlendirildiği üzere, ilişkisel öğrenme ve referans belleğindeki bozukluklar izlemektedir (67). Tanıma belleğindeki eksiklikler genellikle bilişsel bozulma spektrumunda diğer alanlardaki eksikliklere göre daha sonra ortaya çıkar (66,67).

Klinik öncesi hayvan modelleri ve insan klinik deney sonuçları arasındaki uyumsuzluğu açıklayabilecek çok sayıda hipotez olmasına rağmen, şüphesiz en önemlilerinden biri, birçok AH modelinin AH'li bireylerde gözlemlenen kapsamlı nöron kaybını özetlememesi olabilir. İnsan görüntüleme çalışmaları ve klinik-patolojik çalışmalar, hafif-orta düzeyde AH'li bireylerin halihazırda sadece beyin atrofisine değil, aynı zamanda çeşitli beyin bölgelerinde yoğun nöron kaybına sahip olduklarını göstermektedir. Fare modellerine öncülük eden terapiler öncelikle modellenen patolojileri hedefalmakta olup kapsamlı nöronal kayıp sorunuyla ilgilenmemektedir. Bu nedenle, bu terapilerin çoğu patolojiyi ve dolayısıyla hastalığı önlemede veya temizlemede etkili olabilir, ancak AH patolojisinin anılar ve biliş için ihtiyaç duyulan nöronların büyük bir bölümünü zaten yok etmesi nedeniyle insanlarda etkisiz olmaktadır. İnsanlarda AH'nin en yaygın semptomu bilişsel bozukluktur. Hayvan modellerinin çoğu bir dereceye kadar bilişsel bozukluk gösterirken, bu bozukluğun türü ve zamanlaması, özellikle klinik öncesi çalışmalarda dikkatlice düşünülmelidir. Yukarıda bahsedildiği gibi, kognitif bozukluk, insanlara kıyasla tg fare modellerinde farklı bir patoloji geliştirme aşamasında meydana gelir. Tg farelerde plak gelişiminin başlangıcı insanlarda plak gelişiminden sonra meydana gelir. Tg fare modellerinde plak gelişiminden aylar sonra tg farelerinin bilişsel bozukluk geliştirdiği gösterilmektedir ki bu da AH'li bireylerde meydana gelen duruma daha benzerdir (67). Bu durum, tg hayvan modellerinde bilişsel bozukluğa aracılık eden sürecin, AH'li bireylerde bilişsel bozukluğa aracılık eden ile aynı olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

20 yılı aşkın süredir AH'nin tg fare modellerinin kullanılması, AH patolojisini azaltmaya yönelik birçok yeni yaklaşım keşfedilmiş, geliştirilmiştir. Bu modellerle biyobelirteçler aracılığıyla hastalığın prodromal aşamalarını hedeflemenin ya da önlemenin yolları bulunduğunda, muhtemelen başarılı klinik denemelere doğru ilerlenecektir. Bu yaklaşımlar sayesinde, bir gün yaşlandıkça hastalığın ortaya çıkmasını engellenebilecektir. Kısmen biyobelirteçlerin eksikliği ve ihtiyaç duyulan insan sayısı ve bunların değerlendirilmesi gereken süre ile ilişkili aşırı maliyet nedeniyle hastalığı önleme çalışmalarının henüz uygulanabilir olmadığı ve bu nedenle denemelerin yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. McGonigle, P., Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: challenges in enabling translation. Biochem Pharmacol, 87: 162–171
2. Selkoe, D.J., Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25years. EMBO. http://dx.doi. org/10.15252/emmm.201606210
3. Gidyk, D.C., Deibel, S.H., Hong, N.S., McDonald, R.J. (2015). Barriers to developing a valid rodent model of Alzheimer's disease: from behavioral analysis to etiological mechanisms. Front. Neurosci. 9: 245
4. Webster, S.J., Bachstetter, A.D., Nelson, P.T., Schmitt, F.A., Van Eldik, L.J. (2014). Using mice to model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. Front. Genet. 5: 88
5. Findeis, M.A. (2007). The role of amyloid b peptide 42 in Alzheimer's disease. Pharmacol Ther, 116, 266–286
6. McGowan, E., Eriksen, J., Hutton, M. (2006). A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. Trends. Genet. 22, 281–289.
7. Yang, F., Ueda, K., Chen, P., Ashe, K.H., Cole, G.M. (2000). Plaque-associated a-synuclein (NACP) pathology in aged transgenic mice expressing amyloid precursor protein. Brain. Res. 853, 381 –383.
8. Dodo, S., Caccamo, A., Shepherd, J.D., Murphy, M.P., Golde, T.E., Kayed, R., et al., (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Aβ and synaptic dysfunction. Neuron. 39, 409–421
9. Wang, J., Dickson, D.W., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M. (1999). The levels of soluble versus insoluble brain Ab distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic aging. Exp. Neurol. 158, 328 –337.
10. Walsh, D.M., Selkoe, D.J. (2007). Aβ oligomers—A decade of discovery. J. Neurochem. 101, 1172–1184
11. Kokubo, H., Kayed, R., Glabe, C.G., Yamaguchi, H. (2005). Soluble Ab oligomers ultrastructurally localize to cell processes and might be related to synaptic dysfunction in Alzheimer's disease brain. Brain. Res. 1031, 222–228
12. LaFerla, F.M., Green, K.N., Oddo, S. (2007). Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nat. Rev. Neurosci. 8, 499 –509
13. Billings, L.M., Oddo, S., Green, K.N., McGaugh, J.L., LaFerla, F.M. (2005). Intraneuronal Ab causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. Neuron. 45, 675 –688
14. Casas, C., Sergeant, N., Itie,r J.M., Blanchard, V., Wirths, O., van der Kolk, N., Vingtdeux, V., van de Steeg, E., Ret, G., Canton, T., et al. (2004). Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated

Ab42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. Am. J. Pathol. 165, 1289–1300

15. Gortz, N., Lewejohann, L., Tomm, M., Ambree, O., Keyvani, K., Paulus, W., et al. (2008). Effects of environmental enrichment on exploration, anxiety, and memory in female TgCRND8 Alzheimer mice. Behav. Brain. Res. 191, 43–48.

16. Mehlhorn, G., Hollborn, M., Schliebs, R. 2000. Induction of cytokines in glial cells surrounding cortical b-amyloid plaques in transgenic Tg2576 mice with Alzheimer pathology. Int. J. Dev. Neurosci. 18, 423 –431.

17. Kitazawa, M., Oddo, S., Yamasaki, T.R., Green, K.N., LaFerla, F.M. 2005. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5- mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. J. Neurosci. 25, 8843–8853

18. Blurton-Jones, M., LaFerla, F.M. 2006. Pathways by which Ab facilitates tau pathology. Curr. Alzheimer. Res. 3, 437–448

19. Wyss-Coray, T., Mucke, L. 2002. Inflammation in neurodegenerative disease—A double-edged sword. Neuron. 35, 419 –432.

20. Morgan, D. 2006. Immunotherapy for Alzheimer's disease. J. Alzheimers. Dis. 9, 425 –432

21. Hartmann, D., de Strooper, B., Serneels, L., Craessaerts, K., Herreman, A., Annaert, W., Umans, L., Lubke, T., Lena, I.A, von Figura, K., et al. 2002. The disintegrin/metalloprotease ADAM 10 is essential for Notch signalling but not for a-secretase activity in fibroblasts. Human. Mol. Genet. 11, 2615–2624

22. Lee, D.C., Sunnarborg, S.W., Hinkle, C.L., Myers, T.J., Stevenson, M.Y., Russell, W.E., Castner, B.J., Gerhart, M.J., Paxton, R.J., Black, R.A., et al. (2003). TACE/ADAM17 processing of EGFR ligands indicates a role as a physiological convertase. Ann. NY Acad. Sci. 995, 22–38.

23. Takei, Y., Teng, J., Harada, A., Hirokawa, N. (2000). Defects in axonal elongation and neuronal migration in mice with disrupted tau and map1b genes. J. Cell. Biol. 150: 989–1000.

24. Daumas, S., Sandin, J., Chen, K. S., Kobayashi, D., Tulloch, J., Martin, S. J., et al. (2008). Faster forgetting contributes to impaired spatial memory in the PDAPP mouse: deficit in memory retrieval associated with increased sensitivity to interference? Learn. Mem. 15, 625–632.

25. Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B.H., and Dekosky, S.T. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. Arch. Gen. Psychiatry 56, 261–266.

26. Beauquis, J., Vinuesa, A., Pomilio, C., Pavía, P., Galván, V., Saravia, F. (2014). Neuronal and gli-al alterations, increased anxiety, and cognitive

impairment before hippocampal amyloid deposition in PDAPP mice, model of Alzheimer's disease. Hippocampus. 24 (3), 257–269.

27. Larson, J., Lynch, G., Games, D., Seubert, P. (1999). Alterations in synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampal slices from young and aged PDAPP mice. Brain. Res. 840 (1–2), 23–35.

28. Reilly, J.F., Games, D., Rydel, R.E., Freedman, S., Schenk, D., Young, W.G., et al., (2003). Am-yloid deposition in the hippocampus and entorhinal cortex: quantitative analysis of a transgenic mouse model. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100 (8), 4837–4842.

29. Arendash, G.W., Lewis, J., Leighty, R.E., Mcgowan, E., Cracchiolo, J.R., Hutton, M., et al. (2004). Multi-metric behavioral comparison of APPsw and P301L models for Alzheimer's disease: linkage of poorer cognitive performance to tau pathology in forebrain. Brain. Res. 1012, 29–41.

30. King, D.L., and Arendash, G.W. (2002). Behavioral characterization of the Tg2576 transgenic model of Alzheimer's disease through 19 months. Physiol. Behav. 75, 627–642.

31. Yassine, N., Lazaris, A., Dorner-Ciossek, C., Despres, O., Meyer, L., Maitre, M., et al. (2013). Detecting spatial memory deficits beyond blindness in tg2576 Alzheimer mice. Neurobiol. Aging 34, 716–730.

32. Lanz, T., Carter, D., Merchant, K. (2003). Dendritic spine loss in the hippocampus of young PDAPP and Tg2576 mice and its prevention by the ApoE2 genotype. Neurobiol. Dis. 13 (3), 246–253.

33. Stern, E., Bacskai, B. (2004). Cortical synaptic integration in vivo is disrupted by amyloid-β plaques. J. Neurosci. 24 (19), 4535–4540.

34. Opazo, C., Luza, S., Villemagne, V. (2006). Radioiodinated clioquinol as a biomarker for βamyloid: Zn2+ complexes in Alzheimer's disease. Aging. Cell. 5 (1), 69–79.

35. Woodhouse, A., Vickers, J., Adlard, P., Dickson, T. (2009). Dystrophic neurites in TgCRND8 and Tg2576 mice mimic human pathological brain aging. Neurobiol. Aging 30 (6), 864– 874.

36. Pappolla, M., Chyan, Y., Omar, R. (1998). Evidence of oxidative stress and in vivo neurotoxic-ity of beta-amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a chronic oxida-tive paradigm for testing. Am. J. Pathol. 152 (4), 871–877.

37. Guérin, D., Sacquet, J., Mandairon, N. (2009). Early locus coeruleus degeneration and olfac-tory dysfunctions in Tg2576 mice. Neurobiol. Aging. 30 (2), 272–283.

38. Khoury, J., El Toft, M., Hickman, S., 2007. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease. Nat. Med. 13 (4), 432–438.

39. Nichol, K., Poon, W. (2008). Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amy-loid. J. Neuroinflammation 5, 13.

40. Jacobsen, J., Wu, C. (2006). Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103 (13), 5161–5166

41. Masters, C., Selkoe, D. (2012). Biochemistry of amyloid β-protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2 (6), a006262.

42. Prut, L., Abramowski, D., Krucker, T., Levy, C.L., Roberts, A.J., Staufenbiel, M., et al. (2007). Aged APP23 mice show a delay in switching to the use of a strategy in the Barnes maze. Behav. Brain Res. 179, 107–110. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.017

43. Kelly, P.H., Bondolfi, L., Hunziker, D., Schlecht, H P., Carver, K., Maguire, E., et al. (2003). Progressive age-related impairment of cognitive behavior in APP23 transgenic mice. Neurobiol. Aging 24, 365–378. doi: 10.1016/S0197- 4580(02)00098-2

44. Van Dorpe, J., Smeijers, L., Dewachter, I., Nuyens, D., Spittaels, K., Van Den Haute, C., et al. (2000). Prominent cerebral amyloid angiopathy in transgenic mice overexpressing the london mutant of human APP in neurons. Am. J. Pathol. 157, 1283–1298. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64644-5

45. Boncristiano, S., Calhoun, M., Howard, V. (2005). Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. Neurobiol. Aging. 26 (5), 607–613.

46. Bornemann, K.D., Staufenbiel, M. (2006). Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. Ann. NY Acad. Sci. 908 (1), 260–266.

47. Heneka, M.T., Ramanathan, M., Jacobs, A.H., Dumitrescu-Ozimek, L., BilkeiGorzo, A., Debeir, T., et al. (2006). Locus ceruleus degeneration promotes Alzheimer pathogenesis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice. J. Neurosci. 26, 1343–1354. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4236-05.2006

48. Wright, A., Zinn, R., Hohensinn, B. (2013). Neuroinflammation and neuronal loss precede Abeta plaque deposition in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease. PLoS One 8 (4), e59586.

49. Cisse, M., Sanchez, P.E., Kim, D.H., Ho, K., Yu, G.Q., and Mucke, L. (2011). Ablation of cellular prion protein does not ameliorate abnormal neural network activity or cognitive dysfunction in the J20 line of human amyloid precursor protein transgenic mice. J. Neurosci. 31, 10427–10431.

50. Meilandt, W. J., Yu, G. Q., Chin, J., Roberson, E. D., Palop, J. J., Wu, T., et al. (2008). Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavio-

ral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurosci. 28, 5007–5017.

51. Fang, F., Chen, X., Huang, T., Lue, L. F., Luddy, J. S., and Yan, S. S. (2012). Multifaced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model. Biochim. Biophys. Acta 1822, 286–292.

52. Karl, T., Bhatia, S., Cheng, D., Kim, W. S., and Garner, B. (2012). Cognitive phenotyping of amyloid precursor protein transgenic J20 mice. Behav. Brain Res. 228, 392–397.

53. Ferguson, S.A., Sarkar, S., Schmued, L.C. (2013). Longitudinal behavioral changes in the APP/ PS1 transgenic Alzheimer's disease model. Behav. Brain. Res. 242, 125–134.

54. Ma, T., Du, X., Pick, J.E., Sui, G., Brownlee, M., and Klann, E. (2012). Glucagonlike peptide-1 cleavage product GLP-1(9-36) amide rescues synaptic plasticity and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. J. Neurosci. 32, 13701–13708. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2107-12.2012

55. Bernardo, A., Harrison, F.E., Mccord, M., Zhao, J., Bruchey, A., Davies, S.S., et al. (2009). Elimination of GD3 synthase improves memory and reduces amyloid-beta plaque load in transgenic mice. Neurobiol. Aging 30, 1777–1791. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.022

56. Zhang, W., Hao, J., Liu, R., Zhang, Z., Lei, G., Su, C., et al. (2011). Soluble Abeta levels correlate with cognitive deficits in the 12-month-old APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. Behav. Brain Res. 222, 342–350. doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.072

57. Cao, D., Lu, H., Lewis, T.L., and Li, L. (2007). Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. J. Biol. Chem. 282, 36275–36282. doi: 10.1074/jbc.M703561200

58. Lok, K., Zhao, H., Zhang, C., He, N., Shen, H. (2013). Effects of accelerated senescence on learning and memory, locomotion and anxiety-like behavior in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurol. Sci. 335 (1–2), 145–154.

59. Puzzo, D., Gulisano, W., Palmeri, A., Arancio, O. (2015). Rodent models for Alzheimer's dis-ease drug discovery. Expert Opin. Drug Discov. 10 (7), 703–711.

60. Jensen, M., Mottin, M., Cracchiolo, J. (2005). Lifelong immunization with human β-amyloid (1-42) protects Alzheimer's transgenic mice against cognitive impairment throughout ag-ing. Neuroscience 130 (3), 667–684.

61. Trinchese, F., Liu, S., Battaglia, F., Walter, S., Mathews, P. M., and Arancio, O. (2004). Progressive age-related development of Alzheimer-like pathology in APP/PS1 mice. Ann. Neurol. 55, 801–814.

62. Kurt, M.A., Davies, D.C., Kidd, M., Duff, K., Rolph, S.C., Jennings, K.H., Howlett, D.R. (2001). Neurodegenerative changes associated with beta-amyloid deposition in the brains of mice carrying mutant amyloid precursor protein and mutant presenilin-1 transgenes. Exp. Neurol. 171 (1), 59–71.

63. Mori, T., Koyama, N., Arendash, G.W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., Town, T. (2010). Over-expression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Glia 58 (3), 300–314

64. Guardia-Laguarta, C., Pera, M. (2010). Clinical, neuropathologic, and biochemical profile of the amyloid precursor protein I716F mutation. J. Neuropathol. Neurol. 69 (1), 53–59.

65. Bruce-Keller, A.J., Gupta, S., Knight, A.G., Beckett, T.L., Mcmullen, J.M., Davis, P. R., et al. (2011). Cognitive impairment in humanized AP-PxPS1 mice is linked to Abeta (1-42) and NOX activation. Neurobiol. Dis. 44, 317–326.

66. Webster, S.J., Bachstetter, A.D., and Van Eldik, L. J. (2013). Comprehensive behavioral characterization of an APP/PS-1 double knock-in mouse model of Alzheimer's disease. Alzheimers. Res. Ther. 5, 28.

67. Saito, T., Matsuba, Y., Mihira, N., Takano, J., Nilsson, P., Itohara, S., Iwata, N., Saido, T.C. (2014). Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. Nat. Neurosci. 17:661–663.

68. Oakley, H., Cole, S.L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., et al. (2006). Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. J. Neurosci. 26, 10129–10140.

69. Avrahami, L., Farfara, D., Shaham-Kol, M., Vassar, R., Frenkel, D., Eldar-Finkelman, H. (2013). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 ameliorates beta-amyloid pathology and restores lysosomal acidification and mammalian target of rapamycin activity in the alzheimer dis-ease mouse model: in vivo and in vitro studies. J. Biol. Chem. 288 (2), 1295–1306.

70. Frydman-Marom, A., Levin, A., Farfara, D., Benromano, T., Scherzer-Attali, R., Peled, S., et al., 2011. Orally administrated cinnamon extract reduces beta-amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. PLoS ONE 6 (1), e16564.

71. Urano, T., and Tohda, C. (2010). Icariin improves memory impairment in Alzheimer's disease model mice (5xFAD) and attenuates amyloid beta

72. Shukla, V., Zheng, Y. L., Mishra, S. K., Amin, N. D., Steiner, J., Grant, P., et al. (2013). A truncated peptide from p35, a Cdk5 activator, prevents Alzheimer's disease phenotypes in model mice. FASEB J. 27, 174–186. doi: 10.1096/fj.12- 217497

73. Crouzin, N., Baranger, K., Cavalier, M., Marchalant, Y., Cohen-Solal, C., Roman, F.S., et al. (2013). Area-specific alterations of synaptic plasticity in the 5XFAD mouse model of Al-zheimer's disease: dissociation between somatosensory cortex and hippocampus. PloS One 8 (9), e74667.

74. Kimura, R., Devi, L., Ohno, M. (2010). Partial reduction of BACE1 improves synaptic plastic-ity, recent and remote memories in Alzheimer's disease transgenic mice. J. Neurochem. 113 (1), 248–261.

75. Landel, V., Baranger, K., Virard, I. (2014). Temporal gene profiling of the 5XFAD transgenic mouse model highlights the importance of microglial activation in Alzheimer's disease. Mol. Neurodegener. 9, 33.

76. Kalinin, S., Polak, P., Lin, S. (2012). The noradrenaline precursor L-DOPS reduces pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 33 (8), 1651–1663Hillmann ve diğ., 2012

77. Rosenmann, H., Grigoriadis, N., Eldar-Levy, H., Avital, A., Rozenstein, L., Touloumi, O., et al. (2008). A novel transgenic mouse expressing double mutant tau driven by its natural promoter exhibits tauopathy characteristics. Exp. Neurol. 212 (1), 71–84.

78. Sterniczuk, R., Antle, M.C., Laferla, F.M., Dyck, R.H. (2010). Characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease: part 2. Behavioral and cognitive changes. Brain Res. 1348, 149–155.

79. Manaye, K., Mouton, P., Xu, G., Drew, A. (2013). Age-related loss of noradrenergic neurons in the brains of triple transgenic mice. Age 35 (1), 139–147.

80. Girão, C., Jordão, J. (2011). Early increases in soluble amyloid-β levels coincide with choliner-gic degeneration in 3xTg-AD mice. J. Alzheimer's Dis. 32 (2), 267–272.

81. Rodríguez, J.J., Olabarria, M., Chvatal, A., Verkhratsky, A. (2009). Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. Cell Death Differ. 16 (3), 378–385

82. Chishti, M.A., Yang, D.S., Janus, C., Phinney, A.L., Horne, P., Pearson, J., et al. (2001). Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. J. Biol. Chem. 276, 21562–21570.

83. Ambree, O., Richter, H., Sachser, N., Lewejohann, L., Dere, E., De Souza Silva, M.A., et al. (2009). Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 30, 1192–1204.

84. Hyde, L.A., Kazdoba, T.M., Grilli, M., Lozza, G., Brusa, R., Zhang, Q., et al. (2005). Age-progressing cognitive impairments and neuropathology in transgenic CRND8 mice. Behav. Brain Res. 160, 344–355.

85. Nisbet, R.M., Polanco, J.C., Ittner, L.M., Gotz, J. (2015). Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. Acta Neuropathol. 129:207–220.

86. Shinohara, M., Fujioka, S., Murray, M.E., Wojtas, A., Baker, M., Rovelet-Lecrux, A., Rademakers, R., Das, P., Parisi, J.E., Graff-Radford, N.R., et al. (2014). Regional distribution of synaptic markers and APP correlate with distinct clinicopathological features in sporadic and familial Alzheimer's disease. Brain. 137:1533–1549.

87. Cash, D.M., Ridgway, G.R., Liang, Y., Ryan, N.S., Kinnunen, K.M., Yeatman, T., Malone, I.B., Benzinger, T.L., Jack, C.R. Jr, Thompson, P.M., et al. (2013). The pattern of atrophy in familial Alzheimer disease: volumetric MRI results from the DIAN study. Neurology. 81:1425–1433.

88. Twamley, E.W., Ropacki, S.A.L., and Bondi, M.W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. J. Int. Neuropsychol. Soc. 12, 707–735.

89. Bondi, M.W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M.W., Delis, D.C., and Salmon, D.P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. Neuropsychol. Rev. 18, 73–90. doi: 10.1007/s11065- 008-9054-1

90. Lalonde, R., Fukuchi, K., and Strazielle, C. (2012). Neurologic and motor dysfunctions in APP transgenic mice. Rev. Neurosci. 23, 363–379. doi: 10.1515/revneuro-2012-0041

91. Kobayashi, D.T., and Chen, K.S. (2005). Behavioral phenotypes of amyloid-based genetically modified mouse models of Alzheimer's disease. Genes Brain Behav. 4, 173–196. doi: 10.1111/j.1601-183X.2005.00124.x

92. Hall, A. M., and Roberson, E. D. (2012). Mouse models of Alzheimer's disease. Brain Res. Bull. 88, 3–12. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.017

Bölüm 18

İNFLAMATUAR SİTOKİNLERE ROMATİZMAL HASTALIKLAR AÇISINDAN BAKIŞ

Emel YANTIR[1]

1 MD, PhD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji AD

Sitokinler, bağışıklık sistemine ait hücrelerin birbirleri ile haberleşmek için kullandıkları mesaj taşıyan bir grup moleküldür. Kısaca hücreler arası konuşma dili olarak düşünülebilir. İlk olarak Latince'de lökositler arasında bu iletişimi sağladığı düşünüldüğü için "lökositler arası" anlamına gelen "Interleukin; İnterlökin" olarak isimlendirilmiştir (Alkan & Hekim, 2017; Mayer).

Bağışıklık aracılı hastalıkların çoğu, özellikle romatizmal hastalıklar, sitokin ağının düzenlenmesinin bozukluğu sonucu oluşur. Sitokinler inflamasyonu hem baskılayıcı hem artırıcı etkilere sahip moleküllerdir. Romatizmal hastalıkların bir kısmı baskılayıcı faktörlerin yani antiinflamatuar sitokinlerin kusurlu üretimi veya proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile ortaya çıkabilir. Ayrıca hastalıklardaki sitokin düzenleme anormalliklerinin anlaşılması yeni tedavilerin gündeme gelmesine yol açmıştır.

Sitokinler birçok farklı hücre tipi tarafından sekrete edilen, bağışıklığı, inflamasyonu ve hematopoezi düzenleyen, büyük, geniş heterojen bir grup proteindir. Ağırlıkları 6.000 ila 60.000 kDa arasında bulunan, polipeptid ya da glikoprotein yapıdadırlar. Doğal ve kazanılmış bağışıklığın tüm basamaklarını düzenleyici rolü olan esansiyel mediyatörlerdir. Salgılanan sitokinler hedef hücredeki reseptörüne bağlandığında, o hücredeki hücresel fonksiyonları aktive ederler (Soysal & Tosun, 2013). Sitokinler, sitokin ağı denilen birbiriyle ilişkili proteinlerin sinyal iletiminin birer elemanı olarak işlev görürler. Sitokin sinyalizasyonu hem koruyucu hem de hasar verici tepkilere neden olabilen iki yönlü bir sistemdir (Mayer).

Sitokin ailesi çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Fonksiyon temelinde sınıflandırılabilirler (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2014; Trzcinska, 2011);

- Proinflamatuar sitokinler: TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, IFN ve IL-18
- Antiinflamatuar sitokinler: IL-4, IL-10, IL-13, IFN ve TGF-β

Genel olarak 6 sitokin ailesi tanımlanmıştır (Owen, Punt, & Stranford, 2013):

1. İnterlökin I Ailesi: IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-33

2. Hematopoietin (Sınıf I sitokin) Ailesi: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, GM-CSF, G-CSF, Growth Hormon, Prolaktin, Eritropoietin/Hematopoietin

3. İnterferon (Sınıf II sitokin) Ailesi: IFN-α, IFN-β, IFN-Ɣ, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24

4. Tümör Nekroz Faktör Ailesi: TNF-α, TNF-β, CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LTβ

5. İnterlökin 17 Ailesi: IL-17 (IL17-A). IL17B, C, D, E, F

6. Kemokinler: IL-8, CCL19, CCL21, RANTES, CCL2 (MCP-1), CCL3(MIP-1α)

IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-α, IFN-β doğal bağışıklık yanıtlarını düzenleyen sitokinlerdir ve konağın enfeksiyonlara karşı verdiği yanıtı düzenler. Ateşe neden oldukları için endojen pirojenler de denilmiştir.

Klasik bilgiler eşliğinde değerlendirildiğinde genel olarak; sitokinler önceden üretilip depo edilmezler. Yanıt olarak olay anında üretilirler. Sitokinler etki edebilmek için hedef hücrede reseptöre yüksek bir afinite ile bağlanmalıdır. Aynı sitokin farklı hücre tiplerine gidip, farklı etkiler yapabilmektedir (pleiotropism). Ayrıca birçok farklı sitokin aynı etkiyi yapabilir (Redundancy). Bir sitokin molekülü diğer sitokinlerin üretim ve aktivitesini etkileyebilir (antagonizm, sinerjizm). Etki bölgesi göz önüne alınınca otokrin, parakrin ya da endokrin etkileri vardır. Sitokinler etkilediği hedef hücrelerin transkripsiyon faktörlerini yapmasına yol açar. Patojenle uyarılmış hücreler salgıladıkları sitokinlerle hücrelerin farklılaşmasını kartopu gibi gittikçe büyüyen oranda hızlandırır (pozitif feedback). Sonrasında farklılaşan hücrelerin gönderdiği baskılayıcı sitokinlerle kök hücrenin daha fazla farklılaşmaya devam etmesini engeller (negatif feedback).

Romatizmal hastalıklarda saptanan sitokin ağı bozukluklarından üzerine en çok çalışma yapılanı Romatoid Artrit'tir. Romatoid Artrit'te en büyük özellik çok sayıda eklemi tutan eklem inflamasyonunun görülmesidir. Genel olarak hastalık sistemik bir hastalıktır. Deri, kan damarları, kalp, akciğer ve kaslar gibi birçok eklem dışı dokuyu da tutar. Sinovyal membranın inflamasyonuna eşlik eden ve lokal bağışıklık yanıtlarının oluştuğu izlenimini veren kemik ve eklem kıkırdağının hasarı Romatoid Artrit'in en belirgin özelliğidir. Böyle bir sinovyitin ortaya çıkmasında hem sıvısal hem de hücresel bağışıklık yanıtları rol oynar. Romatoid Artrit'in sebebi hala tam bilinmese de uzun süre enfeksiyonlara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Neden uyarıldığı bilinmeyen aktive T hücreleri ve aktive makrofajlar IL-1, IL-6, TNF-α ve IL-8 gibi sitokinleri salgılar. Salgılanan sitokinler inflamasyonu başlatır. İnflamasyon sinovyumda doku hasarına yol açar ve daha fazla sitokin salgılanır. Sitokinler, sinovyal membran hücrelerini uyararak örneğin kollejenazlar gibi proteolitik enzimlerin salgılanmalarına yol açar. Salgılanan bu enzimler de eklem tendonları, ligamanlar ve kıkırdağı tahrip eder. T hücreleri aktive olunca ürettiği sitokinlerden biri de TNF ailesine ait RANK'tır (reseptör activator of NF-KB). RANK'ın reseptörü de TNF reseptör ailesinin bir üyesidir ve osteoklast prekürsörlerinde bulunur. Romatoid Artrit'te görülen kemik hasarı ile RANK ve eklemlerdeki osteoklast aktivitesinin artışına

bağlı olarak kemik erimesi arasında çok yakın bir bağlantı vardır (Alkan & Hekim, 2017). Son zamanlarda bu ilişkiler göz önünde tutularak otoimmün hastalıkların tedavisinde antisitokin tedavisi gündeme gelmiştir. Romatoid Artrit'te biyolojik sıvılarda çözünen TNF reseptörleri ve TNF antikorları tedavi amacı ile kullanılmaktadır. TNF'ye bağlanabilen çözünebilir reseptör ya da antikorlar TNF'yi nötralize ederek inflamasyonu baskılamaktadır. TNF antagonisti bu ilaçların Romatoid Artrit'te kullanılması Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. IL-1β'nin biyolojik sıvılarda çözünebilen reseptörü tarafından inhibisyonu Romatoid Artrit'te yararlı sonuç vermektedir. IL-1, IL-6 ve IL-15 gibi inflamasyona yol açan sitokinlerin engellenmesi Romatoid Artrit belirtilerini azaltan başarılı bir strateji oluşturmaktadır. Ancak bu ilaçlarla edinilmiş olan deneyler TNF'yi bloke edici ajanlarla edinilmiş olanlara göre daha sınırlıdır. Uzun süreli Romatoid Artrit belirtileri gösteren hastaların yaklaşık %50'sinin TNF blokajına yanıt vermemesi ve blokajın bazı bireylerin tüberküloza yakalanma riskini artırması bu tedavinin yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur. Ayrıca TNF'nin engellenmesinin Romatoid Artrit ve Crohn hastalarında klinik durumun ve işlevlerin iyileşmesine neden olmasına karşın, Multipl Skleroz'u ağırlaştırmak gibi çelişkili sonuçları vardır (Alkan & Hekim, 2017).

Romatoid Artrit'te olduğu gibi çoğu romatizmal hastalıkta da TNF ve IL-1 özellikle en önemli ve üzerinde en çok çalışma yapılan sitokinlerdir.

Romatizmal hastalıklarda rol oynayan, proinflamatuar etkili TNF-α, IL-1, IL-6, IL12/23, IL- 17, IFN-α sitokinleri ve romatizmal hastalıkların tedavisindeki yerleri aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alfa; Tümör Nekroz Faktör-alfa)

İnsanlarda TNF α ve β formlarında olmak üzere iki türlüdür. TNF-α diğer adı alfa-kaşektin (α-cachectin) inflamasyonu başlatan sinyallerdendir. TNF-α multifonksiyonel proinflamatuar bir sitokindir. Genellikle otoimmün hastalıklar ve yaygın inflamasyonun başlangıç aşaması ile ilişkilidir. Özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını uyarır, inflamasyonda anahtar sitokin olarak görev alır (Trzcinska, 2011) ve geç tip aşırı duyarlılık yanıtının artmasına yol açar.

Carswell ve arkadaşları tarafından 1975 yılında Met A sarkom hücrelerini nekroza uğratan bir protein olarak izole edilmiş ve TNF olarak isimlendirilmiştir (Alkan & Hekim, 2017). Aynı tarihlerde, bazı araştırmacılar ise, bazı paraziter hastalıklarda aynı sitokini tespit ederek "cachectin" adını vermişlerdir. Daha sonra iki molekülün aynı molekül olduğu anlaşılmıştır. TNF-α'nın üretildiği temel hücreler makrofajlardır. Monosit, nötrofil, NK hücre (Natural Killer; Doğal Öldürücü) ve CD4+ yardımcı T

hücreler tarafından da üretilir. TNF'lere ait iki tür reseptör tanımlanmıştır (TNFR1, TNFR2). TNF proinflamatuar etkilerini hücrelerin yüzeyindeki TNFR1'e bağlanarak göstermektedir. TNF 6. kromozomda, reseptörleri 12. kromozomda kodlanmaktadır. TNF'nin hem transmembranöz (zara bağlı) hem de solübl (çözünür) formu biyolojik olarak aktiftir.

IL-1 ve TNF-α etkileri benzer olduklarından genelde aynı bağlamda ele alınırlar. TNF-α ve IL-1 akut faz yanıtının en önemli başlatıcılarıdır. Hem IL-1 hem de TNF-α endotel hücrelerini uyarabilir ve nötrofillerin inflamasyon sahasına göçünü sağlar. Hipotalamus üzerine etkileri ile endojen pirojenler denilen ve vücutta ateşe neden olan maddelerin salınmasına doğrudan ve dolaylı olarak katılırlar. Kortikotropin-releasing faktör üretimini de uyararak, hipofizden adrenokortikotropik hormon ve adrenal bezlerden glukokortikoid salgılanmasını uyarırlar. Kortikosteroidler ise IL-1 ve TNF-α üretimlerini durdurur. Böylece, bir negatif feedback durumuyla kontrol mekanizması kurulmuş olur.

IL-1 ve TNF-α osteoblastlarda alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastlar tarafından kemik yıkımını, kondrositler tarafından kartilaj üretim döngüsünü (kartilaj turnover), sinovyal ve fibroblast hücrelerin çoğalmasını artırırlar. Böylece, eklem aralıklarında fibrozis ve kalınlaşmayla karakterize tablo oluştururlar. Bu da Romatoid Artrit'in patolojik tablosudur. IL-1RA ve TNF antagonistleri uygulamaları Romatoid Artrit'te denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. IL-1 epitelyal hücre çoğalmasını, bazal membran kolajen üretimini artırır. Her iki sitokinin birbirine ilişkin mekanizmalarla düzenlemesi ve birlikte sinerjik etkide bulunmaları çok küçük derişimlerde bile azami etki yapmalarını sağlar. Bu da konak tepkisini büyük ölçüde kuvvetlendirir.

TNF-α, Romatoid Artrit'te sinovyal sıvı ve serumda bulunur ve ayrıca TNF-α seviyeleri, eritrosit sedimantasyon hızı ve sinovyal sıvı lökosit sayıları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, Romatoid Artrit'te IL-1 gibi TNF-α'nın da primer olarak sinovyal makrofajlar tarafından üretildiğini göstermiştir (Elliott et al., 1994).

Hem bu sitokinler hem de onların inhibitörleri tedavi amacı ile birçok hastalıkta kullanım alanına girmiştir. IL-1 ve TNF-α'nın bağışıklık uyarıcı (immünostimülan) ve tümör baskılayıcı (antineoplastik) etkinlikleri mevcuttur. Ancak, yan etkileri nedeni ile uygulamada sorunlar yaşanmaktadır.

Güçlü fakat özgül olmayacak şekilde TGF-β ve kortikosteroidler bu sitokinlerin antagonistleri olarak etki yaparlar. TGF-β bir taraftan IL-1 yapımını azaltır, diğer bir taraftan IL-1RI üretimini engeller ve son olarak da IL-1RA yapımını artırır. Böylece, üçlü etki oluşturur. Kortikosteroidler sadece TNF ve IL-1 üretimlerini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda IL-1RII yapımını artırarak IL-1 etkisini azaltır. Lipooksijenaz yolak ürün-

leri IL-1 üretimini azaltırken, buna karşın lökotrienler onu artırmaktadır. IL-1RA'nın IL-1 etkisini önemli ölçüde azaltması onun yüz kat fazla derişimde bulunmasına bağlıdır. İn-vivo kullanılan diğer bir işlevsel IL-1 antagonisti IL-1RII'nin rekombinant teknoloji ile üretilen ekstraselüler parçasıdır. IL-1 β'yı seçici olarak bağlayarak etki yapmasını önler.

TNF-α salınımı düşük düzeyde de olsa daima vardır. Düşük düzeyi, iştahı kontrol eder, günlük ritmi düzenler, fibroblastları uyararak hasar görmüş dokuların kendi kendini yenilemesini sağlar (yaşlanma ve yaralanmaya bağlı hasar). TNF-α inflamasyon sırasında çok yüksek düzeyde salınır. İlk yaptığı iş nötrofillerin yapımını çoğaltmaktır ama aynı zamanda TNF reseptörü (TNF-R55) taşıyan nötrofilleri de apoptoza uğratarak sayısını azaltır (nötrofil hemostasis). İnflamasyonla beraber makrofajlardan salınan TNF ile birlikte nötrofillerin ürettiği TRAF2 (TNF Receptor Associated Factor 2) ve RIP (Receptor Interacting Protein) yapımı artar. TNF nötrofillerin üzerindeki reseptörleri uyardığında, TRAF2 ve RIP, nötrofilleri inflamasyon ile ilgili genlerin üretimine yol açan bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB'yi (Nuclear Factor kB) aktif hale getirir. NF-kB, çekirdeğe gider ve inflamasyona eşlik eden yaklaşık 200 tane geni aktive eder. Uyarı bitince de TRAF2, RIP ile birlikte TNF reseptör üretimini azaltır ve nötrofil düşük düzeydeki TNF'lere cevap olarak apoptozu başlatarak kendini öldürür (Alkan & Hekim, 2017).

TNF Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

TNF reseptörü inhibisyonu yapan monoklonal antikor formları ve Ig molekülünün Fc kısmının füzyon proteini şeklinde oluşturulmuş anti-TNF ajanları bulunmaktadır. Ülkemizde de monoklonal antikorlardan İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Sertalizumab ve bir füzyon proteini olan Etanercept kullanılmaktadır. Bu moleküller benzer etkinliğe sahip olup hastalık seyrinde yanıt alınamadığında ya da yan etki görüldüğü durumlarda birbirlerine geçiş yapılabilmektedir. Etarnercept'in diğerlerinden farklı olarak İnflamatuar Bağırsak Hastalığı'nda etkinliği gösterilmemiştir. Uygulama şekilleri farklı olan bu ilaçlar aynı molekülü hedeflemiş olsa da biyolojik etkinlikleri farklı olabilmekte ve çok farklı klinik yanıt görülebilmektedir. Anti-TNF ajanlar, Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Psöriatik Artrit, Reaktif Artrit, Enteropatik Artrit, Psöriazis, Üveit, Vaskülit (Takayasu, Behçet vs) gibi hastalıklarda kullanılmıştır. Anti-TNF ajanlarla ilgili en önemli risk tüberküloz reaktivasyonudur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hasta latent tüberküloz açısından taranmalı ve gerekli durumda 9 ay süreyle INH profilaksisi verilmelidir. Malignitesi olan hastalarda da kontrendikedir (Alkan & Hekim, 2017).

İnfliksimab, TNF-α'nın insan/fare kaynaklı bir monoklonal antikorudur **(**mAb). Bu molekül, TNF α'nın hem solübl (sTNF-α) hem de

transmembran (tmTNF-α) formlarına yüksek bir afinite ile bağlanarak TNF-α'nın reseptörleriyle etkileşimini inhibe eder. Ayrıca, İnfliksimab, sTNF-α'nın hem trimerik hem de monomerik formuna bağlanır, dolayısıyla biyoaktif trimerler oluşumunu da bloke edebilir. İnfliksimab, TNF-α molekülleri ile yüksek moleküler ağırlıklı (14000 kDa'ya kadar) çok kararlı kompleksler oluşturur. Bunlar, Fcγ reseptörlerinin çapraz bağlanmasına izin verebilir ve kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) veya antikora bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC) gibi Fc aracılı etkileri kolaylaştırarak tmTNF eksprese eden hücrelerin lizizine neden olabilir. İnfliksimab hem Psöriazis'de hem de Psöriatik Artrit'te intravenöz olarak uygulanan tek anti-TNF-α'dır. Yetişkin Psöriazis ve Psöriatik Artrit'e ek olarak, yetişkin ve pediatrik (≥ 6 yaş) Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit, yetişkin Romatoid Artrit (metotreksat ile kombinasyon halinde) ve Ankilozan Spondilit için EMA (European Medicines Agency; Avrupa İlaç Ajansı) onaylıdır (Campanati et al., 2019).

Adalimumab, FDA tarafından onaylanan ilk tam insan mAb'sidir. Hem sTNF-α 'ya hem de tmTNF-α 'ya doza bağımlı bir şekilde bağlanabilir ve reseptörleri ile TNF-α etkileşimini inhibe edebilir. Adalimumab'ın sitokin ekspresyonunu azaltarak, polimorfonükleer hücrelerin fonksiyonlarını ve psoriatik plaklarda reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltarak TNF-α'nın etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Adalimumab, tmTNF-α aracılığıyla CDC, ADCC ve apoptozu indükleyebilir. Subkutan uygulaması Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA- ≥ 2 yıl), topikal tedavi ve fototerapiye yetersiz yanıt veren Pediatrik Kronik Plak Psöriazis (≥ 4 yıl), yetişkinlerde Psöriazis ve Psoriatik Artrit, Hidradenitis Süpürativa (≥12 yaş), Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit (≥ 6 yaş), Non-enfeksiyöz Üveit (≥ 2 yaş), Yetişkin Romatoid Artrit ve Aksiyal Spondiloartrit (Ankilozan Spondilit dahil) tedavisinde kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır (Campanati et al., 2019).

Golimumab, hem sTNF-α hem de tmTNF-α'ye bağlanan ve onlarla birlikte oldukça kararlı kompleksler oluşturan, tamamen insan mAb IgG1κ'dır. Diğer mAbs İnfliksimab ve Adalimumab gibi, TNF-α'nın kendi reseptörüne bağlanmasını önler ve tmTNF-α aracılığıyla CDC, ADCC ve apoptoza neden olur. Yetişkin Psöriatik Artrit, Aksiyal Spondiloartrit, Ülseratif Kolit, Romatoid Artrit ve Jüvenil İdiopatik Artrit (metotreksat ile birlikte) için EMA tarafından onaylanmıştır (Campanati et al., 2019).

Certolizumab pegol, 40 kDa polietilen glikol parçası (PEGile) ile konjuge edilmiş, insansılaştırılmış bir mAb'dir (IgG4). Pegilasyon ile molekülün yarı ömrü uzatılmıştır. Diğer anti-TNF-α mAb'lerin aksine, Certolizumab moleküler yapısında Fc bileşenini içermez, bu nedenle lökositlerin apoptozunu indüklemez, ADCC ve CDC aktivitesini azaltır. Fc bölgesinin olmaması, hamilelik sırasında Certolizumab'ın ihmal edilebilir

transplasental geçişinden de sorumludur. Hastalık kontrolü için gerekli görüldüğünde gebelik sırasında Certolizumab tedavisinin sürdürülebileceği bildirilmiştir. Certolizumab, Romatoid Artrit, Aksiyal Spondiloartrit, Psöriatik Artrit ve Kronik Plak Psöriazis için EMA onaylıdır (Campanati et al., 2019).

Etanercept, insan IgG1'in Fc fragmanını p75 TNF-α reseptörünün hücre dışı alanıyla birleştiren bir füzyon proteinidir. Etanercept, TNF-α için monomerik hücresel reseptörlerden daha yüksek bir afiniteye sahip olan ve bu nedenle TNF-α'nın hücre zarı reseptörleri ile rekabet ederek bunların proinflamatuar sitokin ile etkileşime girmelerini önleyen, dimerik bir çözünür TNFR2 formudur. İnsan immünoglobulininin Fc kısmı, molekülün yarı ömrünü uzatarak doğal olarak oluşan bir TNF reseptöründen daha uzun süreli biyolojik aktivite sağlar. İnfliksumab ve Adalimumab'dan farklı olarak, Etanercept tercihen sTNF-α'ye bağlanır ve monomerik forma karşı çok düşük bir afinite gösterir. Anti-TNF-α mAb'lerin tersine Etanercept, komplemanı aktive etmez ve tmTNF-α eksprese eden hücreleri lizise uğratmaz ancak ADCC'ye yol açar. İlacın kısa yarılanma ömrü (yaklaşık 4 gün) ile bağlantılı olarak, Etanercept'in TNF-α aktivitesinde daha zayıf ve daha geri dönüşümlü bir blokaj oluşturabileceğini düşündürmüştür. Yine de Etanercept, Lenfotoksin-α'yı (LTα; önceden TNF-β olarak adlandırılır) bağlayabilen tek TNF antagonistidir. LT'ler, TNF süper ailesinin sitokinleridir ve a ve p monomerlerinin kombinasyonlarından kaynaklanan trimerik moleküllerdir. LTα sinyalizasyonu, NF-κB yolağının aktivasyonu ile inflamasyon, apoptoz, karsinogenez ve ikincil lenfoid organların gelişiminin düzenlenmesinde rol oynar. LTα3, TNF-α'dan daha az güçlü bir proinflamatuar etkiye sahiptir ve aynı TNF-α reseptörleri üzerinde aktiftir. Etanercept hem LTα hem de sTNF-α 'yı benzer bir afinite ile bağladığından, bir dokudaki LTα konsantrasyonları rakibinin konsantrasyonlarını aşarsa veya buna yaklaşırsa bazı TNF-α molekülleri bağlanmadan kalabilir. LT'lerle etkileşimin farmakolojik anlamı çok açık olmasa da anti-TNF mAb'lere yanıt vermeyen ancak Etanercept'e yanıt veren Psöriatik Artrit'li bir hasta alt grubunun olması LT'lerin patogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Etanercept'in EMA tarafından onaylanmış endikasyonları Romatoid Artrit, Juvenil İdiyopatik Artrit (≥ 2 yıl), Metotreksata yanıt vermeyen Psöriatik Artrit (≥ 12 yıl), Kronik Plak Psöriazis (≥ 6 yıl) ve Aksiyal Spondiloartrit'dir (Campanati et al., 2019).

IL-1 (Interleukin-1; İnterlökin-1)

IL-1 ailesi 11 sitokinden oluşan hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkilere sahip bir grup sitokindir. İlk olarak 1974 yılında 2 sitokin "leukocytic pyrogens" olarak keşfedilmiş ve sonraki çalışmalarda ilk olarak IL-α ve IL-β olarak isimlendirilmiştir. IL-1 üzerine olan romatolojik

çalışmalar 1980 yılında başlamıştır. IL-1 reseptor antagonisti (IL-1Ra) ise 1990 yılında ailenin üçüncü üyesi olarak bulunmuş, yapılan çalışmalar sonrasında "Anakinra" geliştirilmiş ve biyolojik terapide romatolojik hastalıklarda geniş bir spektrumda kullanmaya başlanmıştır.

IL-1 ailesi bağlandıkları reseptörler dikkate alınarak 3 alt gruba ayrılmaktadır.

1. IL-1 alt ailesi (subfamily): IL-1α, IL-1β ve IL-33 (reseptörü IL-1R3)

2. IL-18 alt ailesi (subfamily): IL-18 ve IL-37 (reseptörü IL-1R5, diğer adı IL-18Rα)

3. IL-36 alt ailesi (subfamily): IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-36Ra ve IL-38 (reseptörü IL-1R6, diğer adı IL-36R).

IL-1 ailesinin temel fonksiyonu doğal bağışıklık reaksiyonları ve inflamasyondur. IL-1β, çeşitli romatizmal hastalıkların patogenezinde önemli bir sitokin olarak görev almaktadır ve bu hastalıkları ve bunlarla ilişkili yandaş hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır. IL-18 ve IL-1β, çeşitli romatizmal hastalıklarda ortaya çıkabilecek tehlikeli bir durum olan Makrofaj Aktivasyon Sendromu'nun tedavisinde ana hedeflerdir. IL-1 ailesinin altı yeni üyesinin (IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-36 reseptör antagonisti, IL-37 ve IL-38) romatizmal hastalıklardaki rolü halen araştırılmaktadır (Dinarello, 2019).

IL-1 reseptörleri, IL-1R3, IL-1α, IL-1β, IL-33, IL-36α, IL-36β ve IL-36γ için koreseptördür ve proinflamatuar fonksiyonlarla ilişkilidir (Dinarello, 2019). IL-1 yapımı hem doğrudan endotoksin, virüs ve parazit gibi antijenlerle, hem de antijenle karşılaştığı için uyarılan bağışıklık sistemine ait hücrelerin salgıladıkları TNF-α, IFN-α, IFN-β ve IFN-γ gibi sitokinlerle uyarılır.

IL-1 ailesinin genel etkileri inflamasyon yönündedir. Özellikle steril inflamasyonda önemli rol oynayan sitokinlerdir. IL-1 saldırganla karşılaşarak uyarılan alveolar makrofaj, peritona ait makrofajlar, nötrofiller ve Kupffer hücrelerinden salgılanır. Ayrıca T hücre, B hücre, NK hücre, damar endoteli, fibroblastlar, düz kas hücreleri, keratinositler, derinin Langerhans hücreleri, osteoklastlar, astrositler, timüs ve korneanın epitel hücreleri, hücre kültürü ile çoğaltılan melanoma hücreleri ve insan göbek bağının toplar damarlarına ait endotel hücrelerinden de salgılanır (Alkan & Hekim, 2017).

IL-1 inflamasyon odağına yönelik çalışırken aynı zamanda çevresindeki inflamasyona eşlik eden fibroblast, sinovyal hücreler, kondrosit, endotelyal hücreler, hepatosit ve osteoklastları etkiler. İnflamasyon sırasında

hasar görebilecek dokuların tamiri, yan ürünlerinin parçalanarak yok edilmesi, kalsiyum ihtiyacının sağlanması gibi çok kritik görevleri olan bu hücreleri daha fazla prostosiklin ve PGE2 gibi prostoglandinleri yapması için uyarır. Prostoglandinler de bir ikinci haberci olarak hareket ederek hücreyi bu görevleri yerine getirebilecek hale getirmek için genetik mekanizmayı harekete geçirir ve gerekli protein yapımını başlatır (Alkan & Hekim, 2017).

Basitçe özetlenirse; IL-1, makrofaj gibi antijenik saldırıya ilk müdahale eden savunmaya ait hücrelerden salgılanan bir sinyaldir. Görevi "saldırı var" mesajını vücudun her noktasına ulaştırarak, bağışık yanıtı başlatmak ve organizmayı saldırı ve saldırının yıkıcı etkilerine karşı hazırlamaktır.

IL-1α steril inflamasyonda önemli bir rol oynar ve proinflamatuar bir sitokindir. IL-1Ra ise IL-1'in reseptör antagonistidir. Güçlü bir antiinflamatuar sitokin olan IL-1Ra, periodontitis, vaginitis, non-Hodgkin lenfoma, gastrik kanser, osteoartrit, prekanseröz lezyonlar ve inflamatuar barsak hastalıkları gibi otoimmün ve inflamatuar hastalıklarla ilişkilidir (Yiş & Buğdaycı, 2019).

Genel olarak, IL-33'ün romatizmal hastalıklarda proinflamatuar bir rolü olduğu, ancak Th2 hücresi aracılı antiinflamatuar mekanizmaya da dahil olabileceği, IL-33 ile indüklenen mast hücresi aktivasyonunun potansiyel olarak Romatoid Artrit'e katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

IL-18'in ise birçok otoimmün hastalıkta; Amfizem'de, Metabolik Sendrom'da, Psöriyazis'de, İnflamatuar Barsak Hastalığı'nda, Hemofagositik Sendrom'da, Makrofaj Aktivasyon Sendromu'nda, sepsisde ve akut böbrek hasarında etkisi gösterilmiştir (Yiş & Buğdaycı, 2019).

IL-36 sitokinler de proinflamatuar sitokinlerdir. IL-36α, IL-36β, IL-36γ ve IL-36 reseptör antagonisti (Ra) olarak yeniden adlandırılmıştır. IL-36 sitokinler başlıca keratinositlerde, bronşiyal epitelyumda, beyin dokusunda, monosit ve makrofajlarda eksprese edilir. Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), nötrofilik hava yolu inflamasyonu, obezite, inflamatuar gen ekspresyonu, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Psöriyatik Artrit, beyin doku inflamasyonu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Glomerulonefrit, Diyabet, Kindler Sendromu, Püstüler Psöriyazis, Psöriyatik deri lezyonları gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Yiş & Buğdaycı, 2019).

IL-37 ve IL-38 ise antiinflamatuar etkili sitokinlerdir.

IL-1 Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

Doğal olarak patojenik bir saldırının olduğu bölgede doku hasarı ortaya çıkar, hasara bağlı olarak da çok ince kapillerler zedelenir ve pıhtılaşma faktörleri uyarılır. Bu saldırıya verilen ilk ve en erken cevaptır. Bağışıklık sistemi bu ilk uyarı sonrasında devreye girer. Osteoblast ve osteoklastların bir denge halinde olduğu kemik dokusu her zaman inflamasyona iştirak eder. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Düşük düzeyde de olsa, her zaman kanda olabilecek IL-1, kemik yapımını artırırken, inflamasyonla düzeyi artan IL-1 kana kalsiyum sağlamak üzere osteoklastları aktive eder ve kemik kaybını başlatır. Yüksek düzeyde salgılanan bu IL-1, aynı zamanda yeni kemik hücrelerini yapacak osteoblastların işlevlerini de baskılar. Hatta uzun süre IL-1 ve TNF artışına neden olan herhangi bir patoloji, kemiğin yer yer parçalanıp yok olmasına (litik kemik lezyonlarına) dahi neden olabilir (Alkan & Hekim, 2017).

IL-1 ailesi birçok romatizmal hastalık patogenezinden sorumlu olduğu için blokaj tedavilerinde önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir (Bkz Tablo 1).

Tablo 1: IL-1 Ailesindeki Sitokinlerin Romatizmal Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı (Dinarello, 2019)

İlaç ismi	**Hedef**	**Ajan tipi**	**Endikasyonlar**
Kabul edilmiş			
Anakinra	IL-1R1 (IL-1α ve IL-1β)	Rekombinant insan IL-1Ra	CAPS, RA, AoSD, sJIA, Gut
Rilonacept	IL-1β, IL-1α ve IL-1Ra	IL-1R1 füzyon proteini	CAPS, AoSD
Canakinumab	IL-1β	Anti-IL-1β mAb	AoSD, CAPS, FMF; Gut, sJIA
Klinik Çalışmalarda			
Gevokizumab	IL-1β	Anti-IL-1β mAb	Behçet Hastalığı
MABp1	IL-1α	Anti-IL-1α mAb	Hidradenitis Süpürativa
AMG 108	IL-1R1 (IL-1α ve IL-1β)	Anti-IL-1R1 mAb	OA, RA
Lutikizumab	IL-1α ve IL-1β	IL-1α ve IL-1β için dual afiniteli mAb	OA
Tadekinig alfa	IL-18	Rekombinant insan IL-18BP	AoSD

AoSD: Adult onset Still's Disease; CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; FMF: Familial Mediterranean Fever; IL-1R: IL-1 reseptör; IL-1Ra: IL-1 reseptör antagonisti; IL-18BP: IL-18 Binding Protein; mAb: Monoklonal Antikor, OA: OsteoArtrit; RA: Romatoid Artrit: sJIA: systemic onset Juvenil idiopathic arthritis. Dinarello, C. A. (2019). The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol, 15(10), 612-632

IL-1 ailesinin proinflamatuar özellikleri ve IL-1 blokajı birçok hastalıkta çalışılmıştır. Otoinflamatuar hastalıklarda IL-1β'nin bloke edilmesi, Hidradenitis Süpürativa'da IL-lα'nın bloke edilmesi ve AoSD (Still Hastalığı)'nda IL-18'in bloke edilmesi gibi spesifik inhibitörlerin kullanımı klinik çalışmalar ile doğrulanmıştır. IL-1β aracılı ve IL-18 aracılı hastalıkların oral NLRP3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat (NLR) and pyrin domain containing receptor 3) inhibitörleri ile tedavisi şu anda araştırılmaktadır ve Anakinra, Canakinumab ve IL-18BP gibi parenteral biyolojik ajanların kullanımını azaltabileceği düşünülmektedir. IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-37 ve IL-38 gibi diğer IL-1 ailesi üyelerinin romatizmal hastalıklardaki rolleri ve bunların terapiler veya terapötik hedefler olarak potansiyel faydaları, klinik öncesi çalışmalarla halen araştırılmaktadır (Dinarello, 2019).

Osteoartrit de IL-1 ilişkili bir hastalıktır. Osteoartrit dünya çapında özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen ve ağrılı eklemlerle başvuruya neden olan bir hastalıktır. Birkaç çalışma, IL-lα'nın yanı sıra IL-1β ve IL-1 ailesinin diğer üyelerinin, Osteoartrit'li hastaların sinovyal sıvısında ve sinovyal membranlarında bulunduğunu göstermiştir. IL-lα'nın IL-1R1'e bağlanması proteazların aktivasyonunu ve kıkırdağın bozulmasını başlatır ve süreç ilerler.

Gut ise IL-1β aracılı bir hastalıktır. Gut'un akut alevlenmesi, IL-1β üreten sinovyal makrofajlar tarafından monosodyum ürat (MSU) kristallerinin fagosite edilmesiyle başlar. Gut Anakinra ve Rilonacept'e yanıt verir. 2019 yılında yapılan çalışmada (Janssen et al., 2019) Anakinra alan ve standart antiinflamatuar tedavi (prednizon, naproksen veya kolşisin) alan hastalar için ağrı skorlarında benzer azalmalar bulunmuştur. Bununla birlikte, Gut için standart tedavinin, tip 2 diyabetes mellitus (kortikosteroidler kan şekerini arttırdığı için) veya böbrek fonksiyon bozukluğu (NSAID'ler böbrek fonksiyonunu kötüleştirdiği için) olan Gut hastaları için dezavantajları bilirken, Anakinra bu komorbiditeleri olan hastalar için güvenli bulunmuştur. Canakinumab alan hastalarda da plasebo alanlara göre daha az gut atağı olduğunu belirtmiştir (Ridker et al., 2017).

IL-lβ'yi hedefleyen alternatif bir yaklaşım, NLRP3 inflamazomunun doğrudan inhibisyonudur. Bu yaklaşım, oral olarak aktif bir NLRP3 inhibitörü olan Dapansutril'in erken faz klinik çalışmalarında akut alevlenmeleri olan Gut hastalarında doğrulanmıştır. Dapansutril alan hastalarda 3 günlük tedaviden sonra doza bağlı olarak azalmış ağrı ve dolaşımdaki IL-1β, IL-6 ve CRP konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir (Jansen et al., 2019; Klück et al., 2019). IL-1β'yi hedefleyen oral NLRP3 inflamazom inhibitörlerinin gelişimi gelecek için önemli bir noktayı işaret etmektedir.

IL-1β Still's Hastalığı (AoSD) patogenezinde de rol oynamaktadır. AoSD (adult-onset Still's disease) ve sJIA (Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis) genellikle aynı hastalık olarak kabul edilir ve sJIA sıklıkla Çocukluk Still's Hastalığı (Juvenil Still's Disseas) olarak da isimlendirilir. Hem AoSD hem de sJIA'da IL-1β dolaşımda yükselmiştir. sJIA, IL-1R1'i Anakinra ile bloke ederek veya IL-1β'yi Canakinumab ile nötralize ederek etkili bir şekilde tedavi edilebilir (Pascual , Allantaz , Arce , Punaro , & Banchereau 2005; Wulffraat & Woo, 2013). Canakinumab şu anda ABD ve Avrupa'da sJIA tedavisi için onaylanmıştır. Oral bir histon deasetilaz inhibitörü olan Givinostat da klinik öncesi ve erken evre klinik çalışmalarda sJIA için denenmiştir. Refrakter AoSD'yi tedavi etmek için Anakinra kullanımı 16 yıl önce başlamıştır. Ayrıca Canakinumab ve Rilonacept de AoSD tedavisinde etkili bulunmuştur. Canakinumab İngiltere ve Macaristan'da AoSD için kullanılmaktadır ve bugün IL-1 inhibitörleri bu hastalık için standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Anakinra ve diğer iki IL-1 inhibitörü, Canakinumab ve Rilonacept, inflamazom yoluyla etkisini gösterir. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), TNF Receptor-1 Associated Periodic Syndrome (TRAPS) ve Familial Mediterranean Fever (FMF) gibi otoinflamatuar birçok hastalığın tedavisinde etkilidirler (Bkz Tablo 2).

Tablo 2 IL-la ve / veya IL-1β Aktivitesini Azaltan Onaylı Biyolojik Ajanlar (Dinarello, 2019)

Endikasyon	*Biyolojik Ajanlar*	*Onaylanmış olan ülkeler*
Romatoid Artrit	Anakinra	ABD, Avrupa Birliği, Kanada, Avustralya
CAPS	Anakinra	Avrupa Birliği, ABD, İngiltere, Kanada
	Canakinumab	ABD, Avrupa Birliği
	Rilanocept	ABD
AoSD	Anakinra	Avrupa Birliği
	Canakinumab	İngiltere
sJIA	Anakinra	Avrupa Birliği
	Canakinumab	ABD, Avrupa Birliği, Kanada
Peroxisomal Hastalıklar[+]	Canakinumab	Avrupa Birliği, ABD
Gut	Canakinumab	İngiltere, Macaristan

[+]Peroxisomal Hastalıklar: Familial Mediterranean fever (FMF), TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), Hyper IgD Syndrome (HIDS).

AoSD, Adult-Onset Still's Disease; CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; sJIA, Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. Dinarello, C. A. (2019). The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol, 15(10), 612-632

Anakinra, bir rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti (rHuIL-1Ra)'dir. Anakinra, Romatoid Artrit tedavisi için kullanılmaya başlanmış olsa da Romatoid Artrit'li hastaların çoğunda TNF inhibitörlerine göre anlamlı derecede daha az etkilidir (Donahue et al., 2008). Geleneksel anti-romatizmal ilaçların [DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs); örn. Metotreksat)] aksine, Anakinra ciddi enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi yan etki sıklığının artması nedeniyle TNF inhibitörü veya diğer biyolojik ajanlarla bir kombinasyon tedavisinde önerilmez. Anakinra'nın, TRAPS dahil otoinflamatuar durumların tedavisinde de etkili olabileceği bildirilmiştir (TNF Receptor-1 Associated Periodic Syndrome: TRAPS) (Genovese et al., 2004). Anakinra, Avrupa Birliği'nde Romatoid Artrit tedavisi amacıyla tek başına veya metotreksat ile birlikte tedavide kullanılması için EMA tarafından onaylanmıştır (Anakinra Product Information, EMA).

Canakinumab, Anakinra'dan daha uzun bir yarı ömre sahip başka bir anti-IL-1β (anti-IL-1β) mAb'dir. IL-1 inhibisyonunun faydalı olduğu otoinflamatuar durumlarda (konvansiyonel tedavilere kontrendikasyonların olduğu akut gut gibi) kullanılmaya başlanmıştır. Avrupa Birliği'nde Canakinumab, yetişkinlerde ve iki yaş ve üzeri çocuklarda birçok Periyodik Ateş Sendromu için onaylanmıştır: CAPS, TRAPS, Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS) / Mevalonat Kinaz Eksikliği (MKD), FMF, AoS, sJID ve Gut Artriti. (Anakinra Product Information, EMA; Schlesinger et al., 2012).

Rilonacept, bispesifik kolları olan bir insan IgG1 Fc mAb'dir; IL-1β 'yi bağlar. Diğer IL-1 inhibitörleri gibi CAPS'li hastalarda ve başka bir nadir otoinflamatuar hastalık olan Muckle-Wells Sendromu gibi ilgili durumlarda kullanılabilir. Rilonacept üreticisi Gut için FDA onayına başvurmuş olsa da onay verilmemiştir.

IL-6 (Interleukin-6; İnterlökin-6)

Il-6 40'dan fazla ismi olan bir sitokindir (Tablo 3). Her ismi ayrı bir işlevi yansıtır. Hem etkileri hem de salgılandığı hücreler çok farklılık gösterir. Sekresyonu patojen saldırısı ile başlar. Gerekli hücrelere gerekli mesajları iletir ve durumun sonlanması ile sekresyonu durur. IL-6'nın esas olarak salgılandığı hücreler, bir patojenin saldırısı ile uyarılmış monosit, makrofaj, fibroblast ve endotel hücreleridir. Ayrıca T hücreleri, B hücreleri, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glial hücreler ve keratinositler de uyarıldıkları zaman IL-6 sekrete eder. Ayrıca IL-6 Romatoid Artrit'li hastalarının sinovyal sıvılarında çok yüksek düzeyde tespit edilmekteyken Osteoartrit'te aynı cevap görülmez. Bakteri endotoksinleri, TNF, PDGF ve Onkostatin-M IL-6 yapımının genel fizyolojik uyaranlarıdır. Özel olarak viral enfeksiyonlar,

IFN-β, TNF-α, PDGF'de fibroblastların, NGF ise timusun destek dokularının (stromal cell) IL-6 sekresyonunu uyarır. Ayrıca IL-17 de epitel, endotel ve fibroblastların IL-6 sekresyonunu uyarır. Tam tersine glukokortikoidler, TGF-β ve alveolar makrofajların salgıladığı IL-4 ise, IL-6 sekresyonunu baskılayarak azaltır (Alkan & Hekim, 2017).

Tablo 3 IL-6'nın 40'dan fazla ismi vardır. Bazıları (Alkan & Hekim, 2017):

26 kiloDalton Protein; 26 kDa Protein
B Hücre Farklılaştırıcı Faktör; BCDF (B Cell Differantiation Factor)
B hücre Uyarıcı Faktör; BCSF (B Cell Stimülating Factor)
Kolin Asetiltransferaz Gelişim Faktörü; CDF (CAT Development Factor)
Sitotoksik T Hücresine Farklılaştırıcı Faktör; CDF (Cytotoxic T cell Differantiation Factor)
Hematopoetik Koloni Stimülan Faktör-309; CSF-309 (Hematopoetic Colony Stimülating Factor-309
Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü; FDGI (Fibroblast Derived Growth Inhibitor)
Fibronektin Uyarıcı Faktör; FSF (Fibronectin Stimulating Factor)
Hibridoma Büyüme Faktörü; HGF (Hibridoma Growth Factor)
Hepatosit Uyarıcı Faktör; HSF (Hepatocyte Stimulating Factor)
NK Aktive Edici Faktör; NKAF (Natural Killer Cell Activating Factor)
Plazmositoma Büyüme Faktörü; PCT-GF (Plasmocytoma Growth Factor)
T Hücre Aktive Edici Faktör; TAF (T Cell Activating Factor)
Timosit Büyüme Faktörü; (Tymocyte Growth Factor)

IL-6'nın inflamasyonun ortaya çıkmasında vazgeçilmez bir rolü vardır. Dokulardan kana karıştığı zaman karaciğerde alfa-2 mikroglobulin yapımını uyarır ve yapımını uyardığı bu moleküle bağlanarak inaktive olur. Bu IL-6'nın bir tür kontrolüdür. IL-6 molekülü 185 aminoasite sahip bir glikoproteindir. Önce 212 aminoasitlik bir öncü protein olarak üretilir. Şeker ve fosfat grupları eklenerek aktif molekül haline gelir. Monositler 5 farklı IL-6 sekrete eder. Bu moleküller IL-6 sitokin ailesi de denilen LIF, CNTF, Onkostatin M, IL-11 ve CT-1 sitokinleri ile aynı protein ailesine mensuptur (Alkan & Hekim, 2017). IL-6 çeşitli hücreler üzerine birçok biyolojik etkisi bulunan bir sitokindir. Temel etkileri IL-1 ve TNF ile sinerjik etkide bulunarak immün sistemi uyarmalarıdır. Bunlar, karaciğer hücrelerinde akut faz yanıtını uyarmak, B hücre çoğalması ve farklılaşmasını ve immünglobulin üretimini artırmak, hematopoezi ve trombopoezi uyarmak ve doku kültürlerinde myeloma hücre serilerini ve yapı değişikliğine uğratılmış (transforme) karaciğer hücrelerinin büyüme ve gelişmesini hızlandırmak gibi etkilerdir.

IL-6'nın hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkileri vardır. Romatoid Artrit ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisinde mükemmel hedefler olarak değerlendirilmiştir (Akira, Taga, & Kishimoto, 1993). IL-

6, T hücrelerini, B hücrelerini, makrofajları ve osteoklastları aktive eder ve hepatik akut faz yanıtının önemli bir aracısıdır. Hem solübl hem de transmembran reseptörlere bağlanır. Bu kompleksin gp130 ile etkileşimi, gen aktivasyonuna aracılık eder ve çok çeşitli biyolojik aktiviteler yoluyla hücre içi sinyallerin transdüksiyonuna yol açar (Okuda, 2008). IL-6 reseptörü iki ayrı zincirden oluşur; IL-6R-α ve IL-6R-β zincirleri. IL-6R-β zincirinin IL-11, Lökosit inhibitör faktör (LIF), Onkostatin M (OSM) ve Siliar Nörotrofik Faktör (CNTF) gibi sitokinlerin reseptörlerinin yapısını da katılır. Bu nedenle, yapısal olarak tümü birbirinden farklı olan bu sitokinlerin ortak etkileri, bu zincirin sitozolik kuyruğunun ortak uyarı iletmesi ile açıklanabilir.

IL-6, Romatoid Artrit'te sinovyal dokularda eksprese edilir ve endotelyal adhezyon molekülü ekspresyonunun upregülasyonunda, osteoklast olgunlaşmasında ve kemik erozyonunda rol oynar. IL-6 ayrıca yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu ve metabolik bozukluk dahil olmak üzere hastalığın sistemik özelliklerine de aracılık eder (Kang, Tanaka, Narazaki, & Kishimoto, 2019).

IL-6 Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

Tocilizumab, Ig-G1 alt sınıfının insanlaştırılmış bir anti-insan IL-6R mAb'dir. Tocilizumab, insan IL-6 reseptörünün (IL-6R) hem solübl hem de transmembran formlarına bağlanır, böylece sitokin / reseptör kompleksinin etkisini inhibe eder ve sitokin etkilerine müdahale eder. Tocilizumab birçok ülkede Romatoid Artrit'li hastalarda kullanılabilir durumdadır; bazı ülkelerde sJIA ve Castleman Hastalığı için de kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır (Tocilizumab Product Information, EMA).

Sarilumab, IL-6R insan rekombinant mAb'dir. IL-6R'ye bağlanan ve bir IL-6R antagonisti olarak görev yapan IgG1 alt sınıfındandır. Hem transmembran hem de solübl IL-6R'ye karşı yöneliktir ve ABD'de ve Avrupa'da Romatoid Artrit tedavisi için kullanılmaktadır. Her iki haftada bir subkutan enjeksiyon ile uygulanır (Fleischmann et al., 2017).

Sirukumab, Clazakizumab, Olokizumab ve **Vobarilizumab**'ın klinik deneyleri Romatoid Artrit'in hastalık aktivitesini baskılamada önemli bir etkinlik ortaya koymuştur. Bununla birlikte, FDA güvenlik profili nedeniyle Sirukumab'ı onaylamayı reddetmiştir; Sirukumab alan hastalarda plasebo alanlara göre daha fazla ölüm meydana gelmiştir (Kang et al., 2019).

IL12/23 (Interleukin-12/23; İnterlökin 12/23)

IL-12 molekülü, p35 ve p40, diğer adlarıyla IL-12A ve IL-12B adı verilen iki farklı peptidin birleşmesi ile oluşmuş heterodimerik bir gli-

koproteindir. Bu sitokin başlangıçta farklı bir IFN-γ yapımını uyaran faktör olarak tanımlanmış, daha sonra hem doğal hem spesifik bağışık yanıtların ortaya çıkmasında önemli olduğu anlaşılmıştır. IL-12, dendritik hücre, monosit/makrofaj ve B hücreleri gibi profesyonel APC'ler (antijen sunucu hücreler) tarafından salgılanır. APC'lerin IL-12 salgılamaya başlamaları için sundukları antijenlerin özellikle, CD4+ Thp hücreleri tarafından tanınmaları gerekmektedir. Thp hücreleri, yardımcı T lenfositlerin öncü hücreleridir ve APC'lerin taşıdığı antijenlere TCR'leri ile yapışır. Gittikçe artan miktarlarda salgılanan IL-12 hem öncü T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasına, hem bu hücrelerin birer efektör Th1 hücreleri haline gelmesine, hem de bu Th1 hücrelerinin IFN-γ salgılayarak makrofajların litik etkilerini aktive etmesine yol açar.

Diğer sitokin reseptörlerinde olduğu gibi IL-12 reseptörleri de iki ayrı parçadan oluşmuştur. Reseptör β-1 ve β-2 adı verilen bu iki parçanın bir araya gelmesi ile aktive olur ve çalışmaya başlar. Reseptörün β-1 parçası IL-12'yi bağlayan kısmıdır, β-2 parçası da sinyalin iletilmesini sağlar. Th1 hücrelerinin üzerinde ise her iki reseptör parçası da (IL-12R β-1 ve β-2) birlikte bulunur ve bu hücreler IL-12'yi algılayarak cevap verir. Th1 hücreleri IL-12'yi algılayınca bu hücrelerin sitoplazmasında bulunan Janus Kinaz 2 adlı enzim fosforile edilir ve ardından diğer tirozin kinazların (tyk2) uyarılması ile STAT-4 aktive olur ve sinyal DNA'ya aktarılmaya başlar. B lenfositlerinde ise IL-12'den alınan sinyal, NF-kB'nin aktivasyonu ile sonuçlanır (Alkan & Hekim, 2017).

IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-23 yapısal olarak p40, p35 ve p19 alt birimlerinden oluşur. p40 ve p35 proteinleri aynı zamanda IL-12'nin de alt birimidir. p19 ise yapısal olarak IL-6 ve G-CSF sitokinleriyle ilişkilidir. p19 tek başına etkisizken p40'la bir araya geldiğinde etkin hale gelir. IL-12, IFN-γ üretimini indüklediği için Th1 hücresi aracılı yanıtlarda önemlidir. Aksine, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-23 üretimini indüklediği için Th17 hücre aracılı yanıtlarda önemlidir. Hem IL-12 hem de IL-23, büyük miktarda dendritik hücrelerden, monositlerden ve makrofajlardan olmak üzere antijen sunan tüm hücreler tarafından üretilir.

Son yıllarda Spontiloartrit'in patogenezine ilişkin birçok inceleme, klinik öncesi verilere dayalı olarak IL-23/IL-17 yolağının önemine değinmektedir. Örneğin, Ankilozan Spondilit'li hastaların omurgasından subkondral kemik iliğinde IL-17-pozitif hücrelerin sayısı Osteoartrit'li hastaların omurgalarından alınan doku örnekleriyle karşılaştırıldığında artmıştır. Ankilozan Spondilit'li hastalarda spinal subkondral kemik iliğindeki IL-23 pozitif hücreler için de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar IL23R polimorfizminin Ankilozan Spondilit ile ilişkili olduğunu da göstermiştir. Kısaca, bu iki sitokinin osteoklastlar ve kemik erimesi üzerindeki doğrudan etkileri, kemik üzerinde katabolik bir etkiye sahip

olabileceklerini düşündürmektedir. IL-17A'nın osteoblast farklılaşması üzerindeki potansiyel etkilerinin muhtemelen maruz kalan hücre tipine, bu hücrenin farklılaşma aşamasına ve belki de sitokin maruziyetinin zamanlaması ve süresine bağlı olduğu, fakat IL-23'ün osteoblast aktivasyonu üzerinde bir etkiye sahip görünmediği bildirilmektedir (Sieper, Poddubnyy, & Miossec, 2019).

IL-12 ve IL-23 Aksı Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 alt birimine bağlanan bir insan IgG1k mAb'dir. Ustekinumab proinflamatuar sitokinler IL-12 ve IL-23'ün hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması yoluyla etki eder. IL-12 ve IL-23'ün biyolojik etkileri arasında NK hücre aktivasyonu, CD4 + T hücresi farklılaşması ve aktivasyonu bulunur. Ustekinumab ayrıca monosit kemotaktik protein (MCP)-1, TNF-α, IP-10 (interferon ile indüklenebilir protein-10) ve IL-8'in ekspresyonuna aracılık eder. Th1 ve Th17 hücrelerinin maturasyonunu ve migrasyonunu önler. Psöriazis ve Psöriatik Artrit tedavisinde onay almıştır (Koyun, Özalp, Acet, & Erbas, 2018; Sakkas, Zafiriou, & Bogdanos, 2019; Sieper et al., 2019).

Guselkumab, IL-23 p19 alt birimine yönelik bir mAb'dir ve bu nedenle IL-12'ye bağlanmaz, IL-23 için spesifiktir. Psöriazis'de oldukça etkilidir ve ayrıca Psoriatik Artrit'te de etkilidir. Sistemik tedaviye aday olan yetişkinlerde orta-şiddetli Psöriazis tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda Psöriatik Artrit hastalarında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Sakkas et al., 2019).

Risankizumab, IL-23 p19 alt birimini hedefleyen ve IL-23'ü seçici olarak inhibe eden başka bir IgG1p mAb'dir. Psöriazis'de denenmiştir, Psöriatik Artrit'te çalışmaları devam etmektedir (Sakkas et al., 2019).

IL- 17 (Interleukin-17; İnterlökin 17)

İnterlökin 17A (IL-17A, genellikle IL-17 olarak bilinir) ilk kez 1993'te, ilk IL-17 bağlama reseptörü (IL-17RA) ise 1995'te Immunex'teki araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. IL-17 sitokin ailesi, yapısal olarak ilişkili 6 sitokin (IL-17A- IL-17F) içerir. 6. kromozomda kodlanmaktadır. IL-17 B-F hakkında daha az şey bilinmesine rağmen, IL-17A (genellikle IL-17 olarak bilinir), ilk tanımlanmasından bu yana otoimmün hastalıkta proinflamatuar rolü nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bununla birlikte, geçtiğimiz on yıl içinde, IL-17'nin işlevlerinin basitçe inflamasyona neden olmaktan çok daha fazla olduğu, IL-17'nin yaralanmaya, fizyolojik strese ve enfeksiyona yanıt sırasında sağlığın korunmasında önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir (McGeachy, Cua, & Gaffen, 2019).

IL-17; IL-6, TGF ve özellikle IL-23 gibi diğer birkaç sitokinin etkisi altında Th17 olarak adlandırılan bir CD4+ T hücre alt kümesi tarafından üretilir. IL-23, naif T hücresinin Th17 hücrelerine polarizasyonunun ana faktörüdür. IL-17 üretimi, IL-23 reseptörlerini eksprese eden Th17 hücrelerinde STAT3 ve ROR-t sinyal yollarını kullanır (Wendling, Verhoeven, & Prati, 2019).

IL-17 salgılayan hücreler ilk olarak Romatoid Artrit'li hastalardan alınan sinovyal dokuda tanımlanmıştır. IL 17 düzeyleri, Romatoid Artrit sinovyumundan elde edilen süpernatanlarda Osteoartrit'li hastalardan veya sağlıklı bireylerden alınan sinovyum süpernatanlarından daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. IL-17, CC-kemokin ligand 20 (CCL20), CCL2 (MCP1 olarak da bilinir) ve CCL7 ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin ve diğer bağışıklık hücrelerinin sinovyumda toplanmasına neden olur. Bu bağışıklık hücrelerinin sinovyuma alınması, inflamasyonu şiddetlendirir. Bu proinflamatuar ortamda, IL-17'nin TNF, GM-CSF veya IL-1 gibi diğer sitokinlerle inflamatuar sinerjistik iş birliği bulunmaktadır. Ayrıca IL-17, sinovyolin ve amigo 2 gibi anti-apoptotik moleküllerin ekspresyonunu indükleyerek sinovyosit proliferasyonunu artırır, böylece sinovyal hiperplaziye katkıda bulunur. Bu nedenle IL-17, artritin kronikleşmesine birçok yolla katkıda bulunur. IL-17, sinovyitte ek olarak eklem hasarına da aracılık eder. IL-17, sinovyositler ve kondrositler tarafından matris metaloproteinazların (MMP'ler) aktivitesini ve salımını artırır, bu da eklem hasarına ve kusurlu onarım süreçlerine yol açar. Ek olarak IL-17 Romatoid Artrit, Psöriatik Artrit ve Ankilozan Spondilit gibi yıkıcı artritlerde meydana gelen osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengesizliğe katkıda bulunur. IL-17, NF-κB ligand (RANKL) ile indüklenen osteoklastogenezin reseptör aktivatörünü artırarak kemik yıkımına aracılık eder ve kolajen kaynaklı artritli farelerde IL-17'nin nötralizasyonu kıkırdak ve kemik yıkımını azaltır (Beringer & Miossec, 2019).

IL-17 Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17, birçok sitokinin üretimini artırarak keratinositleri, sinovyositleri, makrofajları, fibroblastları ve nötrofilleri uyarır (Waite & Skokos, 2012). IL-17'yi hedefleyen antikorlar Psöriazis ve Psoriatik Artrit, Spondiloartrit ve diğer immün aracılı hastalıklar dahil olmak üzere IL-17 yolağının rol oynadığı çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (Beringer & Miossec, 2019).

Secukinumab, IL-17A'ye karşı insan IgG1k mAb'dir. IL-17A'yı selektif olarak inhibe eder. Psöriazis, Psoriatik Artrit ve Ankilozan Spondilit'te kullanım için ticari olarak mevcuttur ve Üveit'te araştırılmaktadır. Romatoid Artrit'te etkinliğinin orta düzeyde olduğu bildirilmiştir. Secukinumab ile tedavi edilen Romatoid Artrit, Psöriatik Artrit ve Ankilozan

Spontilit'de hızlı ve sürekli semptom azalması gözlemlenmiştir. FDA tarafından 2015 de Psöriazis ve 2016'da Psöriatik Artrit ve Ankilozan Spondilit için onaylanmıştır (Beringer & Miossec, 2019; Koyun et al., 2018).

Ixekizumab, IL-17A'ya karşı insanlaştırılmış bir mAb'dir. Psöriazis tedavisi için FDA onayı almış ve Psoriatik Artrit için de etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Psoriatik Artrit için EMA onayı almıştır. Ankilozan Spondilit'te kullanılmamaktadır (Beringer & Miossec, 2019).

IL-17RA inhibitörü olan **Brodalumab** IL-17A, IL-17F ve IL-17E'yi (IL-25) inhibe eden insan mAb'dir. Psörizasiz'de FDA onaylı olarak kullanılmakta iken Psöriatik Artrit'te semptomlarda azalma gözlendiği bildirilmiştir, etkinlik konusunda çalışmalar devam etmektedir (Beringer & Miossec, 2019; Sakkas et al., 2019).

IL-23 p19 inhibitorü olan **Tildrakizumab** ve **Guselkumab** IL-23/Th17 yolunu inhibe ederek etki eder. Psöriazis'de kullanılmakta iken Psöriatik Artrit'te etkinliğini göstermek için çalışmaları devam etmektedir (Beringer & Miossec, 2019; Deodhar et al., 2018).

Bimekizumab, hem IL-17A hem de IL-17F'ye seçici ve güçlü bir şekilde bağlanan ve inhibe eden bir insanlaştırılmış mAb'dir. Hem IL-17A hem de IL-17F'nin Bimekizumab'la inhibisyonunun, proinflamatuar sitokin üretimini ve nötrofil kemotaksisini in-vitro olarak tek başına IL-17A veya IL-17F'nin blokajından daha etkili bir şekilde bastırdığı bildirilmiştir. Psöriazis ve Psöriatik Artrit'te çalışmaları devam etmektedir (Sakkas et al., 2019).

IFN-α (Interferon-alfa; İnterferon-α)

İnterferonlar, enfeksiyon, kanser, inflamasyon ve otoimmünitede önemli rollere sahip sitokinlerdir. İnterferonların antiviral özellikleri 50 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmıştır ve interferonların hücrenin hayatta kalması, proliferasyonu, farklılaşması ve aktivasyonundaki rolleri o zamandan beri vurgulanmış ve incelenmiştir. Üç ana interferon türü vardır: Tip I, Tip II ve Tip III. Her tip, belirli bir hücre yüzeyi reseptör kompleksi aracılığıyla etki gösterir. İnsanlardaki Tip I interferonlar, 12 interferon-α (IFN-α) alt tipini, IFNß, IFNω, IFNκ ve IFNε'yi içerir. Her bir alt tip, belirli uyaranlara yanıt olarak belirli hücreler tarafından üretilir. IFN- proinflamatuar etkili iken IFN-ß antiinflamatuar etki göstermektedir. Birçok hücre Tip I interferonları üretebilir. Plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler) IFN-α'nın baskın üreticileridir, IFN-α monosit, makrofaj, lenofoblastoit hücreler, fibroblast ve virüslerle enfekte olmuş hücrelerden de salgılanır, oysa birçok hücre tipi (örneğin, fibroblastlar, epitel hücreleri, dendritik hücreler, fagositler ve sinovyositler) IFN-ß salgılar. Tip I interferonların üretimi, hücre tipine ve çevresel bağlama bağlıdır. Örneğin, pDC'ler yapısal olarak yüksek seviyelerde inter-

feron düzenleyici faktör 7'yi (IRF7) eksprese eder, bu da kısmen nispeten yüksek miktarlarda IFN-α üretmelerini sağlar. Tip I interferonlar, paylaşılan bir hücre yüzeyi reseptörüne, Tip I interferon reseptörüne (IFNAR) bağlanır. IFN-α ve IFN-β, reseptörün sitozolik kısmında farklı konformasyonel değişikliklere neden olur ve bu aynı reseptör aracılığıyla iki sitokin tarafından farklı sinyal üretimini mümkün kılar. Etkileşim üzerine IFNAR, STAT proteinlerinin fosforilasyonunu, dimerizasyonunu ve nükleer translokasyonunu harekete geçirerek kinazları (JAK1 ve TYK2) aktive eder. STAT1 homodimerleri proinflamatuar gen ekspresyonunu indükler. IFN-α sinyal oluşumu antijen sunucu hücreleri aktive eder ve etkisini gösterir (Muskardin & Niewold, 2018).

Sistemik Lupus Eritematozus'daki (SLE) belki de en çarpıcı sitokin anormalliği, serumda IFN-α varlığıdır. Çoğu hasta önemli seviyelere sahipken, normal bireylerde dolaşımda çok az IFN-α vardır veya hiç yoktur. Çalışmalarla Tip I interferonların SLE gelişimi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Viral hepatit ve hematolojik malignite için rekombinant insan IFN-α ile tedavi edilen bazı hastalarda de novo SLE gelişmesi ve IFN-α tedavisi durdurulduğunda, romatizmal semptomların iyileştiğinin gözlenmesi SLE'nin başlamasında Tip I interferonların nedensel bir rolü olabileceğini desteklemiştir. Dolaşımdaki Tip I interferon aktivitesi, SLE'li hastaların etkilenmemiş akrabalarında sıklıkla yüksek saptanmış ve Tip I interferon aktivitesindeki ailesel korelasyonlar, dolaşımdaki yüksek Tip I interferon seviyelerinin SLE için kalıtsal bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Yüksek seviyelerde Tip I interferon aktivitesinin bu kalıtsallığı poligenik kalıtım modelini izlemektedir. SLE teşhisi konmadan önce hastalardan alınan serum örneklerinin incelenmesinde Tip I interferon aktivitesi hastalığın başlangıcından önceki yıl hızlı bir şekilde arttığı ve ayrıca SLE'de hastalık başlangıcında Tip I interferonun önemli olduğu bildirilmiştir (Muskardin & Niewold, 2018).

Serumda yüksek IFN-α seviyeleri özellikle SLE'deki deri hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen diğer laboratuvar parametreleri, hipokomplementemi, lenfopeni ve anti-DNA antikorları dahil olmak üzere yüksek IFN-α titreleri ile ilişkilidir. IFN-α'nın aynı zamanda 36 kD proteinden oluşan bazı lökositlerde bulunan lupus inklüzyonlarından (tubuloreticular yapılar) da sorumlu olduğu düşünülmektedir (Rich, 1995). Dolaşımdaki yüksek IFN-α seviyelerine tam olarak neyin yol açtığı belirsizdir.

Dermatomiyozit veya Polimiyozit'i olan hastalarda da dolaşımda Tip I interferon seviyelerinin arttığı ve kas dokusunda Tip I interferon tespit edilebildiği bildirilmiştir. Jüvenil Dermatomiyozit'li hastalardan alınan kas dokusunda, sağlıklı kontrollerden alınan doku ile karşılaştırıldığında, pDC'lerin sayısı ve interferon stimüle eden gen ekspresyonu artırmıştır. Çok sayıda çalışma, dolaşımdaki Tip I interferon ile miyozitte hastalık

aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Greenberg et al., 2012; Muskardin & Niewold, 2018).

Romatoid Artrit'li hastaların periferik kanında da hatta preklinik aşamada Tip I interferon tespit edilebildiği bildirilmiştir. Romatoid Artrit'te dolaşımdaki Tip 1 interferon stimüle eden gen (ISG) ekspresyon seviyesi, SLE ve diğer otoimmün bağ doku hastalıklarında gözlenenden daha düşük saptanmıştır (Muskardin & Niewold, 2018).

IFN-α Üzerinden Etkileyen Biyolojik Ajanlar ve Tedavideki Yeri

Anti-IFN-α tedavileri Anti-IFN-α monoklonal antikorlarının (*Sifalimumab* ve *Rontalizumab* gibi), SLE'li hastalarda Tip I interferon ekspresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, SLE, Psöriazis, Dermatomiyozit ve Polimiyozit'li hastalarda bu antikorlara verilen klinik yanıtları inceleyen çalışmalar devam etmektedir. *IFN-α Kinoid* (inaktif bir insan IFN-α formunun bir konjugatı ve bir taşıyıcı protein) ile immünizasyonu araştıran faz I ve II çalışmalarından elde edilen sonuçlar da umut vericidir (Bkz Tablo 4).

Anti-IFNAR tedaviler: *Anifrolumab*, IFNAR'a bağlanan ve hem IFN-α hem de IFN-β'den gelen sinyalleri bloke eden bir antikordur. Orta-şiddetli SLE'si olan hastaların bir faz II çalışmasında, Anifrolumab tedavisi değişen oranlarda iyileşme ile sonuçlanmıştır. Anifrolumab'ın Nöropsikiyatrik Lupus tedavisinde de yardımcı olabileceği ve gelecekteki klinik deneyler için düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (Muskardin & Niewold, 2018).

Şimdiye kadar bu Anti-IFN-α ve Anti-IFNAR terapileriyle ciddi viral enfeksiyon veya malignite riski bildirilmemiş, ancak bazı hastalarda Herpes Zoster reaktivasyonu meydana geldiği bildirilmiştir.

Tablo 4 Tip I İnterferon Yolunu Hedefleyen Romatizmal Hastalıklar İçin Geliştirilmekte Olan Biyolojik Tedaviler (Muskardin & Niewold, 2018)

Tedavi İsmi	*Tipi*	*Hedef Romatizmal Hastalık*	*Çalışma Faz*
Anti-IFN-α			
Rontalizumab	İnsansı anti-IFN-α IgG1 mAb	Sistemik Lupus Eritematozus	II
Sifalimumab	İnsansı anti-IFN-α IgG1 mAb	Sistemik Lupus Eritematozus	II
		Psoriazis	II
		Dermatomiyozit, Polimiyozit	I
AGS-009	İnsansı anti-IFN-α IgG4 mAb	Sistemik Lupus Eritematozus	I
IFN-α Kinoid	IFN-α aşısı	Sistemik Lupus Eritematozus	II
		Dermatomiyozit	II
Anti-IFNAR			
Anifrolumab	Tam insan anti-IFNAR mAb	Sistemik Lupus Eritematozus	II/III
		Sistemik Skleroz	I

Muskardin, T. L. W., & Niewold, T. B. (2018). Type I interferon in rheumatic diseases. Nature Reviews Rheumatology, 14(4), 214-228

KAYNAKLAR

Abbas, A. K., Lichtman, A. H. H., & Pillai, S. (2014). *Cellular and Molecular Immunology*: Elsevier Health Sciences.

Akira, S., Taga, T., & Kishimoto, T. (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol, 54*, 1-78. doi:10.1016/s0065-2776(08)60532-5

Alkan, Ş., & Hekim, N. (2017). *Bağışıklık Bilimi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Anakinra Product Information, EMA. Erişim Adresi (23.08.2020): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000363/human_med_000874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Accessed on July 10, 2018).

Beringer, A., & Miossec, P. (2019). Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology, 15*(8), 491-501. doi:10.1038/s41584-019-0243-5

Campanati, A., Paolinelli, M., Diotallevi, F., Martina, E., Molinelli, E., & Offidani, A. (2019). Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 15*(11), 913-925. doi:10.1080/17425255.2019.1681969

Deodhar, A., Gottlieb, A. B., Boehncke, W. H., Dong, B., Wang, Y., Zhuang, Y., . . . Hsia, E. C. (2018). Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet, 391*(10136), 2213-2224. doi:10.1016/s0140-6736(18)30952-8

Dinarello, C. A. (2019). The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol, 15*(10), 612-632. doi:10.1038/s41584-019-0277-8

Donahue, K. E., Gartlehner, G., Jonas, D. E., Lux, L. J., Thieda, P., Jonas, B. L., . . . Lohr, K. N. (2008). Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med, 148*(2), 124-134. doi:10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192

Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., Kalden, J. R., Antoni, C., Smolen, J. S., . . . et al. (1994). Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet, 344*(8930), 1105-1110. doi:10.1016/s0140-6736(94)90628-9

Fleischmann, R., van Adelsberg, J., Lin, Y., Castelar-Pinheiro, G. D., Brzezicki, J., Hrycaj, P., . . . Burmester, G. R. (2017). Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol, 69*(2), 277-290. doi:10.1002/art.39944

Genovese, M. C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., Newmark, R., & Bekker, P. (2004). Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum, 50*(5), 1412-1419. doi:10.1002/art.20221

Greenberg, S. A., Higgs, B. W., Morehouse, C., Walsh, R. J., Kong, S. W., Brohawn, P., . . . Yao, Y. (2012). Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun, 13*(3), 207-213. doi:10.1038/gene.2011.61

Jansen, T., Klück, V., Janssen, M., Comarniceanu, A., Efdé, M., Scribner, C., . . . Joosten, L. (2019). P160 The first phase 2A proof-of-concept study of a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, dapansutrile™ (OLT1177™), in acute gout. *Annals of the Rheumatic Diseases, 78*(Suppl 1), A70-A71. doi:10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2019.142

Janssen, C. A., Oude Voshaar, M. A. H., Vonkeman, H. E., Jansen, T. L. T. A., Janssen, M., Kok, M. R., . . . van de Laar, M. A. F. J. (2019). Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology, 58*(8), 1344-1352. doi:10.1093/rheumatology/key402

Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2019). Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity, 50*(4), 1007-1023. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.026

Klück, V., Janssen, M., Jansen, T., Tengesdal, I., Schraa, K., Skouras, D., . . . Joosten, L. (2019). P159/O30 OLT1177™, an oral NLRP3 inflammasome inhibitor, inhibits acute joint inflammation and circulating IL 1β during gout flares in humans. *Annals of the Rheumatic Diseases, 78*(Suppl 1), A69-A69. doi:10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2019.141

Koyun, B., Özalp, E., Acet, O., & Erbas, O. (2018). Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda interlökin 23/tip 17 yardımcı T hücreleri yolağı için etkili güncel tedavi yöntemleri. doi:10.5606/fng.transplantasyon.2018.007

Mayer, G. Çev. E. Yula. İmmünoloji- Bölüm 13- Sitokinler ve İmmünoregülasyon. Erişim Adresi (23.08.2020): https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm

McGeachy, M. J., Cua, D. J., & Gaffen, S. L. (2019). The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity, 50*(4), 892-906. doi:https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021

Muskardin, T. L. W., & Niewold, T. B. (2018). Type I interferon in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology, 14*(4), 214-228. doi:10.1038/nrrheum.2018.31

Okuda, Y. (2008). Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics, 2*(1), 75-82. doi:10.2147/btt.s1828

Owen, J., Punt, J., & Stranford, S. (2013). *Kuby Immunology* (Seventh Edition ed.). USA: W. H. Freeman.

Pascual , V., Allantaz , F., Arce , E., Punaro , M., & Banchereau , J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *Journal of Experimental Medicine, 201*(9), 1479-1486. doi:10.1084/jem.20050473

Rich, S. A. (1995). De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon. *J Clin Invest, 95*(1), 219-226. doi:10.1172/jci117643

Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., . . . Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine, 377*(12), 1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

Sakkas, L. I., Zafiriou, E., & Bogdanos, D. P. (2019). Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Frontiers in Pharmacology, 10*(872). doi:10.3389/fphar.2019.00872

Schlesinger, N., Alten, R. E., Bardin, T., Schumacher, H. R., Bloch, M., Gimona, A., . . . So, A. K. (2012). Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis, 71*(11), 1839-1848. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200908

Sieper, J., Poddubnyy, D., & Miossec, P. (2019). The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol, 15*(12), 747-757. doi:10.1038/s41584-019-0294-7

Soysal, Y., & Tosun, M. (2013). Transplantasyon ve Genetik. *Turkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics, 6*(1), 185-189.

Tocilizumab Product Information, EMA. Erişim Adresi (23.08.2020): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Trzcinska, M. (2011). *Kidney Transplantation: New Perspectives*. Erişim Adresi (23.08.2020): https://books.google.com.tr/books?id=sqgJxwEACAAJ

Waite, J. C., & Skokos, D. (2012). Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflam, 2012*, 819467. doi:10.1155/2012/819467

Wendling, D., Verhoeven, F., & Prati, C. (2019). Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opinion on Biological Therapy, 19*(1), 55-64. doi:10.1080/14712598.2019.1554053

Wulffraat, N. M., & Woo, P. (2013). Canakinumab in pediatric rheumatic diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy, 13*(4), 615-622. doi:10.1517/14712598.2013.778239

Yiş, Ö. M., & Buğdaycı, G. (2019). Il-1 family and its related diseases. *Abant Med J, 8*(1), 37-45. doi:10.5505/abantmedj.2019.68094

Bölüm 19

KEMOTERAPÖTİKLER VE TRP KATYON KANALLLARI

Bilal ÇİĞ[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Kırşehir, bilal.cig@ahievran.edu.tr

1. Giriş

Kemoterapi kaynaklı periferal nöropati (KKPN), kanser tedavisinde sık karşılaşılan, potansiyel olarak yıpratıcı bir yan etkidir. Diğer ciddi yan etkiler için yeni bir antiemetik ve hematopoetik koloni stimule edici faktörler gibi daha iyi tedavi seçenekleri olduğundan dolayı, KKPN daha sık doz sınırlayıcı bir faktör haline gelir. Klinik önemi ve yaygın bir meydana geliş sıklığına rağmen, farklı gruplardaki kemoterapi tedavisinde KKPN patofizyolojisi hala büyük ölçüde bilinmemektedir. KKPN mekanizmaları arka kök gangliyon (AKG) hücre gövdelerinin yer aldığı nöropati ve akson hasarı yoluyla oluşan aksonapati ile açıklanabilir. Primer akson hasarı en uzun sinirlerin ucundaki sinirin en savunmasız kısmında başlar ve sonrasında merkezi olarak yayılır. Anti-kanser ilaçların patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu ilaçların birbirinden farklı sınıflandırılmaları için altında yatan farklı mekanizmaların olduğu öne sürülmüştür. Ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi belirtiler ağırlıklı olarak duyusaldır. Bazen halsizlik, otonomik nöropati ve kazara kranial sinir tutulumu gibi motor belirtiler vardır. KKPN fonksiyonel yeteneklerin önemli düzeyde kaybına neden olan ve hayat kalitesini düşüren ağrılı veya sakatlık şeklinde ortaya çıkabilir. Bu doz azaltımı, tedavinin kesilmesine neden olabilir ve bu nedenle, nihai olarak, genel olarak hayatta kalmayı etkiliyor olabilir. Rutin uygulama KKPN klinik parametreler kullanılarak değerlendirilir. Genellikle nöropatik belirtilerin objektif değerlendirilmesi hasta başı klinik muayenelere ilaveten bazen elektrofizyolojik çalışmalarla yapılır. Elektromiyografi ve sinir ileti çalışmaları sadece klinik ortamdaki yararlılığı sınırlıdır. Klinik muayenede sinir iletim çalışmaları karşılaştırıldığında sisplatin ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir teşhis avantajı görülmemiştir (Boogerd ve ark., 1990).

2. Kemoterapötik İlaçlar

2.1. Taksanlar

Taksanlar Paklitaksel (Taxol) ve dosetaksel (Taxotere) içerir. Bu kemoterapötik ilaçlar mikrotübüllerdeki beta-tübülin alt birimine bağlanarak mikro tubüllerin sökülmesini engeller. Mikrotübüllerin temel işlevi hücre bölünmesi esnasında mitotik iğ oluşumudur. Sonuç olarak, mikrotübüller hücre bölünmesi ve hayati interfaz işlemler için gerekli olan normal tübül dinamiklerini bozarak hücrenin ölümüne yol açan olağanüstü derecede kararlı ve işlevsiz hale gelir (Rowinsky ve ark., 1995). Paklitaksel yumurtalık, meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Doketaksel meme, küçük hücreli olmayan akciğer, prostat, mide ve kafa ve boyun kanseri tedavisinde kullanılır. Bu mikrotübül stabilize edici ajanların esas toksisiteleri, özellikle dosetaksel ve periferal nöropatide, hematolojik toksisitedir.

2.1.1. Nöropati Patogenezi

Taksanlardan kaynaklanan nöropati mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Aksonal mikrotübüller nöronların gelişimi ve korunması için önemlidir. Mikrotübüllerin uzaması nöritlerin yapısı ve büyümesine doğrudan katkıda bulunur. Bunlardan ana katılımcı elementlerin aracılık ettiği aksonal anterograd ve retrograd taşınması örneğin nörofilamentler, parçalayıcı endozomlar ve organeller, sinyal platformları içerir. Taksanların neden olduğu nörotoksisite ile mikrotübül yapısı bozulur ve aksoplazmik taşımacılıkta aksaklık ve nöropati meydana gelir. İn-vitro çalışmalar gösterdi ki paklitaksele maruz kaldıktan sonra spinal kordlarda bulunan duyusal gangliyonlardaki mikrotübül dizilerindeki yüzsek düzeyde anormallik meydana gelmekte olup arka kök gangliyon hücre kültürlerine paklitakselin ilavesi anterograd aksonal taşımayı inhibe etmektedir.

Başka bir hipotezi yapılmış mekanizmaya göre aksonal enerji beslemedeki yetersizliğe ve kronik duyusal nöropatiye neden olan primer afferent nöronların mitokondrileri üzerinde toksik etkisi mevcuttur (Xiao ve ark., 2012). Ratlarda Paklitaksel ile oluşturulan bir nöropati modelinde aksonların mitokondrilerinde kabarcıklanma ve boşluk oluşumunda ciddi bir artış gözlenmiştir. Paklitaksel voltaj bağımlı anyon kanal içeren bir multimoleküler kompleks yapıdaki mitokondriyal porları açar. Paklitaksel mitokondri porlarının açılmasını ve kalsiyum salınımını tetikler. Kalsiyum aracılı nöronal eksitabilitenin nörotoksisite üzerinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar (Bennett., 2010) göstermiştir ki paklitaksel ile muamele edilmiş hayvanların arka kök gangliyonların (DRG) duyusal aksonlarında oksijen tüketimindeki yetersizlik solunum sistemi kompleks I ve II tarafından üretilen ATP ‘nin çok daha yüksek miktarda olmasına neden olmaktadır. Yukarıda nöropatiye katılan mekanizmalar birbirleriyle ilişkili olabilir.

2.2. Vinka-Alkaloidler

Antitübülin vinka alkaloidleri çözünebilir dimerlerden mikrotübüllere tübülin polimerizasyonunu engeller. Tubulin afinitesi vinka-alkoloid bileşikleri arasında farklılık göstermesi (azalan sırayla vinkristin, vinblastin, vinoreblin), bu ilaçların farklı nörotoksik profillerini açıklayabilir (Lobert ve ark., 1996). Vinkristin en fazla nörotoksik olanlardan birisiyken vinblastin ve vinorelbin ise az nörotoksiktir. Vinkristin hematolojik tümör tedavisinde ve çocuk sarkomları için kullanılır. Vinkristin, düşük kemik iliği baskılayıcı etkiye sahiptir ve kullanımı nörotoksisite ile sınırlıdır. Vinblastin Hodgkin lenfoma ve testis kanseri, vinblastinin yarı-sentetik bir analoğu olan vinorelbin meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri için kullanılır.

2.2.1. Nöropati Patogenezi

Vinka alkoloidler tubulin dimerlerini etkiler ve aksonal mikrotübüllerin kaybına sebeb olur ve onların boylarında değişmeler yaşanır. Nöronal hücre iskeletindeki bu değişiklikler, aksonal transport aksaklıklarınna ve aksonal dejenerasyona yol açar. Duyusal lifler motor liflere kıyasla daha erken ve daha şiddetli etkilenir.

2.3. Platin Türevleri

Sisplatin, artık karboplatin ve oksaliplatini de içeren platin içerikli anti-kanser ilaçlar sınıfının ilk üyesi oldu. Bu bileşikler, DNA moleküllerinin çapraz bağlanmasını oluşturarak DNA sentezini inhibe eden platin kompleksler içerir. Sisplatin akciğer, yumurtalık, mesane, baş ve boyun, servikal ve testis kanseri tedavi etmek için kullanılır. Sisplatin ana toksisiteleri arasında nefrotoksisite, şiddetli bulantı, kusma, nöropati ve ototoksisite bulunmaktadır. Periferik nörotoksisite en yaygın doz sınırlayıcı faktördür (McWhinney ve ark., 2009). Karboplatin ikinci jenerasyon platin bir ilaçtır ve akciğer ve yumurtalık kanseri için kullanılır. Hematolojik toksisite karboplatin için doz sınırlayıcıdır. Karboplatinin belirgin bir şekilde sisplatinden daha az nörotoksiktir ve periferik nöropati nispeten serbesttir. Oksaliplatin kolorektal kanser için kullanılan üçüncü nesil bir platin bileşiktir. Oksaliplatin sıkça nötropeniye neden olur, ancak duyusal nöropati genellikle doz sınırlayıcı.

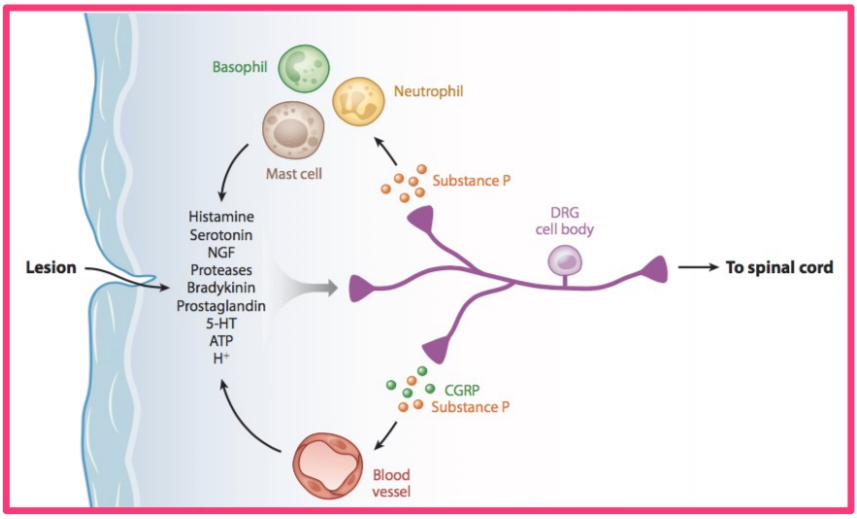
2.3.1. Nöropati Patogenezi

Dorsal kök ganglion sinir hasarının birincil bölge olduğu görülmektedir. Sisplatin için, yapılan ölüm sonrası çalışmaları platinin arka kök ganglion hücrelerinin çekirdek büyüklüğünün azalmasını önlediğini göstermiştir. Deneysel çalışmalarda kronik sisplatin spinal arka kök gangliyon hücrelerinde ağır hasara yol açtı. Değişiklikler aksonopati özellikleri ile siyatik ve peroneal sinirlerde meydana geldi. Kültürlenmiş fare embriyolarının arka kök ganglion modellerinde, insanlarda toksisite ürettiği bilinen benzer konsantrasyonlardaki doza bağlı bir şekilde uygulanan sisplatin, aksonal büyümeyi tekrarlanabilir olarak inhibe etti. Oksaliplatin nöropatinin iki klinik tipinin oluşmasına yol açar; Akut ve geri dönüşümlü nöropati ve kronik tip. Akut nöropatinin periferik sinirlerde voltaj kapılı sodyum kanallarının geçici aktivasyonuna neden olduğu, oksaliplatin tarafından oluşturulan kalsiyum şelasyonu sonucu periferik sinir membranının aşırı uyarılmasına yol açtığı düşünülmektedir. Kronik oksaliplatin kaynaklı nöropati patofizyolojisinde hipotezi yapılmış birden fazla mekanizma vardır; Deneysel çalışmalar göstermiştir ki platin bileşiklerinin arka kök gangliyon hücre gövdesinde birikmesi sonucu sisplatin kaynaklı gangliyopati benzeri hücre metabolizması ve aksoplazmik taşımada azalma meydana gelir. Ayrıca, akut tekrarlayan hipereksitabilite atakları so-

nunda nöronların yapısal hasarına neden olabilir. Sıçanlarda, oksaliplatin plantar arka pençe derisinde intraepitelyal sinir liflerinin kaybına neden olmuştur. Ayrıca, oksaliplatin periferik sinir aksonlarının mitokondrilerinde schwann hücrelerinin aksine şişme ve vakuole olmada önemli bir artışa neden olmuştur. Nörotoksisitede ardışık enerji eksikliği ile oluşan mitokondriyal toksisite önemli bir rol oynamaktadır (Xiao ve ark., 2012).

3. Zararlı Uyaranların Algılanması: Nosisepsiyon

Halk diline özgü olarak, dokunma diye adlandırılan somatosensasyon, gerçek dokunma (hafif mekanik uyarıların saptanması), propriyosepsiyon (kas ve eklemlerin mekanik yer değiştirmesinin algılanması), termosensasyon (serin ve sıcaklığın algılanması) ve nosisepsiyonun (zararlıların tespiti) yer aldığı çeşitli alt yöntemleri kapsayan mekanik, termal veya kimyasal uyaranlara neden olabilir (Gardner ve ark., 2000). Kimyasal sensitivite hariç, nosisepsiyon, dokunma ve sıcaklık duyumunun şiddetli bir biçimi olarak düşünülebilir. Nitekim, bu alandaki büyük tartışmalardan birisi de nosisepsiyonun somatosensasyonun sadece psikofiziksel farklı bir yönünü değil, aynı zamanda mekanik açıdan da farklı yönlerini temsil edip etmediği sorusu etrafında dönmüştür. İlk olarak zararlı uyaranlar periferal bir hedefi innerve eden primer afferent duyusal sinir lifleri tarafından saptanır ve omuriliğin dorsal boynuzundaki nöronlara ve buradan da asendans (yükselen) sinirsel devreleri aracılığıyla beyne iletilirler (Şekil.1) (Basbaum and Jessell 2000).



Şekil.1 Doku hasarı ve inflamasyon ile nosiseptörlerin duyarlılık artışı.
Primer afferent nosiseptörler (mor nöronlar) zararlı, termal, mekanik veya kimyasal uyarılarla aktive edilirler. Aktive edildiğinde, bu sinir lifleri, omurilik dorsal boynuzundaki ikincil nöronlara ve dolayısıyla beyine akut rahatsızlık veya ağrı algısı veren zararlı sinyaller gönderir.

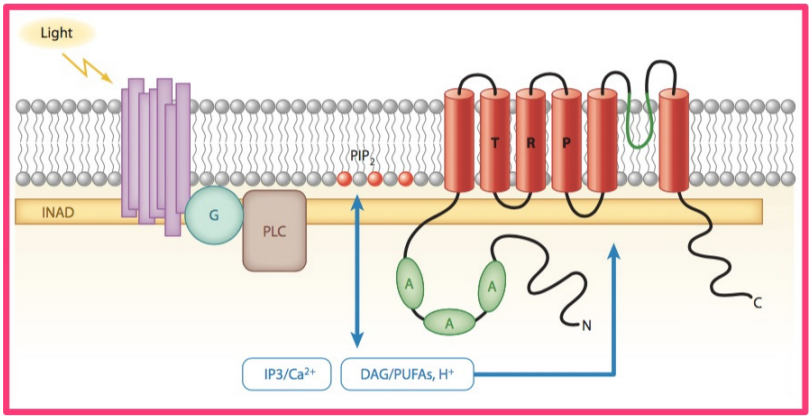
Temel afferent nöronların zararlı uyaranları algılamaları nasıl kodladığını açıklamak için iki zıt model ortaya konmuştur. Desen teorisine göre, yeterli yoğunluktaki bir uyarı, işlevsel olarak belirgin olmayan duyusal sinir lifleri boyunca bir aktivite modeli oluşturduğunda ağrı oluşur; ortaya çıkan alıcı alana uygulanan zararlı mekanik, termal veya kimyasal uyarıyı temsil eden spesifik bir algılama üretmek için ortaya çıkan model merkezi sinir sistemi (omurilik ve beyin) içinde dekonvolüsyona tabi tutulur. Aksine, özgüllük teorisi, ağrının belirli bir kalitede ve/veya yoğunlukta bir uyarı saptamak üzere ayarlanmış duyusal nöron alt tiplerinin aktivasyonu ile üretildiğini ortaya koymaktadır (Perl, 2007). Bu nedenle, bir uyaranın yaklaşımı ve şiddeti hakkındaki bilgiler, sinyaller merkezi sinir sistemine ulaşmadan önce bile, en azından kısmen, primer sevk sinir lifi tarafından kodlanır. Bir başka ifadeyle, özgüllük teorisi, nosiseptörün, doku hasarına ve ağrının ortaya çıkmasına neden olan zararlı, yüksek yoğunluklu uyarıların saptanması ve iletilmesi için özelleşmiş, işlevsel olarak somatosensöryal nöronların alt tipi olduğu öngörüsünde bulunur.

Reseptörlerin ve diğer işlevsel olarak önemli moleküllerin, somatosensöryal sinir liflerinin spesifik alt kümeleri tarafından eksprese edilip edilmedikleri ve böylece, primer afferent sinir liflerinin analjezik tedavide etkili hedefler oluşturup oluşturmadığı ve derecesi hala tartışmalı konulardan birisidir. Duyusal reseptörlerin klonlanması ve fonksiyonel karakterizasyonu, diğer duyu sistemlerinde bu kadar açık bir şekilde gösterildiği gibi (örn., Görme, koku alma ve tadma), bu gibi soruları ele alan ve uyaranın teşhis etme ve algılama mantığını aydınlatan kesin moleküler araçlar sağlar. Nitekim, TRP kanallarının çalışma mekanizması, nosiseptör varlığını doğrulayarak (ve dolayısıyla özgüllük teorisini) ağrı alanındaki uyarının saptamasının altında yatan periferik mekanizmaları anlamak için bir moleküler çerçeve oluştururken, uyaranın algılanması, yaralanma kaynaklı duyarlılık artışı ve psikofizik kodlamanın altında yatan çevresel mekanizmaları anlamak için moleküler bir çerçeve oluşturur (Basbaum ve ark. 2009).

4. TRP Kanallarına Kısa Bir Bakış

TRP kanalları ilk olarak ışıkla aktive olan rodopsin'in fosfolipaz C (PLC) 'yi uyararak küçük plazma membran lipidini, fosfatidil-inositol bifosfatı (PIP2) hidrolize ettiği sinek gözünde keşfedildi. Bu da foto reseptör hücresini depolarize etmek için TRP kanallarının kapanmasını desteklemektedir (Şekil 2) (Montell, 2012). TRP kanalları sinyal yolağının temel hatları on yıllar önce ortaya atılmış olmasına rağmen, PIP2 hidrolizinin TRP kanalları üzerinde neden olduğu mekanizma hala anlaşılamamıştır. Genetik ve elektrofizyolojik araştırmalar, kanal aktivasyonunun hem PIP2'nin tükenmesini hem de bunun sonucunda çoklu doymamış

yağ asidi ve/veya hücre içi protonları gibi bir fosfoinositid türevi ikincil habercileri üretmesini gerektiren kombinasyonal bir işlem içerdiğini öne sürmektedir (Huang et al 2010).



Şekil.2 Drosophila TRP kanalı için bir model. *TRP kanalları, ışığa yanıt olarak fotoreseptör hücrelerinin depolarize oldukları sinek gözü ile karakterize edilmiştir. G proteinine bağlı rodopsin'in (mor) fotonla uyarılmış aktivasyonu plazma zar fosfatidil-inositol-4,5-bifosfatın (PIP2) hidrolizini katalizlemek üzere fosfolipaz C'yi (PLC) uyararak ikinci haberciler inositol trifosfat (IP3), diaçilgliserol DAG) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) ve hücre içi protonları içerir. Çoğu kanıt, lipid-kanal etkileşimlerinin önemini işaret etmesine rağmen, bu işlemlerin TRP kanal aktivasyonunu nasıl teşvik ettiğini tartışmak gerekmektedir.*

Bu modele göre, sinek göz hücrelerindeki TRP kanalları PIP2 (ve muhtemelen başka fosfoinositidler) tarafından negatif olarak düzenlenir, böylece PLC aracılı hidroliz bu önleyici kısıtlamayı kaldırır ve kanalın aynı anda üretilen metabolitler veya diğer fizyolojik uyarılarla tam olarak aktive olmasını sağlar. Omurgalı TRP kanalları, 30'dan fazla farklı alt tipten oluşan genişletilmiş bir protein ailesini temsil etmektedir (Ramsey ve ark., 2006). Genetik çalışmalar TRP kanallarının çok sayıda biyolojik süreçte (örneğin, kalsiyum adsorpsiyonu, nöronal büyüme konisi rehberliği, keratinosit gelişimi ve duyusal iletim) önemini vurgulamıştır ve TRP kanalopatileri insanlarda bir dizi hastalığa neden olduğu ifade edilmiştir (örn., Polikistik böbrek hastalığı, iskelet displazisi ve ailesel episodik ağrı sendromu) (Nilius, 2007). Bu nedenle, bu kanalların fizyolojik uyaranlara ve uyuşturuculara nasıl tepki verdiklerini anlamak, vücudun hemen hemen her büyük organ sistemini etkileyen hastalıklarla doğrudan klinik ve terapötik açıdan alakalıdır.

Bununla birlikte, voltaj veya ligand kapılı türdeki kanal ailelerinin birçoğuyla karşılaştırıldığında, TRP kanallarının çalışması henüz emekleme aşamasındadır ve birçok aile bireyinin endojen uyaranları veya fizyolojik rolleri bilinmemektedir. Dahası, fonksiyonel TRP kanalları, genel olarak transmembran topolojisi ve tetramerik alt birim terkibi bakımından voltaj kapılı potasyum kanallarına benzemekle birlikte, yapıları veya yapı-aktivite ilişkileri hakkında nispeten az bilgi bilinmektedir. Bilgideki bu boşluklar, (a) kanal işlevini in vitro veya in vivo olarak manipüle etmeye yönelik farmakolojik ajanların eksikliği; (b) ayrıntılı (yani, kristalografik) yapısal bilgi eksikliği (bazı çözünebilir hücre içi alanları hariç); ve (c) korunan motiflerin tanımlanmasını ve alt tip kimeranın analizini zorlaştıran TRP ailesi üyeleri arasında nispeten düşük dizi benzeşimi gibi çeşitli sınırlamaları yansıtır. Bu nedenle, son zamanlardaki çabalar, yeni, alt-seçici farmakoforların (toksinler ve diğer doğal ürünler dahil bir ilacın biyolojik aktivitesinden sorumlu moleküler çerçeve) keşfedilmesine odaklanmıştır; bunlar, işlevsel olarak önemli kanal alanlarını saptamak için tarafsız, yüksek verimli ekranlar geliştirmek; biyofiziksel ve yapısal yaklaşımları kullanarak tanımlanmış sistemlerde kanal fonksiyonlarına protein saflaştırma ve yeniden yapılandırma yöntemlerini uygulayabilme olarak sıralanabilir. Buna rağmen, TRPV1 ve TRPA1 bağlamında tartışılan bazı TRP kanal alt türleri için bazı ilkel yapı fonksiyon haritaları ortaya çıkmaya başlamıştır.

TRP kanalları primer yapılarının (bilinen veya varsayılan) fizyolojik işlevlerinde geniş ölçüde farklı olsalar da PLC'ye bağlı reseptörler tarafından aktive edilip modüle edilebilme yetenekleri açısından birçokları sinekte ilk bulunan kanallara benzemektedir (Venkatachalam and Montell 2007). Sinek gözünde olduğu gibi, bu reseptöre bağlı yolakların altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir, ancak var olan sonuçlar, omurgalı TRP'lerinin PLC aktivasyonunun farklı sonuçlarını ayırt etmek için geliştiğini, bazı alt tipler ise lipid metabolizmasına karşı yanıt geliştirirken diğerleri inositol-trifosfat (IP3) aracılı Ca^{2+} salınımına tepki verirler. Bu şekilde, PLC-bağlı reseptörleri aktive eden nörotransmitterler veya hormonlar, TRP kanallarını aktive edebilir veya diğer fizyolojik uyaranlara olan duyarlılıklarını arttırabilir. Gerçekten de bazı TRP kanalları, hücre veya doku ortamındaki karmaşık değişiklikleri değerlendirebilen polimodal sinyal entegratörleri olarak işlev görmelerini sağlayarak, birden fazla fizyolojik girdiye tepki verir. Bu regülasyonun (nosiseptör bağlamında, nosiseptör sensitizasyonuna ve bunun sonucunda ortaya çıkan ağrı aşırı duyarlılığına yol açan yollar üzerinde önemli derecede etkiler) fizyolojik olarak ilgisine rağmen, PLC uyarılmış kanal modülasyonunun altında yatan mekanizma ve yapısal ayrıntılar büyük ölçüde çözümlenmemiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi, TRP ailesinin hemen hepsi için fizyolojik uyaranlar bilinmiyor ve böylelikle in-vivo rolleri, aktivasyon mekanizmaları veya uyarı algılama ve kanal yapısal özelliklerini ortaya çıkarma kabiliyetimiz bu nedenle kısıtlanmaktadır. Somatosensöryal yolaklar için TRP kanalları dikkat çekici istisnalardır, çünkü bu kanallar rahatsızlık veya ağrıya neden olan savunma amaçlı doğal ürünler (bitki kaynaklı tahriş edici maddeler ve örümcek toksinleri) tarafından hedeflenir ve bu vesileyle çeşitli biyolojik sistemlerdeki kanal fonksiyonunu manipüle etmek ve araştırmak için eşsiz ve güçlü farmakolojik imkanlar sağlar. Bir başka avantaj ise, daha genel olarak, bir organizmanın hayatta kalması ve çoğaltılması için en belirgin olan sinyalleri algılamak ve iletmek için duyusal sistemlerin gelişmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, farklı türlerden gelen duyusal reseptörlerin karşılaştırmalı analizi, uyaran tespitini veya diğer işlevsel nitelikleri belirten kalıntıları veya alanları tanımlamak için muazzam derecede güçlü bir yol gösterir. Nitekim, bu yaklaşım duyusal TRP kanallarının incelenmesinde oldukça verimlidir. Bu nedenle, somatosensöryal TRP'ler, TRP kanal farmakolojisi, yapısı ve düzenlemesinin altında yatan temel prensipleri aydınlatmak için tercih edilen konular haline gelmiştir.

4.1. TRPV1: Isı ile Aktive Olan İyon Kanalı ve İnflamatuvar Sinyallerin Entegratörü

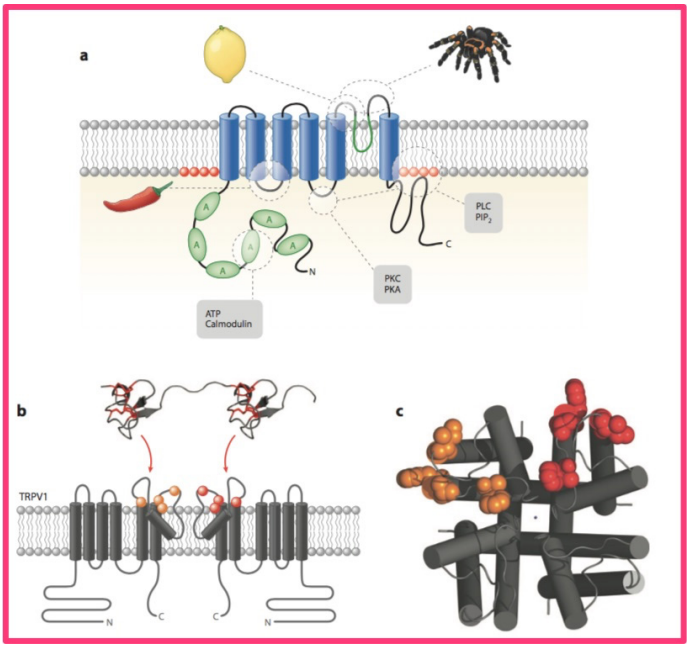
TRPV1 (VR1 olarak da bilinir) primer afferent nosiseptörlerin veya diğer hücrelerin ortam sıcaklığındaki değişiklikleri geniş bir fizyolojik aralıkta bulmasına olanak tanıyan termal duyarlı TRP kanallarının bir alt familyasının kurucu üyesidir. TRPV1, yaklaşık 43 °C termal aktivasyon eşiğine sahip, zararlı ısı ile aktive edilen bir katyon kanalıdır. TRPV1 kanalını içermeyen genetik olarak tasarlanmış (nakavt) farelerdeki ısıyla uyarılmış ağrı durumunda akut termal nosisepsiyondaki kısmi yetersizlik bu kanala ilişkin bir rolü kanıtlamaktadır. En önemlisi, doku hasarı ve inflamasyon ürünleri bu eşik değeri belirgin bir şekilde düşürebilir, genetik ve farmakolojik araştırmalar TRPV1'in hasarın termal hiperaljezi ve ağrı hipersensitivitesi üreten hücresel sinyal mekanizmalarının vazgeçilmez bir bileşeni olduğunu kanıtlamıştır (Basbaum ve ark., 2009).

TRPV1, kemirgen duyu gangliyonundaki tüm somatosensöryal nöronların yaklaşık %30-50'sini oluşturan, nöropeptid P maddesi, nörokinin A ve CGRP'yi eksprese eden miyelinsiz, yavaş iletken nöronların (C-lifleri) popülasyonunu işaretlemektedir (Tominaga ve ark., 1998). Bu liflerin harekete geçirilmesi, pro-inflamatuar ve pro-aljezik faktörlerin karmaşık bir karışımının (nörotrofinler, biyoaktif lipidler, hücre dışı protonlar ve nükleotidler, proteazlar ve monoaminler dahil) üretim ve salınımıyla sonuçlanan, travma çevresinde hem uyarılabilen hem de uyarıla-

mayan hücreler üzerinde peptid aracılı vasküler sızıntı, vazodilatasyon ve diğer parakrin hareketlerini desteklemektedir. Serbest bırakıldıktan sonra, bu faktörler sıcaklık veya dokunma duyarlılığını artırmak için lokal duyu sinir uçlarına etki eder. (Şekil 3).

Sinir lifi ile başlatılan (nörojenik) inflamasyonun bu süreci, immünolojik olarak başlatılan inflamasyon ile birlikte, doku yaralanması uyarılmış ağrı hipersensitivitesinin önemli bir bileşenini oluşturur (Meyer ve ark. 2006). Nitekim TRPV1, zararlı ısıya, nörojenik inflamasyona ve termal hiperaljeziye akut hassasiyet oluşturan nosiseptör alt popülasyonunu tanımlayan en önemli moleküler markeri temsil etmeye başlamıştır. Bu peptiderjik C liflerinin aktivasyonu muhtemelen artrit, irritabl bağırsak sendromu, pankreatit, migren baş ağrısı ve kanser ağrısı gibi inflamasyonu içeren geniş bir patofizyolojik koşullar aralığı ile ilişkili akut ve kronik ağrıya katkıda bulunur. Önemli bir şekilde, nörojenik iltihaplanma, yaralanmaya maruz kalmış nosiseptör aktivasyonunun iltihaplanma tepkisini başlattığı ya da şiddetlendirdiği, örneğin nosiseptörün ilerlemesini ve duyarlılaşmasını ve devam eden iltihaplanmayı sağlayan bir döngü başlatmaya yardımcı olur. Bu nedenle, nosiseptöre yönelmiş olan ilaçlar ağrıyı azaltmakla kalmayıp aynı zamanda bu nöroinflamatuvar döngüyü keserek iyileşmeyi kolaylaştırabilirler.

Dikkat çekici bir şekilde, somatosensöryal sinir lifleri, inflamatuar bileşenlerin tamamının değilse de çoğunun reseptörlerini ekspresedir ve bu faktörlere çeşitli sinyal mekanizmaları yoluyla cevap verme yetkinliği kazandırır. TRPV1 kanalının termal aktivasyon eşiğini düşürerek ısıya duyarlılığını artıran bu faktörlerin çoğu önemli bir hedeftir. TRPV1 duyarlılığı iki yolla ortaya çıkabilir: Bazı pro-aljezik ajanlar (örn., hücre dışı protonlar, anandamid ve diğer biyoaktif lipidler, kapsaisin ve peptit toksinleri), pozitif allosterik modülatörler olarak hizmet etmek üzere kanal ile doğrudan etkileşirken, diğerleri (örneğin bradikinin, ATP ve sinir büyüme faktörü) kendi reseptörlerini (G proteinine bağlı veya tirozin kinaz çeşitliliği) PLC veya diğer ikincil haberci sinyal yollarını aktive etmek için uyarır. Bu yolla, TRPV1, lokal doku ortamındaki değişikliklere yanıt olarak nosiseptör uyarılabilirliğini modüle eden termal ve kimyasal sinyaller için bir polimodal entegratör olarak işlev görür (Huang ve ark., 2006). Bu etkileşimlerin yapısal ve biyofiziksel temellerinin açıklanması büyüleyici ve önemli bir hedeftir. Nispeten basit fakat önemli bir hedef, TRPV1'in, eksojen irritantlar, endojen pro-aljezik ajanlar ve sentetik farmakoforlar da dahil olmak üzere doğrudan etkili kimyasal ligandlara hassasiyeti belirlemek için bölgeler belirlemesidir. Bu, ligand duyarlılığındaki türe özgü farklılıklar ile mümkün olduğunca yönlendirilen standart mutasyonel analizler vasıtasıyla başarılmıştır.



Şekil.3 Kapsaisin reseptörü TRPV1 için ortaya çıkan bir yapı-fonksiyon haritası. *(a) Farmakolojik ve mutagenez çalışmaları, çeşitli uyaranlara duyarlılık kazandıran veya metabotropik reseptörlerin akış aşağısındaki kanalın fizyolojik modülasyonuna katkıda bulunan TRPV1 alanlarını tanımladı. (b) Tarantuladaki iki değerli çift düğüm toksini (DkTx), TRPV1'in dış gözenek bölgesine bağlanır ve açık haliyle kilitlenir. (c) Bir homotetramerik TRPV1 kanalı üzerinde önerilen DkTx bağlanma bölgesinin üstten görünüşü. (Bohlen ve ark., 2010).*

4.2. TRPM8: Soğuk İle Aktive Edilen Kanal

TRPM8 (CMR1 olarak da bilinir) mentol gibi doğal ve sentetik soğutucu maddelerinin yanı sıra termal (soğuk) uyaranlarla da aktive edilir. Ortalama aktivasyon eşiği <26 °C olduğu doğal veya klonlanmış TRPM8 kanalları önemli bir düzeyde sıcaklığa bağımlılık göstermektedir. TRPV1 gibi, TRPM8 de, kalsiyum iyonlarına yüksek geçirgenlik gösteren homotetramerik, seçici olmayan bir katyon kanalıdır. TRPM8, çoğunlukla küçük çaplı, miyelinsiz C-liflerini kapsayan tüm somatosensöryal nöronların %15'inin yanı sıra az miktarda da miyelinli Aδ liflerinin küçük bir kohortuyla güçlü bir şekilde ifade edilir. Bu TRPM8 pozitif hücrelerin bir alt kümesi, TRPV1 ve CGRP ko-ekspresedirler, ancak bu nöronların önemli bir kısmı bilinen somatosensöryal veya nosiseptif belirteçler tarafından işaretlenmemektedir ve bu hücreler kendi anatomik yapıları ve fonksiyonel özellikleri bakımından primer afferent nöronların alt popülasyonlarına yerleştirilmektedir. TRPM8 fonksiyon ve ekspresyonunun bu

profili genellikle sıcaklık eşik değeri, prevalansı, lif türleri ve farmakolojik özellikleri gibi soğuğa duyarlı çoğu nöron ve sinir liflerinin bilinen özellikleriyle tutarlıdır. TRPM8 ekspresyonu, mesane, prostat ve çeşitli tümörler ve dönüştürülmüş hücreler de dahil olmak üzere somatosensöryal sistemin dışında da tespit edilmiştir. Bununla birlikte, kanalın veya bu nöronal olmayan ayarlardaki etkinleştirme mekanizmasının işlevi net değildir (McCoy ve ark., 2011).

TRPM8 nakavt fareler, normal (akut) soğuk hissinde ve yaralanma kaynaklı aşırı soğuk duyarlılığında ciddi anlamda eksiklikler sergiler ve bu tür farelerle yapılan çalışmalar TRP kanallarının in-vivo moleküler termometreler olarak rolünü sağlamlaştırır. Bu hayvanların kültüre edilmiş nöronlarında, izole edilmiş sinir liflerinde ya da in-vivo yapılan uyarımlı davranış ölçümleri neticesinde, bu hayvanlarda neredeyse tamamen soğuk hassasiyet kaybı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, TRPM8 eksikliği olan hayvanlar, zararsız serin (15-30 °C) veya zararlı soğuk (<15 °C) olduğu düşünülen geniş sıcaklık aralıklarında sıcak ve soğuk bir yüzey arasında ayrım yapamaz. Soğuk duyarlılığın TRPM8'in bağımsız bir bileşenini oluşturup oluşturmadığı net değildir, ancak ölçeğin en uç noktasındaki (<5 °C) mutantlar bazı davranışsal paradigmalarda (fakat diğerlerinde değil) soğuk yüzeyin belirgin olarak önlenmesini, termoregülatör sürüklenme nedeniyle sıcak yüzeyin tercih edilmesini veya doku yaralanmasına verilen cevabı göstermektedir (McCoy ve ark. 2011).

TRPV1'in normal koşullar altında termik uyaranlara sadece zararlı bölgelerde hassasiyet kazandırdığı, TRPV1'in aksine, TRPM8'in hem zararsız hem de zararlı soğuk hissetmede rol oynadığı ifade edilmektedir. Dolayısıyla, TRPM8 ekspresyonunun sınırlandırılmış modeli özgüllük teorisini en geniş anlamıyla desteklese de bunun hem zararlı hem de zararsız uyaranların dönüştürülmesindeki rolü, en azından belirli somatosensasyon modalitesine göre nosiseptörlerin fonksiyonel olarak anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. En önemlisi, TRPM8 yetersiz fareler soğuk sensasyon için gözlenen fenotiplerin özgüllüğünü ve bu somatosensöryal/nosiseptif yöntemlerin fonksiyonel ayrımını gösteren zararlı ısıl ve mekanik uyaranlara karşı normal hassasiyeti korurlar. Anlaşılması gereken, TRPM8'in eksprese olduğu liflerin fonksiyonel olarak heterojen olup olmadığı ve bu liflerde TRPM8 ile birlikte ko-eksprese olan TRPV1'in zararlı soğuğa karşı davranışsal tepkilerde baskın olması durumudur. Aynı zamanda anlaşılması gereken sıcak (TRPV1 eksprese olanlarda) ve soğuk (TRPM-8 eksprese olanlarda) liflerden, girdilerin merkezi entegrasyonunun sıcak algılama mekanizmasının temelini oluşturup oluşturmadığıdır.

Travma, şeker hastalığı, viral enfeksiyon veya kemoterapi ile ilişkili doku iltihabı veya sinir yaralanması zararsız soğuk veya zararlı soğuğa karşı aşırı duyarlılıkla sonuçlanabilir. Kemirgenlerde TRPM8'in genetik

ablasyonu veya farmakolojik olarak inhibisyonu, sinir hasarıyla üretilen soğuk hipersensitiviteyi büyük oranda azaltır (Calvo ve ark. 2012). Bu nedenle, soğuk hipersensitivitesi muhtemelen nöronal eksitabiliteyi düzenleyen çok sayıda iyon kanalında değişiklik gerektirirken, TRPM8 bu sınıf kronik ağrı sendromlarında açıkça önemli bir rol oynamaktadır. Soğuk uyaranlar ayrıca iltihaplanma veya diğer yaralanmalar bağlamında analjezik olabilir ve bu fenomenin TRPM8'e bağımlı olduğu görülür.

4.2.1. TRPM8 Modülasyonu

TRPV1 ile karşılaştırıldığında, TRPM8'in inflamatuvar ajanlar veya hücre sinyal yolu ile modüle edilip edilemeyeceğini veya nasıl etkilediği hakkında bir miktar daha bilgi sahibi olunur, ancak olası mekanizmalar tanımlanmıştır. TRPV1 ile karşılaştırıldığında, TRPM8'in iltihap ajanları veya hücre sinyal yolu ile modüle edilip edilmediği veya nasıl kontrol edildiği bir dereceye kadar bilinmektedir, ancak olası mekanizmalar tarif edilmiştir. Özellikle ilginç olan bir örnek, TRPM8'in aktivasyonunun, soğuk algılamanın altında yatan bir kalsiyuma bağlı duyarsızlaşma veya taşifilaksi eşliğinde olduğu bir fenomenle ilgilidir. Aktive edilen TRPM8 kanalları vasıtasıyla kalsiyum akışı, kalsiyuma duyarlı PLC'yi uyarıp PIP2 azalmasına yol açtığında bu süreç başlatılır (Daniels ve ark., 2009).

Yukarıda belirtildiği gibi, PIP2, TRPM8'in pozitif bir düzenleyicisidir; bu nedenle tükenmesi kanal yıkımını teşvik eder. Ayrıca, mutagenez deneyleri, TRPV1 durumunda olduğu gibi, pozitif yüklü kabul edilen PIP2 etkileşen alanın, TRPM8'in C-terminal sitoplazmik kuyruğunda, özellikle de Trp alanında (Roha ve ark., 2005) bulunduğu ifade edilmiştir. PIP2 hidrolizi, TRPV1 ve TRPM8 üzerinde zıt etkilere sahip olduğu için, PLC'ye bağlı bir reseptörü aktive eden bir inflamatuar ajan, ısıya duyarlı lifleri duyarlı hale getirerek potansiyel olarak hiperaljeziye neden olabilirken aynı zamanda soğuklara karşı duyarlı liflerden herhangi bir karşı agresif analjezik eylemi bastırabilir.

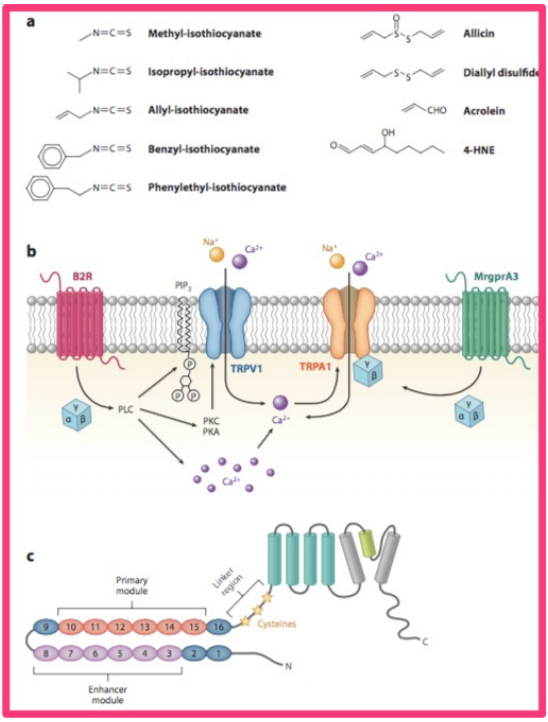
4.2.2. TRPV1 ve TRPM8'in Termal Uyarıları Algılaması

TRPV1 ve TRPM8'in ısıl uyaranları nasıl tespit ettiğini anlamak, bu kanallar için muhtemelen en ilginç yapı-fonksiyon sorusudur. Lipozom yeniden yapılandırma çalışmaları, TRPV1 ve TRPM8'in doğal olarak sıcaklığa duyarlı olduğunu ve termal uyaranlara aktarımının diğer hücresel proteinleri veya ikinci habercileri gerektirmediğini göstermiştir. Her durumda, kanal aktivasyonu ile birlikte önemli konformasyonel yeniden düzenlenmelere neden olduğuna inanılmaktadır, zira sıcaklık ile uyarılmış aktivasyon sırasında entalpi ve entropide büyük değişiklikler gözlemlenmektedir (Cao ve ark.2013).

Termodinamik ve protein katlama ilkelerine dayanan modeller, bu konformasyonel geçişlerin fizyolojik eşiklerinden bağımsız olarak bu kanallar için özdeş olmamalarına rağmen benzer olacağını önermektedir ancak eksik olan şeyin nasıl bir yapısal veya biyokimyasal resim olduğudur. Örneğin, ortam sıcaklığındaki değişiklikleri algılayan belirli alanlar var mıdır ve sıcak ile uyarılmış kapı boyunca kanalın hangi bölgeleri hareket eder? Bazı TRP kanalları bir derece gerilim hassasiyeti sergilemektedir ve termal uyarılar, voltaja bağlı aktivasyon eğrilerini fizyolojik membran potansiyeline doğru kaydırarak geçişe neden olabilir (Voets ve ark. 2004). Bununla birlikte, voltaj hassasiyetinin sıcaklık duyarlılığının altında yatan moleküler mekanizma net değildir, aksine sıcaklık ve kimyasal hassasiyeti allosterik kuplaj yoluyla modüle eden bağımsız bir kısmi aktivatördür. Dahası, TRPV1 veya TRPM8'in voltaj hassasiyetini açıklayabilecek yapısal unsurlar açıkça tanımlanmamıştır ve bu durum, bu hipotezin mekanik araştırmalarını sınırlamaktadır. Rasgele ve yöneltilmiş mutagenez çalışmaları, birkaç TRP kanal alanını sıcaklık duyarlılığının önemli belirleyicileri olarak, N ve C termini ve dış gözenek de dahil olmak üzere ilişkilendirmiştir. (Yang ve ark.2010).

4.3. TRPA1: Çevresel İrritantlar ve İnflamatuar Ajanlar için Kemoreseptör

Nosisepsiyon bağlamında, memeli TRPA1'i başlangıçta, zararlı bir soğuk algılayıcı olarak işlev gördüğü ve TRPM8'in aracılık etmediği soğuk duyarlılığın bir bileşenini oluşturduğu belirtildi. Bu hipotez hala tartışmalıdır, mevcut kanıtlar, TRPA1'in akut soğuk algıda az bir rol oynamasına karşın yaralanmaya neden olan soğuk hipersensitiviteye katkıda bulunduğunu göstermektedir (Moran ve diğerleri, 2011). Bu soğuk kontrasyondan bağımsız olarak, TRPA1'in akut ve inflamatuar ağrıyı ortaya çıkaran kimyasal tahriş edici bir detektör olarak görev yaparak kemonosisepsiyonda önemli bir rol oynadığına dair yaygın bir görüş vardır (Basbaum ve ark., 2009). TRPA1 sırasıyla hardal (örneğin, wasabi) ve allium (örneğin sarımsak ve sığlak) gibi bitkilerdeki keskinleştirici maddeleri oluşturan izotiyosiyanatlar ve tiyosülfinatlar tarafından aktive edilir (Bandell ve ark., 2004) (Şekil 4a). Farmakolojik ve genetik araştırmalar, TRPA1'in bu ve diğer çevresel irritantlara nosiseptif yanıtta önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Örneğin, TRPA1 hem aşırı toksik hem de uçucu hava kirleticiler olan akrolein ve formalin ile hemorajik sistit gibi hayatı tehdit edici ve aşırı derecede ağrılı inflamatuar sendromlar üreten kemoterapötik ajanların metabolik yan ürünü olan 2-pentenal tarafından hedeflenir).



Şekil .4 Wasabi reseptörü TRPA1, kimyasal irritant detektörüdür. *(a) Dışa dönük tahriş edici maddeler, doku hasarı ve iltihabi endojen ürünleri de dahil olmak üzere TRPA1'i harekete geçiren çeşitli bileşikler. (b) TRPA1, elektrofilik irritantların doğrudan aktivasyonuna ilaveten, G proteinine bağlı sinyal yolları tarafından aktive edilebilen veya duyarlı hale getirilebilen bir reseptör tarafından çalıştırılan kanal olarak işlev görür.*

İki tür mekanizma öne sürülmüştür: (i) B2R bradikinin reseptörü gibi bir GPCR, hücre içi kalsiyum salınımını harekete geçirmek için fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. Ardından artmış sitoplazmik kalsiyum TRPA1'i aktive eder. (ii) MrgprA3 puritogen reseptörü gibi bir GPCR'nin aktivasyonu, TRPA1'in aşağı doğru sitoplazmik aktivatörü olarak işlev gören serbest Gβγ'nın serbest bırakılmasını teşvik eder. Önerilen bu mekanizmalara ek olarak TRPA1, TRPV1'in veya diğer kalsiyum geçirgen kanalların aktivasyonu gibi sitoplazmik kalsiyum düzeylerini arttıran diğer olaylarla da aktive edilebilir veya hassaslaşabilir. (c) Yapı-fonksiyon çalışmaları, kanal modülasyonu için önemli bir alan olan TRPA1 sitoplazmik amino terminusuna işaret etmektedir. Elektrofilik agonistler, ankrin tekrar bölgesi ile kanalın zar arası çekirdeğini birbirine bağlayan bağlayıcı bölge içindeki üç anahtar sistein kalıntısını kovalent olarak değiştirirler (ankrin, renkli oval olarak gösterilir). Kanalın, sitoplazmik kalsiyum veya

ısı (yılan veya böcek TRPA1 ortologları için) gibi modüle edilmesi, belirtildiği üzere ankrin tekrar bölgesi içindeki iki modül tarafından belirtilir.

TRPA1'i ifade eden sinir liflerinin akciğerde harekete geçirilmesi, astımdan ve diğer solunum yolu rahatsızlıklarından muzdarip olanlarda nörojenik iltihaplanmayı teşvik eder, bu da muhtemelen havayolu daralmasını ve öksürüğü arttırır (Caceres ve ark., 2009). TRPA1 ayrıca, reaktif oksijen türleri membran lipitlerini perokside ettiği zaman üretilen 4-hidroksinonenal gibi oksidatif ya da nitratif stresin endojen ürünleri tarafından da aktive edilir (Trevisani ve ark., 2007). Bu ve diğer reaktif karbonil türleri yaygın olarak romatoid artrit, diyabet, pankreatit, kolit, astım ve diğer obstrüktif akciğer rahatsızlıkları gibi kronik inflamatuar sendromlarla ilişkilidir. Bu vakaların her birinde, muhtemelen kronik inflamasyona nörojenik katkıda bulunur. Nitekim, memeli duyu gangliyonları içinde, TRPA1, yukarıda tarif edildiği gibi, P maddesi, nörokinin A ve CGRP'nin salınması yoluyla nörojenik iltihaplanmaya neden olan peptidergik C lifleri ile eksprese edilir. Dahası, tüm TRPA1 pozitif nöronlar TRPV1'i birlikte ifade eder ve bu nedenle, akut sıcaklığın yanı sıra termal hiperaljeziye aracılık eden C-lifi nosiseptörlerin kohortuna aittir. Bu nedenle TRPA1 hem çevresel irritantların hem de endojen pro-aljezik ajanların etkisiyle çok çeşitli iltihap ağrısı sendromlarına katkıda bulunmak için hem farmakolojik hem de anatomik olarak uygundur.

4.3.1. Kovalent Modifikasyon ile Aktivasyon

TRPA1 agonistleri, kimyasal yapılarında son derece çeşitlidir. Birleştirici özellik, kimyasal yapı, salt kimyasal reaksiyon değildir; Çoğu TRPA1 agonisti mevcut sistein kalıntılarının tiol bölümlerine reversibl kovalent adüktler oluşturabilen kuvvetli elektrofillerdir (Hinman ve diğerleri 2006). Dikkat çekici bir şekilde, TRPA1 eksik fareler, akrolein, formalin veya 4-hidroksinonenale spesifik somatosensöryal veya davranışsal tepkilere sahip değildir; bu durum, rastlanmayan kimyasal mekanizmasına rağmen, ligand-reseptör etkileşiminin olağandışı senaryosuyla spesifik bir fizyolojik tepki üretilebileceğini göstermektedir. TRPA1'deki sistein kalıntıları elektrofilik modifikasyona duyarlıdır, ancak bu ajanlara duyarlılık, kanalın sitoplazmik N terminusundaki birkaç sistein tarafından belirlenir. Memeli TRP kanalları arasında TRPA1, en uzun N-terminal kuyruğuna sahiptir, yaklaşık 16 ankrin tekrar dizisine sahiptir. İnsan TRPA1'inde, üç kritik sistein kalıntısı, ankrin bakımından zengin alanını transmembran çekirdeğe bağlayan bağlayıcı bölge içinde kümelenir; her üç tortunun mutasyonu, yakındaki bir lisinin modifikasyonunun küçük ve kalıcı tepkilere neden olduğu çok yüksek (> 100 uM) konsantrasyonlar hariç kanalın izotiyosiyanatlarla aktivasyona duyarsız hale getirir. Bazı elektrofiller için, diğer bölgeler kanal aktivasyonuna katkıda bulunabilir.

Örneğin, hTRPA1'in TM6 alanındaki tek bir sistein kalıntısı tiyoaminal içeren bileşiklere duyarlılığın belirlenmesinde rol oynamıştır (Chen ve ark., 2008).

4.3.2. Reseptör Aracılı Bir Kanal TRPA1

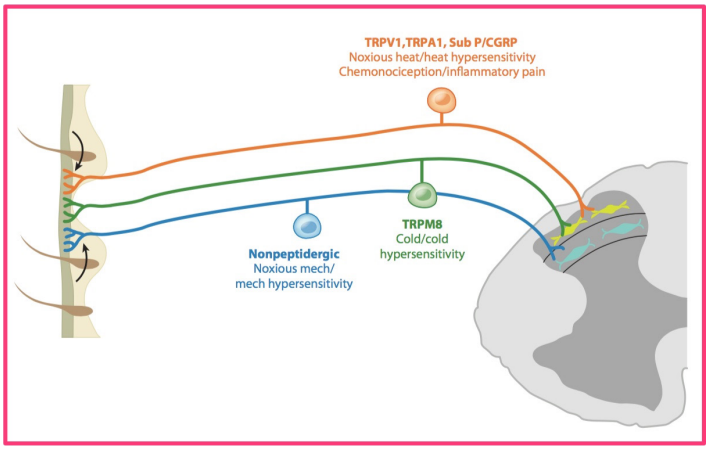
Kimyasal ajanlar tarafından doğrudan aktivasyona ek olarak, TRPA1, Gq-PLC-bağlı reseptörleri uyaran inflamasyon faktörleri (bradikinin veya ATP gibi) tarafından aktive edilirler (Bandell ve ark., 2004). TRPA1 modülasyonunda en kritik role sahip olan İkincil habercilerin tam olarak tanımlanamamış olmasına karşın, güncel kanıtlar önemli bir etkin mekanizma olarak sitoplazmik Ca^{+2} 'u işaret etmektedir (Şekil 4b). Kalsiyum, başlangıçtaki aktivasyon veya kuvvetlendirme de dahil olmak üzere TRPA1 üzerinde ikili etkiler bırakır ve bunu uzun süreli inaktivasyon takip eder. Regülasyonun her iki yönü de kalsiyumun, kanalın hücre içi alanlarıyla doğrudan etkileşime girerek TRPA1 üzerindeki etkilerini ortaya koyduğunu düşündüren, hücre içermeyen eksize membran yamalarının hücre içi yüzüne sağlandığı zaman görülebilir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar hala tartışmalıdır. Kalsiyumun N-terminal alanındaki bir EF-el benzeri bir motife doğrudan bağlanmasını desteklemektedir ve hala bilinmeyen modülden bağımsız bir süreci önermektedir (Nilius ve ark., 2011). TRPA1, hücre içi depolardan PLC ile tahrik edilen kalsiyum salınmasına ek olarak, TRPV1 gibi diğer kalsiyum geçirgen kanallar tarafından başlatılan tepkileri de yükselterek termal veya kimyasal uyaranlara duyarlılığı artırır. Son zamanlarda yapılan farmakolojik çalışmalar, klorokin ile aktive edilen kaşıntı reseptörü MrgprA3 gibi bazı GPCR'lerin, Gβγ alt birimlerine doğrudan bağlanmayı içeren bir mekanizma ile TRPA1'i aktive ettiğini göstermektedir (Wilson ve ark., 2011) (Şekil 4b). Önerilen kalsiyum veya Gβγ alt birimleri ile olan etkileşimleri tanımlayan kanal alanları henüz tanımlanmamıştır ve Gβγ ile önerilen etkileşimler doğrudan elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak test edilmemiştir.

5. Tartışma

Akciğer, meme, kolorektal ve yumurtalık kanseri gibi yaygın maligniteleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan birçok kemoterapötik ilaç ilacın daha etkili dozlarının kullanımını sınırlayabilecek periferik nöropatiye neden olabilir. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KKPN), tedavinin erken evresindeki yaşam kalitesini etkiler, ancak hayatta kalma oranının artması da daha uzun süren morbiditeye neden olur. KKPN için etkin bir tedavi henüz kurulmamıştır, bu nedenle önleyici tedbirlerin bilinmesi ve ciddi nörotoksisitenin tanınması kritik önem taşır. TRP katyon kanallarının moleküler mekanizmalarının daha yakından tanınması

ve anlaşılması, nöroprotektif ilaçların geliştirilmesine ve bireysel kanser hastasında sitostatik tedavinin rafine edilmesine yardımcı olacaktır.

TRP kanalları somatosensöryal nöronların alt grupları için önemli moleküler ve fonksiyonel yer işaretleri olarak görev yapmaktadır ve tanımlama ve karakterizasyonu nosisepsiyon özgünlük teorisinin temel ilkelerini doğrulamaya yardımcı olmuştur. Bunun ötesinde, primer afferent duyusal sinir lifleri tarafından uyarı saptama ve kodlamanın ilk aşamasının temelini oluşturan devrenin bir taslağını aydınlatma enstrümanı olmuştur. Örneğin, TRPV1 ve TRPM8 kanallarının ekspresyonunda bir miktar örtüşme olmasına rağmen esasen primer afferent sinir hücrelerinin farklı alt popülasyonlarını tanımlarlar. Böylece, ilk yaklaşım için, bu kanallar, sıcak ve soğuk bilgileri, MSS'ye (Merkezi sinir sistemine) ayrı etiketli hatlar vasıtasıyla iletildiği bir sistemi ortaya çıkarmaktadır (Şekil 5). Nitekim, bu anatomik tablo sırasıyla sıcak ve soğuk sensasyonda modaliteye özgü kusurları gösteren TRPV1 ve TRPM8 nakavt farelerinin fizyolojik ve davranışsal sınıflamaları ile tutarlıdır. Ek olarak, TRPA1 ve TRPV1'i eksprese eden peptiderjik sinir lifleri periferdeki nörojenik inflamatuvar etkileri belirten ve omuriliğe ısıl aşırı duyarlılığı hakkında bilgi veren etiketli bir çizgi olarak görülebilir (Şekil 5). Ayrıca, TRPV1 eksprese edici liflerin seçici olarak ablasyona tabi tutulduğu farelerde, zararlı ısı hassasiyetinin tamamen kaybolduğu gözlenir, ancak soğuk veya zararlı mekanik uyaranlara karşı normal hassasiyeti korurlar ve TRPV1-pozitif C-lifi popülasyonundan farklı olan mekanik-nosisepsiyona bağlı bir başka bağımsız sinir yolunu savunmaktadır. Bu modeller açık bir şekilde ilkel olup, tek biçimli olarak kabul edilmemektedir (Abrahamsen ve ark., 2008), ancak TRP kanalları ve genleri, periferik alıcı alanları omurilik dorsal boynuzundaki post-sinaptik nöronlara bağlayan nosiseptif devrenin başlangıç haritasını oluşturmak için önemli bir genetik ve fonksiyonel tolere sağlar.



Şekil.5 TRP kanalları fonksiyonel olarak farklı nosiseptör popülasyonlarını tanımlar. *Fonksiyonel çalışmalar, TRPV1'i eksprese eden nosiseptörlerin (turuncu) zararlı ısıya duyarlılığa aracılık ettiğini, buna karşın TRPM8'i ifade eden nöronların (yeşil) soğuk duyarlılığa aracılık ettiğini göstermiştir.*

Opiyatlar etkili ağrı kesicilerdir, ancak ağrı yolunun dışındaki reseptörlere etki ederek ciddi yan etkiler (örneğin, bağımlılık, kabızlık ve solunum depresyonu) ile rahatsızlık duyarlar. Benzer şekilde, steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar inflamasyonlu ağrının tedavisinde etkilidir, ancak vücut boyunca sikloksigenaz enzimlerinin inhibisyonu nedeniyle gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler risklerle sınırlıdır. İlke olarak, nosiseptöre spesifik hedeflerde rol alan analjezikler biyolojik özgüllük ve bazı uygulamalarda topikal uygulama, lokal enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla seçici verilme avantajına sahiptir. Burada tartışılan TRP kanalları, bu kriterleri karşılayabilir, çünkü somatosensöryal sistemin dışındaki dokularda ve hücre tiplerinde tarif edilmesine rağmen, ekspresyonları (histolojik veya fonksiyonel olarak ölçülmüş olup olmadığı), nosiseptörlerde oldukça yüksektir. Ayrıca, nosisepsiyonda öngörülen kusurlar dışında, TRPV1, TRPM8 veya TRPA1'den yoksun olan nakavt fareler, verimli, canlı ve fenotipik olarak normaldir ve bu da bu kanallarda etkili olan ilaçların somatosensöryal nöronlar üzerindeki aktivasyonları tarafından büyük oranda etkilenen etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Beklentimiz, TRPV1 ve/veya TRPA1 blokörlerinin bir veya daha fazla kronik inflamatuvar ağrı sendromunun tedavisinde etkili olacağıdır; TRPM8 antagonistleri, sinir yaralanması veya kemoterapötik ajanlar ile tedavi yoluyla ortaya çıkan, soğuk aşırı duyarlılığının daha seyrek fakat yine de ciddi koşullarını tedavi etmede etkili olmalıdır. Bu üç TRP kanal hedefi arasında, TRPV1'de etkili olan bileşikler, ilaç keşfi yolu boyunca en fazla olanlarıdır. Birçok selektif, güçlü ve kimyasal açıdan çeşitlilik

gösteren antagonistler, ilaç endüstrisi tarafından geliştirilmiş olup bunların bazıları, pre-klinik ve klinik testlerin değişik aşamalarından geçmiştir. Umut verici bir şekilde, sayısız deneme, TRPV1 nakavt farelerinin hücresel ve davranışsal fenotiplerinin yanı sıra, kanal işlevinin in vitro çalışmalarından gelen tahminleri doğrulamıştır. TRPV1 antagonistleri, çeşitli kemirgen ağrı modellerinde analjeziktir (Schwartz ve ark. 2011) ve bazıları klinik ağrı çalışmalarında pozitif sonuçlar vermiştir. Olumsuz tarafı ise bazı TRPV1 antagonistlerinin endişeleri artıran hedef üzerinde olumsuz etkiler ürettiğinin bildirilmesidir. Bunlardan biri sıcak nesnelerden koruyucu kaçınılma refleksine zarar verebilecek zararlı sıcaklığa karşı (ancak soğuk değil) akut duyarlılığın azalmasıdır. Diğeri, genellikle 1-2 °C aralığında çekirdek vücut sıcaklığında bir artış ile karakterize edilen geçici bir hipertermi türüdür (Gavva ve ark., 2008).

Kapsaisin, kutanöz vazodilatasyon, terleme ve belki de diğer afferent uyarılmış ısı düzenleyici eylemler yoluyla ısı kaybıyla ilişkili geçici bir hipotermiyi teşvik ettiği yıllardır bilinmektedir. Dahası, TRPM8'in farmakolojik antagonizması, termal duyarlı TRP kanalları, çevresel ısıl tutulum ve ısı düzenleyici mekanizmalar arasındaki bağlantıyı daha da güçlendiren, doğal olmayan tipte ancak doymamış hipotermi oluşturur, ancak TRPM8 içermeyen farelerde üretmez. Analjezik etkisi, termoregülasyon etkilerinden ayrı olabilen bir TRPV1 antagonisti geliştirmek mümkün olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. İdeal ilaç, bazal ısı hassasiyetini değiştirmeden, inflamatuar ajanların sensitize edici etkilerini bloke eder. İlginçtir, yeni nesil TRPV1 blokörlerinden bazıları hipertermi üretmez ve bu nedenle mevcut sınırlamaları aşmak için vaatte bulunurlar (Lehto ve ark. 2008, Reilly ve ark. 2012). Bu farklı antagonist etkenlerin arkasındaki mekanik temel şu anda net değildir ancak bu durum kanaldaki farklı modülasyon alanlarındaki davranış biçimlerini yansıtabilir. TRP kanalının antagonistlerinin bir sonraki nesil akıllı ve etkili analjezikler olup olmayacağını bilmek için şimdi biraz erken, daha fazla çalışmalarla bunu netleştirmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, et al. 2008. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321:702–5

Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, et al. 2004. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. Neuron 41:849–57

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 139:267–84

Basbaum AI, Jessell TM. 2000. The perception of pain. In Principles of Neural Science, ed. ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell, pp. 472–91. New York: McGraw-Hill. 4th ed.

Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. Oncologist 2010;15(Suppl 2):9–12.

Bohlen CJ, Priel A, Zhou S, King D, Siemens J, Julius D. 2010. A bivalent tarantula toxin activates the capsaicin receptor, TRPV1, by targeting the outer pore domain. Cell 141:834–45

Boogerd W, Bokkel Huinink WW, Dalesio O, Hoppenbrouwers WJ, van der Sande JJ. Cisplatin induced neuropathy: central, peripheral and autonomic nerve involvement. J Neurooncol 1990 Dec;9(3):255–63.

Caceres AI, Brackmann M, Elia MD, Bessac BF, delCamino D, et al. 2009. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106:9099–104

Calvo RR, Meegalla SK, Parks DJ, Parsons WH, Ballentine SK, et al. 2012. Discovery of vinylcycloalkyl- substituted benzimidazole TRPM8 antagonists effective in the treatment of cold allodynia. Bioorganic Med. Chem. Lett. 22:1903–7

Cao E, Cordero-Morales JF, Liu B, Qin F, Julius D. 2013. TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids. Neuron 77:667–79

Chen J, Zhang XF, Kort ME, Huth JR, Sun C, et al. 2008. Molecular determinants of species-specific activation or blockade of TRPA1 channels. *J. Neurosci.* 28:5063–71

Daniels RL, Takashima Y, McKemy DD. 2009. Activity of the neuronal cold sensor TRPM8 is regulated by phospholipase C via the phospholipid phosphoinositol 4,5-bisphosphate. *J. Biol. Chem.* 284:1570–82

Gardner E, Martin J, Jessell T. 2000. The bodily senses. In *Principles of Neural Science*, ed. ER Kandel, JH

Gavva NR, Treanor JJ, Garami A, Fang L, Surapaneni S, et al. 2008. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain* 136:202–10

Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. 2006. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:19564–68

Huang J, Liu CH, Hughes SA, Postma M, Schwiening CJ, Hardie RC. 2010. Activation of TRP channels by protons and phosphoinositide depletion in *Drosophila* photoreceptors. *Curr. Biol.* 20:189–97

Huang J, Zhang X, McNaughton PA. 2006. Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr. Neuropharmacol.* 4:197–206

Lehto SG, Tamir R, Deng H, Klionsky L, Kuang R, et al. 2008. Antihyperalgesic effects of (*R*,*E*)-*N*-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)-4 (trifluoromethyl) phenyl)-acrylamide (AMG8562), a novel transient receptor potential vanilloid type 1 modulator that does not cause hyperthermia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326:218–29

Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. Biochemistry 1996 May 28;35(21):6806–14.

McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD. 2011. Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300:R1278–87

McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. Mol Cancer Ther 2009 Jan;8(1):10–6.

Meyer R, Ringkamp M, Campbell J, Raja S. 2006. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, ed. S McMahon, M Koltzenburg. Philadelphia: Elsevier

Montell C. 2012. *Drosophila* visual transduction. *Trends Neurosci.* 35:356–63

Moran MM, McAlexander MA, Biro T, Szallasi A. 2011. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10:601–20

Nilius B, Prenen J, Owsianik G. 2011. Irritating channels: the case of TRPA1. *J. Physiol.* 589:1543–49

Nilius B. 2007. TRP channels in disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1772:805–12

Perl ER. 2007. Ideas about pain, a historical view. *Nat. Rev. Neurosci.* 8:71–80.

Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. 2006. An introduction to TRP channels. *Annu. Rev. Physiol.* 68:619–47

Reilly RM, McDonald HA, Puttfarcken PS, Joshi SK, Lewis L, et al. 2012. Pharmacology of modality-specific transient receptor potential vanilloid-1 antagonists that do not alter body temperature. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 342:416–28

Roha´cs T, Lopes CMB, Michailidis I, Logothetis DE. 2005. PI(4,5)P_2 regulates the activation and desensiti- zation of TRPM8 channels through the TRP domain. *Nat. Neurosci.* 8:626–34

Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995 Apr 13;332(15):1004–14.

Schwartz ES, Christianson JA, Chen X, La JH, Davis BM, et al. 2011. Synergistic role of TRPV1 and TRPA1 in pancreatic pain and inflammation. *Gastroenterology* 140:1283–91; e1–2

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, et al. 1998. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21:531–43

Trevisani M, Siemens J, Materazzi S, Bautista DM, Nassini R, et al. 2007. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:13519–24

Venkatachalam K, Montell C. 2007. TRP channels. *Annu. Rev. Biochem.* 76:387–417

Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B. 2004. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430:748–54

Wilson SR, Gerhold KA, Bifolck-Fisher A, Liu Q, Patel KN, et al. 2011. TRPA1 is required for histamine- independent, Mas-related G protein–coupled receptor–mediated itch. *Nat. Neurosci.* 14:595–602

Xiao WH, Zheng H, Bennett GJ. Characterization of oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy in the rat and comparison with the neuropathy induced by paclitaxel. Neuroscience 2012 Feb;17(203):194–206.

Yang F, Cui Y, Wang K, Zheng J. 2010. Thermosensitive TRP channel pore turret is part of the temperature activation pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107:7083–88

Bölüm 20

MİYELOPEROKSİDAZ (MPO) GEN POLİMORFİZMİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Suat ÇAKINA[1]

1 Suat ÇAKINA, Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitesi ve morbiditesi artış gösteren kardiyovasküler sistem hastalığıdır. Koroner arter hastalığı, miyokardı besleyen koroner arterlerdeki kan akımının, başta ateroskleroz olmak üzere çeşitli sebeplerle bozulması veya engellenmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara, alkol, sedanter yaşam, diyabetus mellitus, obezite hastalığın gelişme riskini etkileyen faktörler arasındadır. Ayrıca çeşitli çevresel faktörler ve bazı genetik polimorfizmlerin bu hastalığın etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Hajar, 2017; Hao & Friedman, 2014; Meisinger, Baumert, Khuseyinova, Loewel, & Koenig, 2005).

Miyeloperoksidaz (MPO), esas olarak nötrofillerde bulunan ve hem grubu içeren bir hemoproteindir (Olza et al., 2012). Vücudun savunma sisteminde ve inflamatuar doku hasarında rol oynamaktadır (Koziol-Montewka, Kolodziejek, & Oles, 2004). MPO'nun temel biyolojik işlevi, organizmanın savunması, hipokloröz asit üretimini katalize etmek ve antimikrobiyal aktiviteyi arttırmaktır. MPO, akciğer kanseri, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, ateroskleroz ve vaskülit gibi geniş bir bulaşıcı olmayan hastalık yelpazesinde de rol oynadığı için son zamanlarda önemli bir ilgi çekmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda MPO' nun KAH'ında prognostik bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Serum MPO düzeyi ile KAH riski arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Gray, Thomas, Betmouni, Scolding, & Love, 2008; Ndrepepa, 2019; Teismann, 2014; Wang, Chen, Wang, Li, & Zhang, 2017; Yang, Wang, Pan, Shi, & Cen, 2017).

MPO geninin promotöründe ve kodlama bölgelerinde bir dizi polimorfizm tanımlanmıştır. MPO genindeki iki singlenükleotid polimorfizmi (SNP'ler), yani 463G/A ve 129G/A'nın MPO protein seviyesini ve aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Arslan et al., 2017; Luyao, Shushan, Ruizheng, & Guogang, 2013).

Bu bölümün amacı; KAH ile MPO geni hakkında genel bilgilerin verilmesinin yanı sıra, KAH ve MPO gen varyasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda elde edilen sonuçların özetlenmesidir.

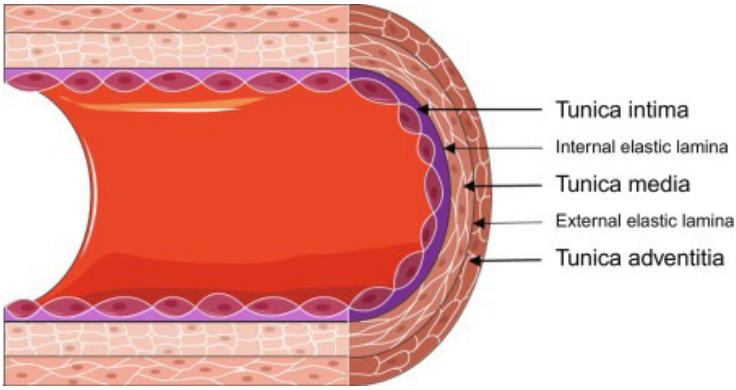
2. KORONER ARTER HASTALIĞI

KAH, miyokardı besleyen koroner arterlerin daralma veya tıkanması sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalığıdır. KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yıllarda artcağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde 1990-2010 yılları arasında tüm ölümlerin %43'ünün KVH'ına bağlı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca erişkinlerde yıllık KAH mortalitesi erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak belirlenmiştir.

KAH ile ilgili risk faktörlerinden biri olan değiştirilemez faktörler arasında ırk, yaş, cinsiyet ve genetik faktörler örnek olarak gösterilebilir. Artan yaşla birlikte her iki cinste KAH görülme riski de artmaktadır.

KAH ile ilgili diğer bir risk faktörü de değiştirilebilir faktörlerdir. Bu faktörler arasında hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, obezite, yüksek kolestrol, sigara içmek, fiziksel inaktivite ve stres sayılabilir. Bunların dışında ateroskleroz KAH görülmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon olan bireylerde KAH'ın görülme riski kan basıncı normal olan bireylere 2-3 kat daha yüksektir. Sigara kullanımı da KAH görülme riskini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içen kişilerin içmeyenlere göre kalp hastalığı riski 2 kat daha fazla olduğu; sigara kullanım süresi ve miktarı arttıkça kalp hastalığı gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir. Diyabetli hastalarda kalp damar hastalığı riski 8 kat daha yüksektir. Yapılan çalışmalar sonucunda günlük en az 30 dakika yürüyüşün ya da egzersizin kalp hastalığından korunmaya yardımcı olacağı bildirilmiştir. KAH'ında için çevresel faktörler ve bazı genetik polimorfizmlerin bu hastalığın etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.

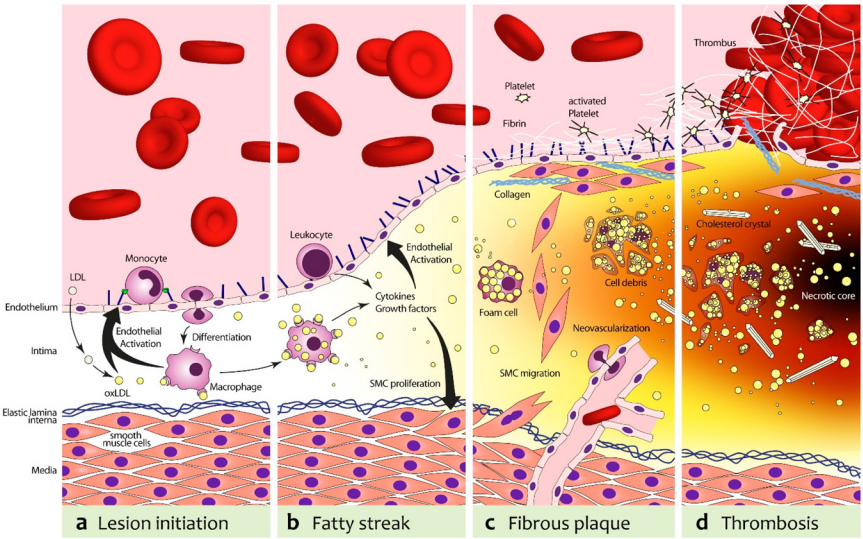
Arterlerin duvarında iç içe geçmiş üç tabaka bulunur ve bunlar içten dışa doğru tunica intima, tunica media ve tunica adventisya olarak adlandırılır. Tunica intima en iç tabaka olup; endotel tabaka, subendotel tabaka ve membrana elastika interna olmak üzere üç alt tabakadan meydan gelmiştir (Şekil 2.1.) (Brown et al., 2017).



Şekil 2.1. *Arter duvarının yapısı (Brown, Williams, & George, 2017)*

Ateroskleroz, LDL'nin kandan intimaya hareket eder ve serbest radikallerle oksitlenmiş LDL'ye dönüşerek bir bir lezyon ile plak oluşur. Endotelden salınan adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler okside LDL ile yüklü monositlerin bölgeye gelerek subendotelyal bölgede depolanmasını sağlarlar. Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. Bölgeye

gelen düz kas hücreleri bir yandan kollajen bir yandan ekstraselüler matriks yapımına katkıda bulunarak plağı hem büyütüp hem de güçlendirirler. Plak büyümeye devam ettikçe kan damarını daraltır ve kan akışını azaltır (Steinl & Kaufmann, 2015).



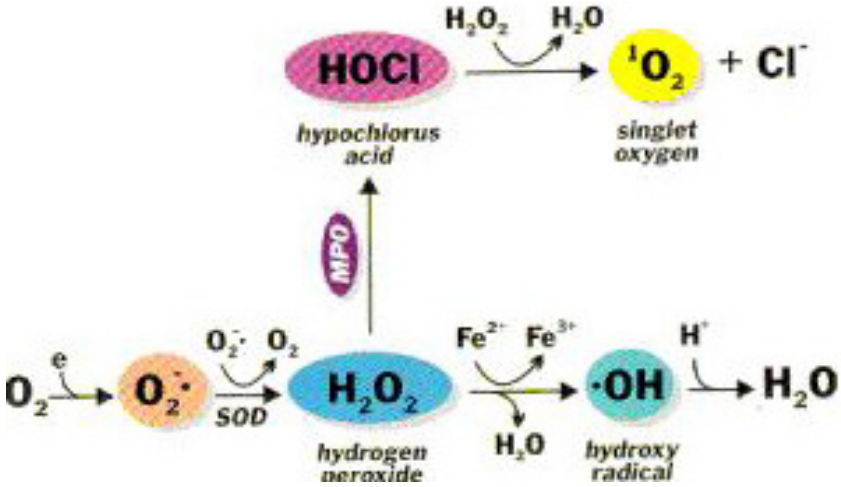
Şekil 2.2. *Aterosklerozun patogenezi (Steinl & Kaufmann, 2015)*

3. MİYELOPEROKSİDAZ (MPO)

Bakteri, travma, kimyasal maddeler, sıcak, vb. nedenler sonucu hasara uğrayan dokudan, inflamasyon vb önemli değişmelere yol açan maddeler serbest kalmaktadırlar. İnflamasyon başladıktan sonra, dokuları enfeksiyon ve toksik ajanlardan arındırmak için inflamasyon alanı nötrofil ve makrofajlarla istila edilir. Dokuda hazır bulunan ve sayıları çok fazla olmayan makrofajlar enfeksiyonun ilk birkaç saati içinde savunmanın ilk hattını oluştururlar. İnflamasyon başladıktan birkaç saat sonra kandaki nötrofiller artar Nötrofil ve makrofajların en önemli fonksiyonu fagositozdur (Arnhold, 2004; Daugherty, Dunn, Rateri, & Heinecke, 1994; Schmitt et al., 1999).

Oksidan ve antioksidan enzimler mikroorganizmaların sindirilmesinde etkili enzimlerdir ve nötrofillerin hücre membranlarında ve spesifik granül membranlarında yer alırlar. Nötrofil hücresinin sitoplazmasında çeşitli enzimleri içeren spesifik *granüller* ve azurofil *granüller* bulunur. Asit hidrolaz, lizozim, miyeloperoksidaz gibi azurofilik granüllerde bulunan enzimler bakteri öldürücü enzimler olarak bilinmektedir. Nötrofil ve monositler bakterilerin öldürülmesi için demire bağımlı olarak hem

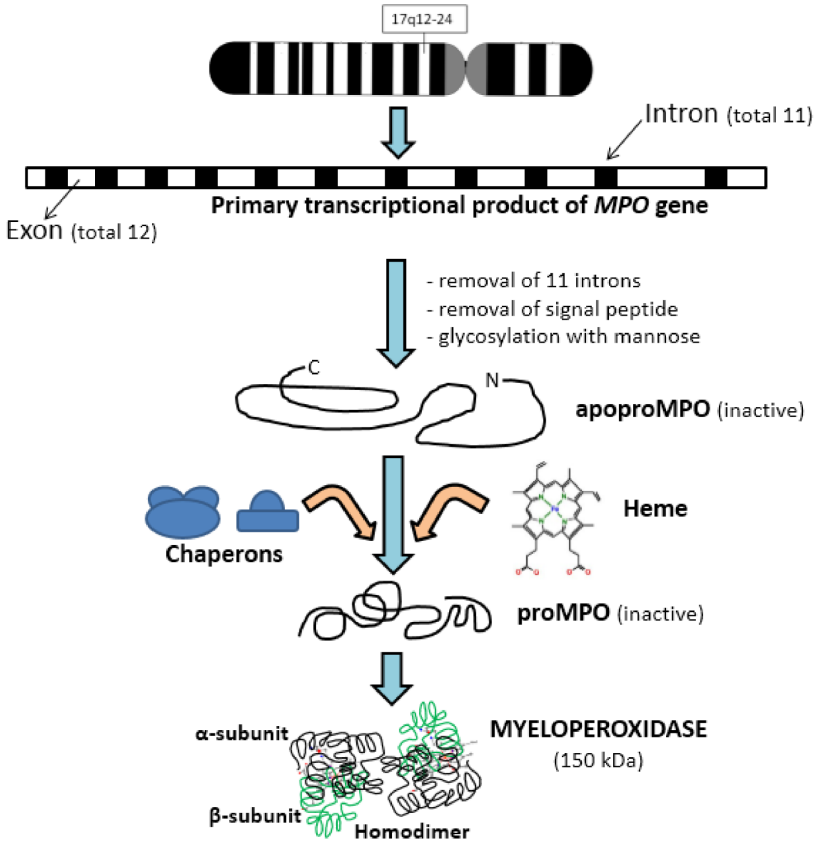
oksijen-bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler Oksijen-bağımlı mekanizmalar MPO sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. MPO demir içeren bir hem proteini olup, vücudun savunma sistemlerinde ve inflamatuar doku hasarında önemli bir rol oynamaktadır. Fagositoz gerçekleştikten sonra, NADPH oksidaz çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperokside dönüştürür. Daha sonra süperoksid, süperoksid dismutaz (SOD) ile hidrojen perokside dönüştürülür. MPO'nun varlığında peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren HOCl'ye dönüştürülür (Şekil 3.1.) (Grishkovskaya et al., 2017; Kettle & Winterbourn, 2016; Tasneem et al., 2018)



Şekil 3.1. *MPO'nun olduğu reaktif oksijen türlerinin üretimi (Tasneem, Bafna, Vyas, & Gupta, 2018)*

4. MİYELOPEROKSİDAZ GENİ VE GEN VARYASYONLARI

MPO, 11 intron ve 12 eksondan oluşan 17q23.1 kromozomunda yer alan yaklaşık 11kb'lik tek bir gen tarafından kodlanan bir hem proteinidir. MPO promotor bölgesinde bulunan Alu reseptör bağlanma bölgesi (AluRRE) değişik nükleer reseptörler tarafından tanınır. Bu reseptörlerden biri de Sp1 reseptörüdür. Sp1 reseptör bağlanma bölgesi taşıyan homozigot bireylerde Sp1 bağlanma bölgesi taşımayan bireylere göre 25 kat daha fazla MPO gen transkripsiyonu gözlenir (Şekil 4.1.) (Khan et al., 2018).



Şekil 4.1. *MPO sentezi (Khan, Alsahli, & Rahmani, 2018)*

MPO geninde tanımlanan en yaygın genetik varyasyonlar MPO-463G>A ve MPO-129G>A'dır. Promoter bölgesinde –463'te (rs2333227) tanımlanan G'den A'ya baz değişimini içeren önemli bir fonksiyonel polimorfizmin, SP1 transkripsiyon faktörünün geri dönüşümlü bağlanması ile MPO'nun aktivitesi ile pozitif olarak ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, -463G allelinin, MPO serum konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre nispeten daha yüksek olduğu çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda –463G>A'nın, SP1 için bağlanma bölgesini yok ettiğini ve bunun da hücrede MPO enzim ekspresyonunun azalmasına neden olduğunu gösterilmiştir. Başka bir polimorfizmde, promoter bölgesinde –129'te (rs34097845) tanımlanan G>A'ya baz değişimi, SP1 bağlanma verimliliğini ortadan kaldırarak transkripsiyon başlangıç bölgesini değiştirmektedir. AA/AG genotiplerine kıyasla GG genotipi, KAH, iskemik olaylar ve endotel disfonksiyonunun önemli bir prediktörüdür (Arslan et al., 2017; Khan et al., 2018; Wang et al., 2017; Zhong et al., 2009).

5. MİYELOPEROKSİDAZ GEN VARYASYONLARI VE KORONER ARTER HASTALIĞI

KAH, genetik faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. Çevresel faktörler ve genetik polimorfizmler bu hastalığa yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılan genom çalışmalarında, SNP'lerle bazı karmaşık hastalıklar arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Nötrofiller ailesinin bir üyesi olan ve hem grubu içeren inflamatuar doku hasarında görev alan MPO, KAH'ında önemli bir biyobelirteçtir (Arslan et al., 2017; Khan et al., 2018; Ndrepepa, 2019; Nikpoor, Turecki, Fournier, Théroux, & Rouleau, 2001; Wang et al., 2017; Zhong et al., 2009) . MPO genine tanımlanan iki SNP'nin (-463G/A ve -129G/A) MPO protein seviyesini ve aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir, ancak MPO polimorfizmleri ve KAH riski arasındaki ilişkiler çelişkilidir. Bu nedenle, -463G/A ve -129G/A polimorfizmlerinin KAH riski ile ilişkilerini daha iyi anlamak için son yıllarda yapılan çalışmaları inceledik (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. Referans çalışmalardaki genotip frekansı

	Gen	Hasta			Kontrol			
Referans	(SNP)	**AA**	**AG**	**GG**	**AA**	**AG**	**GG**	P
Nikpoor ve ark.	MPO-463G/A	3	75	151	19	78	120	0.23
Chen ve ark.	MPO-463G/A	8	69	152	21	74	135	0.03
Zotova ve ark.	MPO-463G/A	47	368	682	72	488	854	0.83
Katakami ve ark.	MPO-463G/A	1	37	188	37	645	2911	0.85
Ergen ve ark.	MPO-463G/A	21	52	27	20	47	33	0.66
Berg ve ark.	MPO-129G/A	0	23	107	0	17	83	0.35
Zotova ve ark.	MPO-129G/A	6	156	976	12	207	1258	0.28
Hu ve ark.	MPO-129G/A	0	57	210	0	25	53	0.09

Giderek artan sayıdaki çalışma sonucunda, MPO'nun KAH patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği göstermektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon, KAH'nın patogenezinde önemli rol oynamaktadır ve MPO, LDL oksitleme ve nitrik oksidi tüketme özelliği sayesinde KAH insidansını etkilemektedir. MPO -463G/A ve -129G/A'nın, MPO protein seviyesini ve aktivitesini düzenlediği bildirilmiştir. Bu gendeki polimorfizmlerin KAH riski ile ilişkili olabileceği varsayılabilir (Arslan et al., 2017; Ergen, İsbir, Timirci, Tekeli, & İsbir, 2011; Zhong et al., 2009).

Nikpoor ve ark., KAH olgularında MPO geninin A alelinin daha az sıklıkta olduğunu göstermiştir. Resesif bir modelde, AA genotipine sahip hastalarda düşük KAH riski olğunu rapor etmişlerdir (olasılık oranı 0.138,% 95 güven aralığı 0.040-0.474). İlaveten baskın bir modelde GG'ye karşı AA veya AG için önemli bir koruyucu rol olabileceğini tespit etmişlerdir (olasılık oranı 0.639,% 95 güven aralığı 0.436-0.937). Çalışma sonucu olarak, MPO geninin -463G/A polimorfizminin KAH riskini etkilediğini göstermişlerdir (Nikpoor et al., 2001).

Çinde 229 KAH ve 230 kontrol bireyi içeren çalışma grubunda MPO geninin -463G>A polimorfizmi incelenmiştir. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre hem A/A genotipi hem de A alelinin frekansları daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Çok değişkenli lojistik regresyon, AA genotipi taşıyan kişilerde erken KAH riskinin, G/ G genotipini taşıyan bireylere göre % 83 oranında azaldı gösterilmiştir (OR = 0.172,% 95 CI: 0.057-0.526, p = 0.002). Çalışma sonucunda miyeloperoksidaz geninin -463G> A polimorfizminin Çinli bireylerde erken KAH ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca AA genotipinin erken KAH'ye karşı koruyucu bir faktör olabileceğini önermişlerdir (Zhong et al., 2009).

İsveç'te yapılan bir çalışma -463G / A polimorfizmi için, kadınlarda veya erkeklerde KAH riskiyle hiçbir ilişki gözlenmemiştir (Zotova et al., 2009).

Japonya'da 3819 tip 2 diyabet hastanın yer aldığı ve tip 2 diyabet ile KAH arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, -463G/A polimorfizmi ile KAH arasında ilişki bulunamamıştır (Katakami et al., 2010).

Türkiye'de Ergen ve ark. tarafından yapılan ve 100 miyokardiyal enfarktüs hastası ile 100 sağlıklı kontrol bireyi içeren çalışma da -463G/A polimorfizmi PZR-RFLP methodu ve ELİZA yöntemi ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda miyokard infarktüsü olayından sonra hastalarda MPO düzeylerinin arttığı ancak MPO −463G/A polimorfizminin MPO düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, serum toplam kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinin ve sigara içiminin MPO enzimlerinin artışlarına katkıda bulunan faktörler olduğu da bulmuştur. KAH'de MPO düzeylerinin arttığını ancak MPO −463G/A polimorfizminin MPO düzeylerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Ergen et al., 2011).

Berg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 130 KAH ve 100 sağlıklı bireyden oluşan grupta MPO −463G/A ve MPO -129G>A polimorfizimleri incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bu iki polimorfizmle KAH arasında bir ilişki görülmemiştir (Berg et al., 2009).

Zotova ve ark. Yaptığı çalışmada MPO -129G/A promoter polimorfizminin A aleli, kadınlarda azalmış KAH riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Zotova et al., 2009).

MPO -129G/A promoter polimorfizmleri ve KAH riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 267 hastadan kan örnekleri alınmıştır. MPO 129 lokus G ve A alel frekansı sırasıyla 0.893 ve 0.107 bulunmuştur. Farklı genotipler arasında serum MPO aktivitesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Çalışma sonucunda MPO 129 lokus polimorfizmi ve serum MPO aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olamadığı ve MPO 129 lokus polimorfizminin, KAH riski arasında bir ilşki görülmediği rapor edilmiştir.

KAH ile MPO -463G/A polimorfizmi etnik olarak incelendiğinde, GG genotipi Asyalılarda artmış KAH riski ile ilişkili olarak rapor edilmiştir, ancak Kafkasyalılarda KAH ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. 129G / A polimorfizmi ile ilgili olarak, Asyalılarda ve Kafkasyalılarda GG genotip ve KAH riski görülmemiştir. Bu sonuçların altında yatan nedenler farklı genetik geçmişler ve çevresel faktörler, etnik gruplar arasındaki farklılıklar olarak açıklanabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda örnek boyutu nispeten küçüktür ve MPO gen polimorfizmi ile CAD riski, özellikle MPO -129A/G arasındaki ilişkiyi tahmin etmek için yeterli gücü sağlayamayabilir.

6. SONUÇLAR

MPO 436A varyant genotipi KAH etiyolojisinde bir risk faktörü olabilir. MPO -129G/A gen polimorfizminin KAH riski ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha büyük örnek boyutlarını içeren çalışmalar yapılmalıdır. MPO 463G/A polimorfizminin KAH riski ile ilişkisini daha da aydınlatmak için farklı etnik popülasyonları da içeren iyi tasarlanmış ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arnhold, J. (2004). Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry (Mosc), 69*(1), 4-9. doi:10.1023/b:-biry.0000016344.59411.ee

2. Arslan, S., Berkan, Ö., Bayyurt, B., Beton, O., Şahin, N. L. Ö. L., & Aydemir, E. I. (2017). Effects of MPO-463G/A and -129G/A polymorphisms on coronary artery disease risk and patient survival in a Turkish population. *Biomedical reports, 7*(6), 547-552. doi:10.3892/br.2017.995

3. Berg, K. K., Madsen, H. O., Garred, P., Wiseth, R., Gunnes, S., & Videm, V. (2009). The Additive Contribution from Inflammatory Genetic Markers on the Severity of Cardiovascular Disease. *Scandinavian Journal of Immunology, 69*(1), 36-42. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02187.x

4. Brown, B. A., Williams, H., & George, S. J. (2017). Chapter Six - Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. In R. A. Khalil (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 147, pp. 197-237): Academic Press.

5. Daugherty, A., Dunn, J. L., Rateri, D. L., & Heinecke, J. W. (1994). Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation, 94*(1), 437-444. doi:10.1172/JCI117342

6. Ergen, A., İsbir, S., Timirci, Ö., Tekeli, A., & İsbir, T. (2011). Effects of myeloperoxidase −463 G/A gene polymorphism and plasma levels on coronary artery disease. *Molecular Biology Reports, 38*(2), 887-891. doi:10.1007/s11033-010-0181-4

7. Gray, E., Thomas, T. L., Betmouni, S., Scolding, N., & Love, S. (2008). Elevated myeloperoxidase activity in white matter in multiple sclerosis. *Neuroscience Letters, 444*(2), 195-198. doi:https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.08.035

8. Grishkovskaya, I., Paumann-Page, M., Tscheliessnig, R., Stampler, J., Hofbauer, S., Soudi, M., . . . Obinger, C. (2017). Structure of human promyeloperoxidase (proMPO) and the role of the propeptide in processing and maturation. *The Journal of biological chemistry, 292*(20), 8244-8261. doi:10.1074/jbc.M117.775031

9. Hajar, R. (2017). Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views, 18*(3), 109-114. doi:10.4103/heartviews.heartviews_106_17

10. Hao, W., & Friedman, A. (2014). The LDL-HDL Profile Determines the Risk of Atherosclerosis: A Mathematical Model. *PLoS ONE, 9*.

11. Katakami, N., Kaneto, H., Matsuoka, T. A., Takahara, M., Imamura, K., Ishibashi, F., Yamasaki, Y. (2010). Accumulation of gene polymorphisms related to oxidative stress is associated with myocardial infarction in

Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis, 212*(2), 534-538. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.010

12. Kettle, A., & Winterbourn, C. (2016). Chapter 12: Myeloperoxidase: structure and function of the green heme peroxidase of neutrophils (pp. 272-308).

13. Khan, A. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2018). Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med Sci (Basel), 6*(2). doi:10.3390/medsci6020033

14. Koziol-Montewka, M., Kolodziejek, A., & Oles, J. (2004). Study on Myeloperoxidase Role in Antituberculous Defense in the Context of Cytokine Activation. *Inflammation, 28*(2), 53-58. doi:10.1023/B:IFLA.0000033020.28446.a6

15. Luyao, C., Shushan, Z., Ruizheng, S., & Guogang, Z. (2013). GW24-e0526 The Relationship Between MPO-463 G/A, MPO-129 G/A Gene Polymorphism and Coronary Heart Disease:a Meta-Analysis. *Heart, 99*(Suppl 3), A117-A118. doi:10.1136/heartjnl-2013-304613.318

16. Meisinger, C., Baumert, J., Khuseyinova, N., Loewel, H., & Koenig, W. (2005). Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation, 112*(5), 651-657. doi:10.1161/circulationaha.104.529297

17. Ndrepepa, G. (2019). Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta, 493*, 36-51. doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022

18. Nikpoor, B., Turecki, G., Fournier, C., Théroux, P., & Rouleau, G. A. (2001). A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J, 142*(2), 336-339. doi:10.1067/mhj.2001.116769

19. Olza, J., Aguilera, C. M., Gil-Campos, M., Leis, R., Bueno, G., Martínez-Jiménez, M. D., Gil, A. (2012). Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes Care, 35*(11), 2373-2376. doi:10.2337/dc12-0614

20. Schmitt, D., Shen, Z., Zhang, R., Colles, S. M., Wu, W., Salomon, R. G., Hazen, S. L. (1999). Leukocytes Utilize Myeloperoxidase-Generated Nitrating Intermediates as Physiological Catalysts for the Generation of Biologically Active Oxidized Lipids and Sterols in Serum. *Biochemistry, 38*(51), 16904-16915. doi:10.1021/bi991623w

21. Steinl, D. C., & Kaufmann, B. A. (2015). Ultrasound imaging for risk assessment in atherosclerosis. *Int J Mol Sci, 16*(5), 9749-9769. doi:10.3390/ijms16059749

22. Tasneem, R., Bafna, D. A., Vyas, N., & Gupta, R. (2018). Role of soluble silica in alleviating oxidative stress in soybean crop. *Indian Journal Of Agricultural Research, 52*. doi:10.18805/IJARe.A-4882

23. Teismann, P. (2014). [Myeloperoxidase in the neurodegenerative process of Parkinson's disease]. *Dtsch Med Wochenschr, 139*(3), 99-102. doi:10.1055/s-0033-1359907

24. Wang, Y., Chen, X.-Y., Wang, K., Li, S., & Zhang, X.-Y. (2017). Myeloperoxidase polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Medicine, 96*(27), e7280-e7280. doi:10.1097/MD.0000000000007280

25. Yang, W.-J., Wang, M.-Y., Pan, F.-Z., Shi, C., & Cen, H. (2017). Association between MPO-463G>A polymorphism and cancer risk: evidence from 60 case-control studies. *World journal of surgical oncology, 15*(1), 144-144. doi:10.1186/s12957-017-1183-7

26. Zhong, C., Quanzhong, Y., Genshan, M., Hua, Z., Ruolong, Z., Jiahong, W., & Chunheng, G. (2009). Myeloperoxidase gene-463G > A polymorphism and premature coronary artery disease. *Genetics and molecular biology, 32*(2), 260-263. doi:10.1590/S1415-47572009005000035

27. Zotova, E., Lyrenäs, L., de Faire, U., Morgenstern, R., Gigante, B., & Bennet, A. M. (2009). The myeloperoxidase gene and its influence on myocardial infarction in a Swedish population: protective role of the -129A allele in women. *Coron Artery Dis, 20*(5), 322-326. doi:10.1097/MCA.0b013e32832da06d

Bölüm 21

NİTRİK OKSİT-SOLUBL GUANİLİL SİKLAZ SİNYAL YOLAĞI: ESKİ OYUNDA YENİ OYUNCULAR

A. Sencer YURTSEVER[1]
R. Nalan TİFTİK[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi A. Sencer Yurtsever, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
2 Dr. Öğr. Üyesi R. Nalan Tiftik, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD

Doğada bulunan en küçük 10 stabil molekülden birisi olan (Lancaster ve ark., 1992) nitrik oksit (NO) organizmada oldukça geniş bir aralıkta yaygın etkiler göstermektedir. Etki mekanizması açısından NO'nun etkileri direkt ve indirekt olarak iki ayrı grupta değerlendirilebilir. Direkt etkiler nitrik oksidin garip ya da sıra dışı olarak tanımlanabilecek kimyasal özellikleri nedeni ile oluşan etkilerdir. NO moleküler yapısında son yörüngesinde eşlenmemiş bir elektron içeren yüksüz bir serbest radikaldir. Bu eşlenmemiş elektron NO'ya paramanyetik özellik kazandırır (Beckman ve ark., 1996). Bu nedenle geçiş metalleri olarak adlandırılan ve moleküler yapısında son yörüngesinde eşlenmemiş elektron bulunduran metallerin iyonları ile hızla reaksiyona girer. Nitrik oksidin geçiş metali içeren proteinlerin yapısındaki geçiş metalleri ile reaksiyonu sonucunda stabil metal-nitrozil kompleksleri oluşur (Wink ve ark., 1997). Organizmada en çok bulunan geçiş metali demirdir. Yapısında demir içeren proteinler ile oluşan reaksiyonlar nitrik oksidin önemli etkilerinin ortaya çıkmasına aracılık eder. Vücutta en yaygın bulunan yapısında demir içeren proteinler hem grubu içeren proteinlerdir. Nitrik oksitin geçiş metalleri ile reaksiyonu sonucu metal-nitrozil kompleksi oluşumunun organizmadaki en yaygın örneği yapısında ferröz demir içeren solubl guanilil siklaz (sGC) (Stone ve ark., 1997) ile etkileşimidir. Nitrik oksit bunun dışında ferröz demir içeren sitokrom oksidaz (Cleeter ve ark., 1994; Torres ve ark.,1998) ve ferrik hem içeren katalaz (Brown, 1995) ile de etkileşmektedir.

Organizmada NO'nun etkilerine aracılık eden temel enzim sGC'dir. Bir nükleotidil siklaz olan sGC, yapıca ve katalitik mekanizması açısından benzerlik gösterdiği adenilil siklazlarla (Beste ve ark., 2012) birlikte nükleotidil siklazların (NC) en büyük grubu olan sınıf III nükleotidil siklazları oluşturur (Sinha ve ark., 2006). Sitozolde bulunan sGC, yapısında hem grubu içeren bir enzimdir. sGC, NO'nun en duyarlı reseptörü olarak (Martin ve ark., 2005) kabul edilir. Memelilerin tüm dokularında yaygın olarak eksprese edilir ve NO'nun kardiyovasküler, gastrointestinal ve sinir sistemlerindeki birçok etkisinde kilit rol oynar. Heterodimerik yapıda olan sGC Bir 80 kDa α subuniti ve bir 70 kDa β subunitinden oluşur (Kamisaki ve ark.,1986). Yapılan çalışmalarda sGC'nin iki izoformu olduğu gösterilmiştir: α1β1 ve α2β1. Bu izoformlardan en yaygın olarak eksprese edileni α1β1 izoformudur (Derbyshire ve ark., 2009) ve birçok dokuda eksprese edilmektedir. α2β1 izoformu ise daha kısıtlı bir ekspresyon gösterir. Bu izoform beyin plasenta, uterus, pankreas, dalak ve fetüs dokularında saptanmıştır (Budworth ve ark., 1999, Derbyshire ve ark., 2009).

Enzimin β subuniti, amino asit diziliminde 105. sırada bulunan histidin rezidüsüne bağlı bir ferröz (Fe^{+2}) hem prostetik grubu içermektedir. NO sensörü (SONO) olarak da adlandırılan (Nioche ve ark., 2004) bu bölge için başlangıçta "hem NO bağlanma bölgesi" (HNOB) ismi kul-

lanılmıştır (Iyer ve ark., 2003). Ancak, yakın zamanlarda bu bölgenin bakterilerdeki guanilat siklazlarda bulunan analoglarının oksijeni de NO gibi bağlayabildiği saptandığından ötürü "hem nitrik oksit oksijen bağlanma bölgesi" (H-NOX) olarak adlandırılmıştır (Pellicena ve ark., 2004; Montfort ve ark., 2017). NO ferröz hem demirine bağlandığında demirin histidin 105 rezidüsü ile bağlantısı kopar. Demirin ayrılması ile hem grubu tarafından sGC'nin inhibisyonu ortadan kalkar ve sGC katalitik olarak aktive olur (Martin ve ark., 2005). NO'nun hem demirine bağlanması sonucunda sGC'nin katalitik aktivitesi 100-400 kat artar (Derbyshire ve ark., 2009).

Normal koşullarda aktive olan sGC sitozolde guanozin trifosfattan (GTP) siklik guanozin monofosfat (cGMP) biyosentezini katalizler. Hücre içinde konsantrasyonu artan cGMP protein kinaz G'nin (PKG) aktivasyonuna yol açar (Moncada ve ark., 1991; Moncada ve ark., 1993). Aktive olan PKG hem sitozolik Ca^{2+}'un sarkoplazmik retikuluma geri alınımını arttırır, hem de Ca^{2+}' un hücre dışına atılımını ve kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının açılmasını sağlar (Carvajal ve ark., 2000; Weisbrod ve ark., 1998; Cohen ve ark., 1999; Ignarro ve ark., 1985; Ledoux ve ark., 2006). Bunun sonucunda intrasellüler Ca^{2+} düzeyi düşer, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) tarafından myozin fosforilasyonu sonlanır ve düz kas gevşemesi gerçekleşir (Webb, 2003; Mizuno ve ark., 2008; Lee ve ark., 1997, Word ve ark., 1994). Damar endotelinden salınan NO bu mekanizma ile vazodilatasyona yol açar. Kan basıncının düzenlenmesinde NO'nun anahtar öneme sahip bu etki mekanizması hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde etkili ilaçların geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır.

Nitrik oksidin sGC aracılıklı etkisinde temel alt efektörün cGMP olduğu uzun süredir açık bir olgu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte 1969 yılında rat akciğer homojenatlarında sGC'nin ATP (adenozin 5' trifosfat), CTP (sitidin 5' trifosfat), dGTP (deoksi guanozin 5' trifosfat), ITP (inozin 5' trifosfat) ve UTP (uridin 5' trifosfat) tarafından kompetitif olarak inhibe edildiğinin gösterilmesi, sGC'nin GTP'den başka nükleotidleri de substrat olarak kullanabileceğini akla getiren ilk çalışma olmuştur (Hardman ve Sutherland, 1969). Bunu takiben sGC'nin cGMP dışında başka siklik nükleotidleri de sentezleyebileceği iddiası ilk olarak 1970'li yıllarda ortaya atılmıştır (Garbers ve ark., 1975) ancak, bu konu yapılan farklı araştırmalarda elde edilen çelişkili bulgular nedeni ile uzun bir süre boyunca tartışmalı olarak kalmıştır. Aynı yıllarda fare karaciğer homojenatında CTP ve Mn^{+2} varlığında cCMP (siklik sitidin monofosfat) oluşumu gösterilmiş (Cech ve Ignarro, 1978), ancak başka bir çalışmada elde edilen bulgular oluşan nükleotidin cCMP değil dCTP (deoksi sitidin 3' 5'trifosfat) ve 5'CMP (5' sitidin monofosfat) olduğunu ortaya koymuştur

(Gaion ve ark., 1979). Ancak, 2003 yılında yapılan bir çalışmada sGC'nin GTP'den cGMP sentezinin; ADP, ATP, ITP, GDP (guanozin difosfat) ve sGC'in doğal substratı olan GTP'nin de içinde olduğu çeşitli pürin ve pirimidin nükleotidlerinin MANT (N-Metilantranilol) türevleri tarafından kompetitif yolla inhibe edildiği gösterilmesi, bu siklik nükleotidlerin de sGC'nin substratı olabileceğini akla getirmektedir (Gille ve ark., 2004). Bununla birlikte bu hipotez uzun süre boyunca açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bugüne kadar cCMP, cIMP (siklik inozin monofosfat), cUMP (siklik uridin monofosfat) gibi diğer siklik nükleotidlerin varlığı ve etkileri ile ilgili olarak ortaya konulan bulguların tartışmalı olmasının önemli nedenlerinden birisi, standart (canonical) ikincil ulaklar olan cAMP (siklik adenozin monofosfat) ve cGMP'nin aksine diğer siklik nükleotidlerin dokulardaki miktarlarının çok daha düşük olmasıdır. Diğer bir etken de cAMP ve cGMP analizi için kullanılan oldukça hassas ve spesifik immünolojik, fluoresan ve radyoaktif tabanlı yöntemlere (Post ve ark., 2000; Bähre ve Kaver, 2017) kıyasla hassasiyeti düşük, çapraz reaktivite oranı yüksek metodların kullanılması ve o dönemde kullanılan hızlı atom bombardımanı kütle spektrofotometresi gibi yöntemlerin düşük düzeyde bulunan bu proteinleri gereken hassasiyetle analiz edememesidir (Newton ve ark., 1984). Yöntemlerin duyarlılığının düşük olmasından ötürü hatalı sonuçlar ortaya çıkmış ve kimi zaman bir siklik nükleotide ait bulgular başka bir siklik nükleotidle karışabilmiştir (Seifert ve ark., 2015, Seifert, 2017). Ancak günümüzde geliştirilen yüksek performanslı sıvı kromatografi-kütle spektrofotometresi (HPLC-MS/MS) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi kuadrupol uçuş zamanlı kütle spektrofotometresi (HPLC–MS/TOF) gibi yüksek sensitivitesi ve seçiciliği bulunan yöntemler, siklik nükleotidlerin varlığı ve etkileri ile ilgili daha net kanıtlar ortaya konulmasını sağlamıştır (Hasan ve ark., 2014; Hartwig ve ark., 2014).

İnsanTh2 lenfositleri, endotelyal hücreleri, kardiyak fibroblastlar, hepatositler, diş pulpa kök hücrelerinde bazal koşullarda cCMP ve CUMP'nin varlığı gösterilmiştir. Çeşitli memeli primer hücrelerinde de bu siklik nükleotidlerin varlığı ortaya konmuştur. Rat kardiyak fibroblastları, pulmoner arter endotel hücreleri ve astrositlerinde cCMP ve cUMP'nin bulunduğu gösterilmiştir (Hartwig ve ark., 2014; Morrow ve ark., 2017). Rat astrositlerinde cCMP ve cUMP cGMP'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Hartwig ve ark., 2014). Hücre hatlarında yapılan çalışmalarda HEK293 (insan embriyonik böbrek hücreleri), A549 (akciğer epitel hücreleri), Capan1(pankreas epitel hücreleri), MDA ve MCF-7'nin (meme bez epitel hücreleri) yanı sıra MDCK (köpek böbrek epitel hücreleri), J774(fare makrofajları) ve CHO hücre hatlarında da (çin hamster over hücreleri) cCMP ve cUMP eksprese edilmektedir. Bu-

nun yanı sıra çeşitli kanser hücre hatları ile bitki hücrelerinde de bu siklik nükleotidlerin varlığı gösterilmiştir (Hartwig ve ark., 2014; Marondedze ve ark., 2017). HPLC-MS/MS ve HPLC–MS/TOF yöntemlerinin kullanılması, cAMP dışındaki diğer siklik nükleotid monofosfatların (cNMP) ve hatta ikincil ulak olduğu kuşku götürmez olarak ortaya konulmuş cGMP'nin bile daha düşük düzeyde bulunması ve biyolojik matriksler olan organlarda saptanmasının çok güç olmasına rağmen bu siklik nükleotidlerin varlığının gösterilebilmesini sağlamıştır. Rat akciğer, böbrek, dalak, karaciğer ve pankreasında cCMP'nin varlığı gösterilmiştir (Jia ve ark., 2014; Bähre ve ark, 2015). Benzer şekilde fare akciğer, dalak timüs ve üreme sisteminde de cCMP'nin varlığı gösterilmiştir (Bähre ve ark., 2015). Farelerde bazal koşullarda cUMP ekspresyonu saptanamamış ancak, farklı memeli hücrelerinde uygulandığında yüksek düzeyde cUMP oluşumuna yol açan Pseudomonas aeruginosa nükleotidil siklaz toksini ExoY (Beckert ve ark., 2014b) uygulandıktan sonra fare akciğerinde artmış cUMP düzeyleri saptanmıştır (Bähre ve ark., 2015).

Uzun süredir sGC'nin NO tarafından stimüle edildiğinde hücre içinde sentezlenen tek ikincil ulağın cGMP olduğu kabul edilse de yakın zamanlarda bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bazı koşullar altında gerçeğin daha farklı olabileceğini düşündürmektedir. Olasılıkla sGC NO tarafından aktive edildiğinde yalnız GTP'den cGMP oluşumunu katalizlememekte, başka siklik nükleotid monofosfatların sentezine de aracılık etmektedir. Oluşan bu nükleotid monofosfatların ortaya koydukları etki cGMP'nin oluşturduğu etkiden farklı olabilmektedir.

Yakın zamanlarda yüksek düzeyde sensitivitesi ve spesifitesi bulunan yüksek performanslı sıvı kromatografi tandem kütle spektrometri (HPLC-MS/MS) yönteminin kullanıldığı bir çalışmada saflaştırılmış sGC'nin ortamda farklı nükleotid trifosfatlar bulunduğunda cAMP, cCMP, cIMP, cTMP (siklik timidin monofosfat) gibi siklik nükleotid monofosfatların sentezini katalizlediği gösterilmiştir (Beste ve ark., 2012; Gao, 2016). İlginç olan bulgu ise sGC'nin ortamda ITP bulunduğunda nerede ise cGMP'nin sentez hız ve miktarına yakın bir hız ve miktarda cIMP sentezini katalizlediğinin gösterilmesidir (Beste ve ark., 2012). Yakın zamanlarda izole domuz koroner arterlerinin kullanıldığı bir çalışmada ise endoteli korunmuş koroner arterlerde hipoksinin cIMP düzeylerinin artışına yol açtığı gösterilmiştir. Buna ek olarak hipoksiye maruz bırakılan endoteli uzaklaştırılmış izole koroner arterlere NO donörü DETA-NO (2,2′-(Hidroxinitrozohidrazono) bis-etanimin) uygulandığında cIMP düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Ortama sGC inhibitörü ODQ (H-[1,2,4]Oksadiazolo[4,3-a] kinoksalin-1-bir) eklenmesi DETA-NO tarafından indüklenen cIMP artışını ortadan kaldırmıştır. Benzer şekilde ortama ITP eklendiğinde endoteli korunmuş arterlerde cIMP düzeyinin arttığı gözlenmiştir. İlginç bir bulgu

olarak, DETA-NO uygulanan arter preparatları hipoksik koşullara maruz bırakıldığında cIMP düzeyleri daha da yükselmiştir (Chen ve ark., 2014). İzole organ banyosu deneylerinde bu preparatlarda DETA-NO uygulamasının hipoksik koşullarda kontraksiyon yanıtını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir. Hem-bağımsız sGC aktivatörü cinaciguat (Bay 58 2677) (Follman ve ark., 2013) endoteli uzaklaştırılmış arter preparatlarında hipoksiye yanıt olarak artan cIMP düzeylerini belirgin olarak yükseltmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde nitrik oksitin sGC aktivasyonu yolu ile cIMP sentezine karıştığını düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, uzun bir süre önce ilk kez izole köpek safen venlerinde varlığı gösterilen "vazokonstriksiyonun hipoksik güçlendirilmesi" fenomenini akla getirmektedir. İzole damar preparatları vazokonstriktör ajan uygulanarak kontrakte edildiğinde dokunun hipoksiye maruz bırakılmasının vazokonstriksiyon yanıtlarını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir (Vanhoutte, 1976). Vazokonstriksiyonun hipoksik güçlendirilmesi fenomeni daha sonra yapılan çalışmalarda konfirme edilmiştir (De Mey ve Vanhoutte, 1982; De Mey ve Vanhoutte, 1983; Graeser ve Vanhoutte, 1991). Bu yanıtın endotelyal hücrelerden salıverilen ve yakındaki düz kas hücrelerine difüze olarak etki oluşturan bir vazokonstriktör maddeye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Rubanyi ve Vanhouette, 1985). Hipoksiye maruz kalan arterlerde gözlenen vazokonstriksiyon artışının endotel bağımlı olduğu ve endoteli korunmuş arterlerde nitrik oksit etkisi ile oluştuğu, endoteli uzaklaştırılmış arterlerde ise nitrik oksit donörü verilmesinin vazokonstriksiyonda artışa neden olduğu gösterilmiştir (Graeser ve Vanhoutte, 1991; Lin ve ark., 1991). Başka bir çalışmada ise vazokonstriksiyon yanıtında artışın nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME [N(ω)-nitro-L-arginin metil ester] ya da sGC inhibitörü ODQ ve NS028 varlığında ortadan kalktığı gösterilmiştir (Chan ve ark., 2011). Ortama cGMP analoğu 8-bromo-cGMP uygulanmasının kontraksiyon yanırtını artırmaması ile birlikte düşünüldüğünde bu bulgular nitrik oksitin sGC aktivasyonu aracılığı ile bu etkiye karıştığını ancak, sGC'nin cGMP dışında başka bir protein ile etkileşmiş olabileceğini akla getirmektedir. Hipoksinin NO tarafından aktive edilen sGC tarafından cIMP sentezine neden olabildiği de gözönüne alındığında bu fenomenin cIMP aracılığı ile oluştuğu öne sürülebilir.

Bunun yanı sıra sGC α1β1 izoformu içeren plazmidle transfekte edilen HEK293 (insan embriyonik böbrek 293) hücrelerinin kullanıldığı bir hücre kültürü deneyinde, ortama NO donorü sodyum nitroprussid (SNP) ve non-selektif fosfodiesteraz (PDE) inhibitörü IBMX (İzobütil metil ksantin) uygulandığında hızlı ve belirgin cGMP sekresyonunun yanı sıra geçici bir cAMP ve yavaş ilerleyen ancak devamlı olduğu gözlenen bir cCMP sekresyonu saptanmıştır (Bähre ve ark., 2014). cAMP, cCMP ve cUMP'nin düzeyleri cGMP'ye göre çok daha düşük olarak bulunmuştur.

Hücre kültürü ortamına ODQ uygulandığında siklik nükleotidlerin sekresyonu ortadan kalkmıştır. Bu bulgular ışığında NO tarafından aktive edilen sGC'ın daha düşük düzeyde olmakla birlikte cGMP dışında diğer siklik nükleotidlerin sentezine de karıştığı görülmektedir.

sGC'nin yapısındaki α1 ve β1 proteinlerinin c-terminal bölgelerinin 467–690. ve 414–619. rezidülerince oluşturulan katalitik bölgesinin partiküler guanilil siklaz (pGC) ve adenilil siklazların (AC) katalitik bölgeleri ile yüksek düzeyde özdeşlik gösterdiği bilinmektedir (Winger ve Marletta, 2005, Derbyshire ve ark., 2009). İlk olarak sGC'nin AC ile homolojisine dayalı olarak yapılan modelleme çalışmalarının ortaya koyduğu verilere dayalı olarak sGC'nin katalitik bölge dışında katalitik özelliği olmayan ikinci bir nükleotid bağlanma yerinin bulunduğu ileri sürülmüştür (Chang ve ark., 2005). Bunu takiben yapılan çalışmalar da sGC'nin allosterik bağlanma bölgesinin varlığını desteklemiştir (Winger ve ark., 2008; Derbyshire ve ark., 2009, Beste ve Seifert, 2012). Bu bölgeye Mn^{+2} varlığında GTP ya da ITP'nin bağlanmasının sGC tarafından cNMP'lerin sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (Beste ve ark., 2012).

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada cCMP ve cUMP'nin cAMP'nin alt efektörü olan protein kinaz A'yı (PKA) daha düşük potensle ancak yakın düzeyde bir efikasite ile aktive ettikleri gösterilmiştir (Wolter ve ark., 2011). cCMP'nin PKA'yı aktive ettiği başka bir çalışmada da doğrulanmıştır (Hammerschmidt ve ark., 2012). Bunun yanı sıra, cCMP ve cUMP'nin PKG'yi de cGMP'den daha düşük potens ve efikasite ile aktive ettikleri bulunmuştur (Wolter ve ark., 2011). Bununla uyumlu olarak başka bir çalışmada cCMP'nin PKG'yi aktive ettiği gösterilmiştir (Desch ve ark., 2010). Bu bulgulara ek olarak cCMP'nin, cAMP'nin etkilerine katkıda bulunduğu gösterilen hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı iyon kanallarından (HCN) HCN2 ve HCN4'ü de aktive ettiği bulunmuştur (Zong ve ark., 2012). Bunu destekleyen bir çalışmada elde edilen bulgular cCMP'nin HCN4'ün parsiyel agonisti olarak etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Akimoto ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise cCMP ve cIMP'nin HCN2'nin zayıf etkili agonistleri olduğu öne sürülmüştür (Ng ve ark., 2016). Buna ek olarak, cUMP'nin HCN2' nin güçlü bir agonisti olduğu gösterilmiş ve bu bulguyu destekleyen başka bir çalışmada cUMP analoglarının da HCN2 aktivitesi üzerine benzer şekilde etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Ng ve ark., 2016). Hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı iyon kanalları hem kardiyomyositlerde hem de nöronlarda ritmisitenin oluşumuna katkıda bulunurlar (Biel ve ark., 2009; DiFrancesco, 2010; Frère ve ark., 2004). Önemli fizyolojik işlevlerinin yanı sıra HCN'lerin nöropatik ağrı, absans epilepsi, aritmiler ve kalp yetmezliği gibi patolojik durumların gelişimine de karıştıkları gösterilmiştir (Cao ve ark., 2016). cCMP'nin bu uyarılabilir hücrelerde

HCN kanallarının voltaj değerlerini daha depolarize düzeye getirmesinin yanı sıra HCN kanallarının daha hızlı açılmasını ve daha yavaş kapanmasını sağladığı gösterilmiştir (Zong ve ark., 2012). cUMP'nin de HCN2 ve HCN4'ü cCMP'ye benzer şekilde aktive ettiği ortaya konulmuştur (Romanelli ve ark., 2016). Bu bulgular ışığında bu kuraldışı siklik nükleotidlerin HCN2 ve HCN4'ün modülatörleri olabilecekleri ileri sürülmüştür (Seifert, 2016).

Daha önceki çalışmalarda kuraldışı siklik nükleotidlerin yıkımından sorumlu PDE'lerin varlığı ile ilgili bulgular ortaya konulmuş olmasına rağmen, bu nokta uzun bir süre boyunca tartışmalı olarak kalmıştır. Farklı gruplar tarafından yapılan çalışmalarda bu siklik nükleotidlerden cCMP'nin yıkımını katalizleyen PDE'lerin varlığı öne sürülmüştür (Cheng ve ark., 1978; Kuo ve ark., 1978; Helfman ve ark., 1984; Newton ve ark., 1999). Bununla birlikte PDE'lerin siklik nükleotidlerin yıkımındaki etkinlikleri açısından değerlendirildiği bir çalışmada ve PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE4B, PDE5A, PDE8A, PDE9A'nın bulunduğu PDE izoformlarından hiçbirisinin cCMP'nin yıkımında rol oynamadığı ortaya atılmıştır (Reinecke ve ark, 2011). Bu bulgu PDE5A'nın cCMP'nin yıkımında etki göstermediğini ortaya koyan başka bir çalışmanın bulguları ile uyumludur (Desch ve ark., 2010). Buna ek olarak 2014 yılında yapılan ve NO'in sGC aracılığı ile cCMP ve cUMP sentezini katalizlediğinin gösterildiği bir çalışmada non spesifik PDE inhibitörü IBMX ortamdan uzaklaştırıldığında bu siklik nükleotidlerin düzeylerinde bir azalma olmadığının gösterilmesi cCMP ve cUMP 'nin pDE'ler tarafından yıkılmadığına işaret etmektedir (Bähre ve ark., 2014). Bu bulgu bir yandan sGC'nin biyosentezini katalizlediği cUMP ve cCMP'nin fosfodiesterazlar tarafından yıkılmaması; yani bu efektörlerin düşük düzeyde sentezlenmelerine rağmen etki ortaya koyabilmeleri anlamına gelebileceği için önemli olmakla beraber diğer yandan bu efektörlerin hücre içindeki konsantrasyonlarının hem zaman hem de uzamsal açıdan sınırlanmaması anlamına geleceği için yaşamla bağdaşmayan bir yönü olabileceğini de akla getirmektedir. Bu nedenle, bu siklik nükleotidlerin yıkımından sorumlu enzimlerin ya da sekestrasyon gibi inaktivasyon mekanizmalarının bulunması akla yakın gelmektedir. Nitekim, standart ikincil ulaklardan cGMP'nin vücutta akciğerler, barsaklar, böbrekler, beyin (koroid pleksus, beyin kapiller endoteli) ve plasenta gibi fizyolojik bariyerlerin bulunduğu dokularda yaygın olarak eksprese edilen ve özellikle böbreklerde ilaç atılımında önemli rol oynadığı gösterilen organik anyon transporteri 2 tarafından hücre dışına atıldığı gösterilmiştir (Cropp ve ark., 2008). cGMP'nin organik anyon transporteri 2 ve 3'ün de substratı olduğu bulunmuştur. Bu atılım mekanizmasına ek olarak cGMP ve cAMP'nin çoklu ilaç direnci proteinleri (MRP) olan MRP4 ve MRP5 tarafından hücre dışına atıldığı da gösterilmiştir (Russel ve ark.,

2008; Sager ve Rawna, 2009; Keppler, 2010; Laue ve ark, 2014). Bu bulgular ışığında kural dışı (non-canonical) cNMP'ler için de benzer atılım sistemlerinin varlığı gözardı edilmeyecek bir olasılık olarak öne çıkmaktadır. Gerçekten de yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada cCMP'nin MRP5 tarafından, cUMP'nin ise hem MRP 4 ve MRP5 tarafından substrat olarak kullanıldığı gösterilmiştir (Laue ve ark., 2014). Diğer cNMP'lerden cIMP, cXMP (siklik ksantosin monofosfat) ve cTMP'nin MRP'ler tarafından atılımına dair bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Öte yandan, cNMP'lerin yıkımından sorumlu enzimlerin IBMX ve papaverin gibi klasik PDE inhibitörlerinin etkisine dirençli enzimler olmaları da olasıdır. Nitekim, L-210 lösemi hücrelerinde cCMP'nin yıkımını katalizleyen bir multifonksiyonel PDE'nin varlığına ilişkin bulgular ortaya konulmuş ve bu PDE'nin enzimatik aktivitesinin papaverin ve IBMX tarafından inhibe edilmediği ancak, ortama nükleotid monofosfatların, nükleotid ortofosfatların ya da 2'3'cNMP lerin eklenmesi ile inhibe olduğu gösterilmiştir (Helfman ve ark., 1982).

Buna ek olarak hücre içinde bu siklik nükleotidleri yıkan PDE'lerin varlığını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yönde bulguların yer aldığı ilk çalışmalardan birinde sığır ve köpek kalbi homojenatlarında cUMP'yi yıkan bir PDE'nin varlığına ilişkin bulgular öne sürülmüştür (Hardman ve ark., 1969). Buna ek olarak rat adipositlerinde cUMP'yi yıkan bir PDE'nin varlığını destekleyen bulgular ortaya konulmuştur (Klotz ve Stock, 1971). PDE7A1'in, cCMP'nin yıkımını gerçekleştiren spesifik PDE olduğu da ortaya atılmıştır (Monzel ve ark., 2014). Benzer şekilde rat karaciğer homojenatlarında bulunan bir PDE'nin cGMP'den daha düşük affinite ile de olsa cIMP'nin yıkımını katalizlediği de gösterilmiştir (Moss ve ark., 1977). Bunun yanı sıra yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada saflaştırılmış PDE3A'nın cUMP'nin yıkımını katalizlediğini gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Enzimin cUMP'ye yönelik katalitik aktivitesi cAMP'ye yönelik katalitik aktivitesine yakın düzeyde bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen PDE'lerden PDE9A'nın cUMP'ye affinitesinin cAMP ve cGMP'den daha fazla olduğunun gösterilmesi çalışmanın ilginç bulgularından birisidir (Reinecke ve ark, 2011). Aynı çalışmada PDE9A'nın CIMP'nin yıkımını da katalizlediği gösterilmiştir. Buna ek olarak PDE3A ve PDE3B'nin ortamda cIMP konsantrasyonu 10 µM'a çıktığında cIMP'nin yıkımını cAMP'nin yıkımına yakın hızda katalizlediği bulunmuştur (Reinecke ve ark, 2011). cIMP'nin yıkımını katalizleyen PDE'lerin varlığına ilişkin başka bir bulgu da cAMP selektif bir PDE olarak değerlendirilen PDE4B2nin ortamda cIMP konsantrasyonu 10 µM olduğunda cIMP'nin yıkımını cAMP yıkımının yaklaşık %34 kadar bir hızda gerçekleştirdiğinin gösterilmesidir (Monzel ve ark., 2014, Schneider ve Seifert, 2016). Buna ek olarak PDE1A3'ün ortamda cIMP

konsantrasyonu 3 μM olduğunda cIMP'yi nerede ise cGMP'nin yıkım hızına yakın bir hızda yıktığı gösterilmiştir (Monzel ve ark., 2014, Schneider ve Seifert, 2016). cIMP'nin N-Metilantranoyl (MANT) flüoresan analoğu kullanılarak yapılan bir çalışmada ise PDE1B, PDE3A, PDE5A ve PDE9A'nın da cIMP'nin yıkımını katalizlediği konfirme edilmiştir (Reinecke ve ark., 2013). PDE3A'nın cUMP yıkımını katalizlediği fare kardiyomiyosit hücre hattında yapılan başka bir çalışmada da doğrulanmıştır. Çalışmada PDE3A, cUMP'nin yıkımını katalizleyen düşük afiniteli ve yüksek hızlı PDE olarak tanımlanmıştır (Berrisch ve ark., 2017). PDE3'ün iki izoformundan PDE3B'nin de cUMP'nin yıkımını katalizlediği ortaya konulmuştur (Ostermeyer ve ark., 2018).

cNMP'lerin hücre içinde etkilerini incelemek için geliştirilen yaklaşımlardan birisi bu proteinlerin membran permeabl analoglarının kullanılmasıdır. Bu amaçla ilk olarak dibütiril cNMP analogları kullanılmıştır. Bu analoglar daha hidrofilik olmalarından ötürü hücre zarını daha kolay geçmekte ve hücre içerisinde esterazların etkisi ile yapılarındaki bütiril gruplarından birisi koparak monobütiril cNMP'ler ortaya çıkmaktadır (Schultz ve ark., 1994, Seifert, 2015). Bu monobütiril analoglar cNMP'lerin etkilerini taklit etmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada dibütiril cCMP'nin fare aortik düz kaslarında relaksasyon yaptığı, buna ek olarak farelerde trombosit aggregasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Dibütiril cCMP'nin bu etkilerini PKG aracılığı ile ortaya koyduğu gösterilmiştir. Sözü edilen çalışmada ayrıca dibütiril cCMP'nin oluşturduğu relaksasyonun kısmen PKA aracılıklı olduğu da öne sürülmüştür. (Desch ve ark., 2010). Bununla birlikte, dibütiril cCMP'nin hücre içine girdikten sonra yapısından bir bütiril grubunun kopması ile oluşan aktif metaboliti N^4-monobütiril-cCMP'nin PKG'yi de aktive etmekle beraber, PKA RIα ve PKA RIIα'yı yüksek efikasite ve potensle aktive ettiği de gösterilmiştir (Wolter ve ark., 2014). Benzer şekilde bir başka çalışmada dibütiril cCMP fare akciğer ve jejunumunda PKA aktivasyonuna yol açmıştır. Aynı çalışmada dibütiril cCMP'nin PKA aracılığı ile MAPK'ı da aktive ettiği gösterilmiştir (Wolfertstetter ve ark., 2015). Ancak, dibütiril cNMP analoglarının ortaya koydukları etkilerin, taklit ettikleri cNMP'lerin etkilerinden farklılıklar gösterebilmesi, bu analogların kullanımını sınırlandırmıştır (Wolter ve ark., 2014). Buna ek olarak pürin halkasında amino grubu bulunmayan cUMP'nin dibütiril analoglarının geliştirilememesi de bu permeabl analogların kullanımını sınırlayan faktörlerden birisi olarak ortaya çıkmıştır (Seifert, 2015). Bu kısıtlamaların üstesinden gelebilmek için cNMP'lerin asetoksimetilester analogları (cNMP-AM) geliştirilmiştir (Beckert ve ark., 2014). Dibütiril cNMP analoglarına göre çok daha lipofilik olan bu analoglar hücre zarını hızla geçerek hücre içine girmekte ve birkaç dakika içerisinde yapılarındaki asetoksimetilester grubu ayrılarak cNMP oluş-

maktadır (Beckert ve ark., 2014). HEK293 hücrelerinde cNMP-AM'lerin kullanıldığı ve canlı hücrede oluşan değişimlerin gerçek zamanlı olarak gözlenebildiği bir metod olan dinamik kitle değişimi analizinin (DMR) yapıldığı bir çalışmada cCMP-AM ve cUMP-AM'in uygulandıklarında hücrelerde belirgin ve anlamlı DMR yanıtları oluşturduklarının saptanması da bu cNMP'lerin hücre içindeki efektörleri aracılığı ile yanıt oluşturduğuna işaret etmektedir (Beckert ve ark., 2014a). Belirtilen çalışmada cCMP ve cUMP'nin ortaya koydukları etkinin kısmen PKA, kısmen de PKG enzimleri aracılığı ile olduğu bulunmuştur.

Günümüzde standart (canonical) ikincil ulaklar olarak kabul edilen cAMP ve cGMP'nin yanı sıra cCMP, cIMP, cTMP ve CUMP'nin de hücre içinde ikincil ulak olarak görev aldığı kabul edilmektedir ve bu siklik nükleotidler sıradışı (non canonical) ikincil ulaklar olarak tanımlanmaya başlamıştır (Gao ve Vanhoutte, 2014; Leung ve ark., 2015; Seifert, 2014; Seifert ve ark., 2015; Scharrenbroich ve ark. 2018). Bu siklik nükleotidlerin bir ikincil ulağın sahip olması gereken özellikleri taşıdıkları görülmektedir (Seifert, 2015): Hücreye bir efektör tarafından gelen stimulusun etkisi ile oluşumlarını katalizleyen bir enzim bulunmaktadır (AC, pGC, sGC) ve uyarıya yanıt olarak hücre içinde konsantrasyonları artmaktadır, etkiledikleri spesifik alt efektörler bulunmaktadır (PKA, PKG, HCN), hücrede oluşturdukları etkiler kendilerini yıkan spesifik enzimlerce (PDE3A, PDE3B, PDE/A1, PDE9A) ya da özelleşmiş transport sistemleri ile (MRP4, MRP5) ortadan kaldırılabilmektedir, ve son olarak bu cNMP'lerin etkileri membran permeabl analogları tarafından taklit edilebilmektedir (Schultz ve Rosenthal, 1985; Seifert, 2015; Gao ve Vanhoutte, 2014).

Bütün bu bulguların ışığında cCMP, cIMP ve cUMP'nin de birer ikincil ulak oldukları ve nitrik oksit tarafından aktive edilen sGC'nin yalnız cGMP aracılıklı sinyal oluşumuna yol açmadığı, aynı zamanda hücre tipine ve ortam koşullarına (oksijen düzeyi, kanlanma miktarı vb) bağlı olarak bu kuraldışı siklik nükleotidlerin de nitrik oksidin ortaya koyduğu etkilere aracılık ettiği söylenebilir. Nitrik oksidin mekanizması tam anlaşılamamış bazı etkileri, yeni ortaya çıkarılmış bu oyuncular aracılığı ile oluşabilir. Hücre içindeki miktarları cAMP ve cGMP'ye göre daha düşük olduğu için saptanması zor olan bu kuraldışı cNMP'lerin varlığını ortaya koymak için yapılan çalışmalar kullanılan yöntemlerin düşük hassasiyeti ve Ignarro'nun çalışmasında ortaya koyduğu bulguların (Cech ve Ignarro, 1977) yanlış olduğunun gösterilmesi ile (Gaion ve Krishna., 1979) uzun yıllar boyunca gölgelenmiş ve kuşku ile bakılmıştır. Ancak son yıllarda yüksek hassasiyeti olan HPLC-MS/MS, HPLC–MS/TOF gibi yöntemlerin geliştirilmesi ile cCMP, cIMP ve cUMP'nin varlığını gösteren net kanıtlar ortaya konulmuş, etkileri ile ilgili bulgular gösterilmiştir. Henüz başlangıç aşamasında olan kuraldışı cNMP'ler ve NO-sGC yolağı ile et-

kileşimleri ile ilgili çalışmalar başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığa karşı yeni tedavi hedefleri geliştirilebilmesini olası kılabilir. Eski oyun, yeni oyuncuların ortaya çıkması ile daha ilginç bir görünüm almış gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

Akimoto, M., Zhang, Z., Boulton, S., Selvaratnam, R., VanSchouwen, B., Gloyd, M., Accili, E. A.,

Lange, O. F., & Melacini, G. (2014). A Mechanism for the Auto-inhibition of Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated (HCN) Channel Opening and Its Relief by cAMP. Journal of Biological Chemistry, 289(32), 22205–22220. doi:10.1074/jbc.m114.572164

Bähre, H., Danker, K. Y., Stasch, J.-P., Kaever, V., & Seifert, R. (2014). Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase in intact cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 443(4), 1195–1199. doi:10.1016/j.bbrc.2013.12.108

Bähre H, Hartwig C, Munder A., Wolter, S., Stelzer, T., Schirmer, B., Beckert, U., Frank, D. W., Tümmler, B., Kaever, V., & Seifert, R. (2015). cCMP and cUMP occur in vivo. Biochem Biophys Res Commun 460:909–914. doi:10.1016%2Fj.bbrc.2015.03.115

Bähre H., Kaever, V. (2017). Mass-spectrometric analysis of non-canonical cyclic nucleotides. In:

Seifert R (ed) Noncanonical cyclic nucleotides, Handbook of experimental pharmacology.

Springer, Heidelberg. doi:10.1007/164_2017_5001

Beckert$_a$, U., Grundmann, M., Wolter, S., Schwede, F., Rehmann, H., Kaever, V., Kostenis, E., & Seifert, R. (2014a). cNMP-AMs mimic and dissect bacterial nucleotidyl cyclase toxin effects. Biochemical and Biophysical Research Communications, 451(4), 497–502. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.134

Beckert, U., Wolter, S., Hartwig, C., Bähre, H., Kaever, V., Ladant, D., Frank, D. W., & Seifert, R. (2014b). ExoY from Pseudomonas aeruginosa is a nucleotidyl cyclase with preference for cGMP and cUMP formation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 450(1), 870–874. doi:10.1016/j.bbrc.2014.06.088

Beckman, J. S., & Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. American Journal of Physiology, 271(5), C1424-C1437. doi:10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424

Berrisch, S., Ostermeyer, J., Kaever, V., Kälble, S., Hilfiker-Kleiner, D., Seifert, R., & Schneider, E. H. (2016). cUMP hydrolysis by PDE3A. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 390(3), 269–280. doi:10.1007/s00210-016-1328-1

Beste KY, Burhenne H, Kaever V, Johannes-Peter Stasch, J. P., & Seifert, R. (2012). Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase α1β1. Biochemistry, 51:194–204. doi:10.1021/bi201259y

Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., and Zong, X. (2009) Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. Physiol. Rev. 89, 847–885. https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2008

Brown, G. C. (1995). Reversible binding and inhibition of catalase by nitric oxide. Eur J Biochem, 232, 188-191. doi:10.1111/j.1432-1033.1995.tb20798.x

Brown, G. C. (2001). Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase. Biochimica et Biophysica Acta, 1504, 46-57. doi:10.1016/s0005-2728(00)00238-3

Budworth, J., Meillerais, S., Charles, I., & Powell, K. (1999). Tissue Distribution of the Human Soluble Guanylate Cyclases. Biochemical and Biophysical Research Communications, 263(3), 696–701. doi:10.1006/bbrc.1999.1444

Cao, Y., Pang, J., & Zhou, P. (2016). HCN Channel as Therapeutic Targets for Heart Failure and Pain. Current Topics in Medicinal Chemistry,16, 1-7. doi:10.2174/1568026616666151215104058

Carvajal, J. A., Germain, A. M., Huidobro-Toro, J. P., & Weiner, C. P. (2000). Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. J Cell Physiol, 184, 409-420. doi:10.1002/1097-4652(200009)184:3<409::aid-jcp16>3E3.0.co;2-k

Cech, S., & Ignarro, L. (1977). Cytidine 3',5'-monophosphate (cyclic CMP) formation in mammalian tissues. Science, 198(4321), 1063–1065. doi:10.1126/science.22127

Chan, C. K. Y., Mak, J., Gao, Y., Man, R. Y. K., & Vanhoutte, P. M. (2011). Endothelium-derived NO, but not cyclic GMP, is required for hypoxic augmentation in isolated porcine coronary arteries. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 301(6), H2313–H2321. doi:10.1152/ajpheart.00258.2011

Chang, F.-J., Lemme, S., Sun, Q., Sunahara, R.K., and Beuve, A. (2005). Nitric oxide-dependent allosteric inhibitory role of a second nucleotide binding site in soluble guanylyl cyclase. J. Biol. Chem. 280 , 11513 – 11519. doi:10.1074/jbc.m412203200

Chen, Z., Zhang, X., Ying, L., Dou, D., Li, Y., Bai, Y., Liu, J., Liu, L., Feng, H., iaoxing Yu, X., Leung, S. W-S., Vanhoutte, P. M., & Gao, Y. (2014). cIMP synthesized by sGC as a mediator of hypoxic contraction of coronary arteries. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 307(3), H328–H336. doi:10.1152/ajpheart.00132.2014

Cheng, Y.C., & Bloch, A. (1978) Demonstration, in leukemia L-1210 cells, of a phosphodiesterase acting on 30:50-cyclic CMP but not on 30:50-cyclic AMP or 3':5'-cyclic GMP. J. Biol. Chem. 253, 2522–2524.

Cech, S. Y., & Ignarro, L. J. (1978). Cytidine 3′,5′-monophosphate (cyclic CMP) formation by homogenates of mouse liver. Biochemical and Biophysical Research Communications, 80(1), 119–125. doi:10.1016/0006-291x(78)91112-9

Cohen, R. A., Weisbrod, R. M., Gericke, M., Yaghoubi, M., Bierl, C., & Bolotina, V. M. (1999). Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase and inhibition of store operated Ca2+ influx. Circ Res, 84, 210-219. doi: 10.1161/01.res.84.2.210

Cleeter, M. W. J., Cooper, J. M., Darley-Usmar, V. M., Moncada, S., & Schapira, A. H. V. (1994). Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases. FEBS Lett, 345, 50-54. doi:10.1016/0014-5793(94)00424-2

Cropp, C. D., Komori, T., Shima, J. E., Urban, T. J., Yee, S. W., More, S. S., & Giacomini, K. M. (2008). Organic Anion Transporter 2 (SLC22A7) Is a Facilitative Transporter of cGMP. Molecular Pharmacology, 73(4), 1151–1158. doi:10.1124/mol.107.043117

De Mey, J. G., & Vanhoutte P.M. (1982). Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall: importance of the endothelium. Circ Res.;51:439–447. doi:10.1161/01.RES.51.4.439

De Mey, J. G., & Vanhoutte, P. M. (1983). Anoxia and endothelium-dependent reactivity of the canine femoral artery. J Physiol,335:65–74. doi:10.1113/jphysiol.1983.sp014519

Derbyshire, E. R., & Marletta, M. A. (2009) Biochemistry of soluble guanylate cyclase. In H. H.H.W. Schmidt, F. Hofmann, &J.P. Stasch (Eds.), Handbook of Experimental Pharmacology 191, (pp 17−31). doi:10.1007/978-3-540-68964-5_2

Desch, M., Schinner, E., Kees, F., Hofmann, F., Seifert, R., & Schlossmann, J. (2010). Cyclic cytidine 3′,5′-monophosphate (cCMP) signals via cGMP kinase I. FEBS Letters, 584(18), 3979–3984. doi:10.1016/j.febslet.2010.07.059

DiFrancesco, D. (2010). The Role of the Funny Current in Pacemaker Activity. Circulation Research, 106(3), 434–446. doi:10.1161/circresaha.109.208041

Follmann, M., Griebenow, N., Hahn, M. G., Hartung, I., Mais, F.-J., Mittendorf, J., Schäfer, M., Schirok, H., Stasch, J.-P., Stoll, F., & Straub, A. (2013). The Chemistry and Biology of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. Angewandte Chemie International Edition, 52(36), 9442–9462. doi:10.1002/anie.201302588

Frère, S. G., Kuisle, M., and Lüthi, A. (2004) Regulation of recombinant and native hyperpolarization-activated cation channels. Mol. Neurobiol. 30, 279–305. https://doi.org/10.1385/mn:30:3:279

Gaion, R. M., & Krishna, G. (1979). Cytidylate cyclase: The product isolated by the method of Cech and Ignarro is not cytidine 3′,5′-monophosphate. Biochemical and Biophysical Research Communications, 86(1), 105–111. doi:10.1016/0006-291x(79)90387-5

Gao, Y., & Vanhoutte, P. M. (2014). Tissues cIMPly do not lie. Naunyn Schmiedebergs Arch

Pharmacol 387, 901–903. doi:10.1007/s00210-014-1022-0

Gao, Y. (2016). Conventional and Unconventional Mechanisms for Soluble Guanylyl Cyclase Signaling. J Cardiovasc Pharmacol, 67:367–372. doi: 10.1097/fjc.0000000000000330

Garbers, D. L., Suddath, J. L., & Hardman, J. G. (1975). Enzymatic formation of inosine 3′,5′-monophosphate and of 2′-deoxyguanosine 3′,5′-monophosphate. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology, 377(1), 174–185. doi:10.1016/0005-2744(75)90298-3

Garbers, D. L. (1979). Purification of soluble guanylate cyclase from rat lung. J Biol Chem, 254(1):240-3.

Gille, A., Lushington, G. H., Mou, T.-C., Doughty, M. B., Johnson, R. A., & Seifert, R. (2004). Differential Inhibition of Adenylyl Cyclase Isoforms and Soluble Guanylyl Cyclase by Purine and Pyrimidine Nucleotides. Journal of Biological Chemistry, 279(19), 19955–19969. doi:10.1074/jbc.m312560200

Graeser, T., & Vanhoutte, P. M. (1991). Hypoxic contraction of canine coronary arteries: role of endothelium and cGMP. Am J Physiol,261:H1769–H1777. doi:10.1152/ajpheart.1991.261.6.h1769

Hammerschmidt, A., Chatterji, B., Zeiser, J., Schröder, A., Genieser, H.-G., Pich, A., … Seifert, R. (2012). Binding of Regulatory Subunits of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase to Cyclic CMP Agarose. PLoS ONE, 7(7), e39848. doi:10.1371/journal.pone.0039848

Hardman, J.G. and Sutherland, E.W. (1965) A cyclic 30, 50-nucleotide phosphodiesterase from heart with specificity for uridine 30,50-phosphate. J.Biol. Chem. 240, 3704–3705.

Hardman, J. G., &Sutherland, E. W. (1969). Guanyl cyclase, an enzyme catalyzing the formation of guanosine 3’,5’-monophosphate from guanosine trihosphate. J Biol Chem, 244(23):6363-70.

Hartwig, C., Bähre, H., Wolter, S., Beckert, U., Kaever, V., & Seifert, R. (2014). cAMP, cGMP, cCMP and cUMP concentrations across the tree of life: High cCMP and cUMP levels in astrocytes. Neuroscience Letters, 579, 183–187. doi:10.1016/j.neulet.2014.07.019

Hasan, A., Danker, K. Y., Wolter, S., Bähre, H., Kaever, V., & Seifert, R. (2014). Soluble adenylyl cyclase accounts for high basal cCMP and cUMP concentrations in HEK293 and B103 cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 448(2), 236–240. doi:10.1016/j.bbrc.2014.04.099

Helfman, D. M., & Kuo, J. F. (1982). Differential effects of various phosphodiesterase inhibitors, pyrimidine and purine compounds, and inorganic phosphates on cyclic CMP, cyclic AMP and cyclic GMP phosphodies-

terases. Biochemical Pharmacology, 31(1), 43–47. doi:10.1016/0006-2952(82)90233-7

Helfman, D.M., Katoh, N. & Kuo, J.F. (1984) Purification and properties of cyclic CMP phosphodiesterase. Adv. Cyclic Nucleotide Protein Phosphoryla Res, 16, 403–416.

Ignarro, L. J., & Kadowitz, P. J. (1985). The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 25, 171-191. doi:10.1146/annurev.pa.25.040185.001131

Iyer, L. M., Anantharaman, V., & Aravind, L. (2003). Ancient conserved domains shared by animal soluble guanylyl cyclases and bacterial signaling proteins. BMC Genomics, 4(1), 5. doi:10.1186/1471-2164-4-5

Jia, X., Fontaine, B., Strobel, F., & Weinert, E. (2014). A Facile and Sensitive Method for Quantification of Cyclic Nucleotide Monophosphates in Mammalian Organs: Basal Levels of Eight cNMPs and Identification of 2',3'-cIMP. Biomolecules, 4(4), 1070–1092. doi:10.3390/biom4041070

Kamisaki, Y., Saheki, S., Nakane, M., Palmieri, J. A., Kuno, T., Chang, B. Y., Waldman, S. A., & Murad, F. (1986). Soluble guanylate cyclase from rat lung exists as a heterodimer. J Biol Chem, 261, 7236-72341.

Keppler, D. (2010). Multidrug Resistance Proteins (MRPs, ABCCs): Importance for Pathophysiology and Drug Therapy. Drug Transporters, 299–323. doi:10.1007/978-3-642-14541-4_8

Klotz, U., & Stock, K. (1971). Evidence for a cyclic nucleotide-phosphodiesterase with high specificity for cyclic uridine-3',5'-monophosphate in rat adipose tissue. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak, 269(1), 117–120. doi:10.1007/bf01422021

Kuo, J. F., Brackett, N. L., Shoji, M., & Tse J. (1978). Cytidine 3':5'-monophosphate phosphodiesterase in mammalian tissues. Occurrence and biological involvement. J Biol Chem,25;253(8):2518-21.

Laue, S., Winterhoff, M., Kaever, V., van den Heuvel, J. J., Russel, F. G., & Seifert, R. (2014). cCMP is a substrate for MRP5. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 387(9), 893–895. doi:10.1007/s00210-014-1018-9

Ledoux, J., Werner, M. E., Brayden, J. E., & Nelson, M. T. (2006). Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone. Physiology, 21, 69-78. doi:10.1152/physiol.00040.2005

Lee, M. R., Li, L., & Kitazawa, T. (1997). Cyclic GMP causes $Ca2^{+}$ desensitization in vascular smooth muscle by activating the myosin light chain phosphatase. J Biol Chem, 272, 5063-5068. doi:10.1074/jbc.272.8.5063

Leung, S. W. S., Gao, Y., & Vanhoutte, P. M. (2015). 3′,5′-cIMP as Potential Second Messenger in the Vascular Wall. In: Seifert R (ed) Noncanoni-

cal cyclic nucleotides, Handbook of experimental pharmacology, 238 (pp 209-228). Springer, Heidelberg. doi:10.1007/164_2015_39

Lin, P. J., Pearson, P. J., & Schaff, H. V. (1991). Endothelium-dependent contraction and relaxation of the human and canine internal mammary artery: studies on bypass graft vasospasm. Surgery,110:127–134

Marondedze C, Wong A, Thomas L ırving, H., Gehring, C. (2017) Cyclic nucleotide monophosphates in plants and plant signalling. In: Seifert R (ed) Noncanonical cyclic nucleotides, Handbook of experimental pharmacology. doi:10.1007/164_2015_35

Martin, E., Berka, V., Tsai, A. L., & Murad, F. (2005). Soluble Guanylyl Cyclase: The Nitric Oxide Receptor. In L. Packer, & E. Cadenas (Eds.), Methods In Enzymology, Vol. 396 (pp 478-492). doi: 10.1016/s0076-6879(05)96040-0

Mizuno, Y., Isotani, E., Huang, J., Ding, H., Stull, J. T., & Kamm, K. E. (2008). Myosin light chain kinase activation and calcium sensitization in smooth muscle in vivo. Am J Physiol Cell Physiol, 295, C358. doi:10.1152/ajpcell.90645.2007

Moncada, S., & Palmer Higgs, A. E. (1991). NO physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmachological Reviews, 43 (2), 109–142

Moncada, S., & Higgs, A. (1993). Mechanisms of disease; The L-Arg-NO-Pathway. New Engl J Med, 329, 2002–2012

Montfort, W. R., Wales, J. A., & Weichsel, A. (2017). Structure and Activation of Soluble Guanylyl Cyclase, the Nitric Oxide Sensor. Antioxidants & Redox Signaling, 26(3), 107–121. doi:10.1089/ars.2016.6693

Monzel, M., Kuhn, M., Bähre, H., Seifert, R., & Schneider, E. H. (2014). PDE7A1 hydrolyzes cCMP. FEBS Letters, 588(18), 3469–3474. doi:10.1016/j.febslet.2014.08.005

Morrow, K. A., Frank, D.W., Balczon, R., &Stevens, T. (2017). The Pseudomonas aeruginosa exoenzyme Y: a promiscuous nucleotidyl cyclase edema factor and virulence determinant. In: Seifert R (ed), Noncanonical cyclic nucleotides, Handbook of experimental pharmacology. doi:10.1007/164_2017_5003

Moss, J., Manganiello, V. C., & Vaughan, M. (1977).Substrate and Effector Specificity of a Guanosine 3’5’Monophosphate Phosphodiesterase from Rat Liver. The Journal Of Biological Chemistry, 252(15), 5211-5215.

Newton R. P., Salih S. G., Salvage B. J., & Kingston E. E. (1984). Extraction, purification and identification of cytidine 3’,5’-cyclic monophosphate from rat tissues. Biochem J 221:665–673. doi:10.1042/2Fbj2210665.

Newton, R. P., Kingston, E. E., Hakeem, N. A., Salih, S. G., Beynon, J. H., & Moyse, C. D. (1986). Extraction, purification, identification and metabolism of 3′,5′-cyclic UMP, 3′,5′-cyclic IMP and 3′,5′-cyclic dTMP from rat tissues. Biochem J 236, 431–439

Newton, R.P., & Salih, S.G. (1986) Cyclic CMP phosphodiesterase: isolation, specificity and kinetic properties. Int. J. Biochem. 18, 743–752. doi:10.1016/0020-711X(86)90398-8

Newton, R.P., Bayliss, M.A., Khan, J.A., Bastani, A., Wilkins, A.C., Games, D.E., Walton, T.J., Brenton, A.G., & Harris, F.M. (1999). Kinetic analysis of cyclic CMP-specific and multifunctional phosphodiesterases by quantitative positive-ion fast-atom bombardment mass spectrometry. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 13, 574–584.doi:10.1002/(SICI)1097-0231(19990415)13:7<3C574::AID-RCM526>3E3.0.CO;2-R

Ng, L. C. T., Putrenko, I., Baronas, V., Van Petegem, F., & Accili, E. A. (2016). Cyclic Purine and Pyrimidine Nucleotides Bind to the HCN2 Ion Channel and Variably Promote C-Terminal Domain Interactions and Opening. Structure, 24(10), 1629–1642. doi:10.1016/j.str.2016.06.024

Nioche, P., Berka, V., Vipond, J., Minton, N., Tsai, A. L., & Raman C. S. (2004). Femtomolar sensitivity of a NO sensor from Clostridium botulinum. Science 306, 1550–1553. doi:10.1126/science.1103596

Ostermeyer, J., Golly, F., Kaever, V., Dove, S., Seifert, R., & Schneider, E. H. (2018). cUMP hydrolysis by PDE3B. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 391(9), 891–905. doi:10.1007/s00210-018-1512-6

Pellicena, P., Karow, D. S., Boon, E. M., Marletta, M. A., & Kuriyan, J. (2004). Crystal structure of an oxygen-binding heme domain related to soluble guanylate cyclases. Proc Natl Acad Sci U S A 101, 12854–12859. doi:10.1073/pnas.0405188101

Post S. R., Ostrom, R. S., Insel P. A. (2000). Biochemical methods for detection and measurement of cyclic AMP and adenylyl cyclase activity. Methods Mol Biol 126:363–374

Reinecke, D., Burhenne, H., Sandner, P., Kaever, V., & Seifert, R. (2011). Human cyclic nucleotide phosphodiesterases possess a much broader substrate-specificity than previously appreciated. FEBS Letters, 585(20), 3259–3262. doi:10.1016/j.febslet.2011.09.004

Reinecke, D., Schwede, F., Genieser, H.-G., Seifert, R. (2013). Analysis of substrate specificity and

kinetics of cyclic nucleotide phosphodiesterases with N'-methylanthraniloyl-substituted purine

and pyrimidine 3',5'-cyclic nucleotides by fluorescence spectrometry. PLoS One 8, e54158

Romanelli, M. N., Sartiani, L., Masi, A., Mannaioni, G., Manetti, D., Mugelli, A., & Cerbai, E. (2016). HCN Channels Modulators: The Need for Selectivity. Current Topics in Medicinal Chemistry, 16(16), 1764–1791. doi:10.2174/1568026616999160315130832

Rubanyi, G. M., & Vanhoutte, P. M. (1985). Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. J Physiol,364:45–56. doi:10.1113/jphysiol.1985.sp015728

Russel, F., Koenderink, J., & Masereeuw, R. (2008). Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. Trends in Pharmacological Sciences, 29(4), 200–207. doi:10.1016/j.tips.2008.01.006

Sager, G., Ravna, A. W. (2009). Cellular efflux of cAMP and cGMP—aquestion about selectivity. Mini Rev Med Chem 9:1009–1013. doi.10.2174/138955709788681654

Scharrenbroich, J., Kaever, V., Dove, S., Seifert, R., & Schneider, E. H. (2018). Hydrolysis of the non-canonical cyclic nucleotide cUMP by PDE9A: kinetics and binding mode. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. doi:10.1007/s00210-018-1582-5

Schneider, E. H., & Seifert, R. (2016). Inactivation of Non-canonical Cyclic Nucleotides: Hydrolysis and Transport. Handbook of Experimental Pharmacology, 169–205. doi:10.1007/164_2016_5004

Schultz, G., & Rosenthal, W. (1985). Principles of transmembranous signal transduction in the action of hormones and neurotransmitters. Arzneimittelforschung 35, 1879–1885.

Schultz, C., Vajanaphanich, M., Genieser, H. G., Jastorff, B., Barrett, K. E., &Tsien R. Y. (1994). Membrane-permeant derivatives of cyclic AMP optimized for high potency, prolonged activity, or rapid reversibility. Mol Pharmacol,46(4):702-8.

Seifert, R., & Beste, K. Y. (2012). Allosteric Regulation of Nucleotidyl Cyclases: An Emerging Pharmacological Target. Science Signaling, 5(240), pe37. doi:10.1126/scisignal.2003466

Seifert, R. (2014). Is cIMP a second messenger with functions opposite to those of cGMP? Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 387:897–899. doi: 10.1007/s00210-014-1013-1

Seifert, R., Schneider, E. H., & Bähre, H. (2015). From canonical to non-canonical cyclic nucleotides as second messengers: Pharmacological implications. Pharmacology & Therapeutics, 148, 154–184. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.12.002

Seifert, R. (2015). cCMP and cUMP: emerging second messengers. Trends in Biochemical Sciences, 40(1), 8–15. doi:10.1016/j.tibs.2014.10.008

Seifert, R. (2016). Distinct Signaling Roles of cIMP, cCMP, and cUMP. Structure, 24(10), 1627–1628. doi:10.1016/j.str.2016.09.002

Seifert, R. (2017). cCMP and cUMP Across the Tree of Life: From cCMP and cUMP Generators to

cCMP- and cUMP-Regulated Cell Functions. In: Seifert R (ed) Noncanonical cyclic nucleotides, Handbook of experimental pharmacology. Springer, Heidelberg. doi:10.1007/164_2017_5001

Sinha, S. C., Sprang, S. R. (2007). Structures, mechanism, regulation and evolution of class III

nucleotidyl cyclases. In G. S. G. Amara, E. Bamberg, T. Gudermann, S. C. Hebert, R. Jahn, W. J. Lederer, & R. Lill (Eds.). Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology Vol. 157,105-140. doi:10.1007/112_0603

Stone, J. R., & Marletta, M. A. (1994). Soluble guanylate cyclase from bovine lung: activation with nitric oxide and carbon monoxide and spectral characterization of the ferrous and ferric states. Biochemistry, 33, 5636-5640. doi:10.1021/bi00184a036

Torres, J., Cooper, C. E., Sharpe, M., & Wilson, M. T. (1998). Reactivity of nitric oxide with cytochrome c oxidase: interactions with the binuclear centre and mechanism of inhibition. J Bioenerg Biomemb, 30, 63-69. doi:10.1023/a:1020559528124

Vanhoutte PM. (1976). Effects of anoxia and glucose depletion on isolated veins of the dog. Am J Physiol,230:1261–1268

Webb, R. C. (2003). Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiology Educ, 27: 201-206. doi:/10.1152/advan.00025.2003

Weisbrod, RM, Griswold, MC, Yaghoubi, M, Komalavilas, P, Lincoln, TM, & Cohen, RA. (1998). Evidence that additional mechanisms to cyclic GMP mediate the decrease in intracellular calcium and relaxation of rabbit aortic smooth muscle to nitric oxide. Br J Pharmacol, 125, 1695-1707. doi:10.1038/sj.bjp.0702233

Winger, J. A., & Marletta, M. A. (2005). Expression and Characterization of the Catalytic Domains of Soluble Guanylate Cyclase: Interaction with the Heme Domain. Biochemistry, 44(10), 4083–4090. doi:10.1021/bi047601d

Winger, J. A., Derbyshire, E. R., Lamers, M. H., Marletta, M. A., & Kuriyan, J. (2008). The crystal structure of the catalytic domain of a eukaryotic guanylate cyclase. BMC Structural Biology, 8(1), 42. doi:10.1186/1472-6807-8-42

Wink, D. A., Cook, J. A., Kim, S., Vodovotz, Y., Pacelli, R., Kirshna, M. C., Russo, A., Mitchell, J. B., Jourd'heuil, D., Miles, A. M., &Grisham, M. B. (1997). Superoxide modulates the oxidation and nitrosation of thiols by nitric oxide derived reactive intermediates. J Biol Chem, 272, 11147–11151. doi:10.1074/jbc.272.17.11147

Wolfertstetter, S., Reinders, J., Schwede, F., Ruth, P., Schinner, E., & Schlossmann, J. (2015). Interaction of cCMP with the cGK, cAK and MAPK Kinases in Murine Tissues. PLOS ONE, 10(5), e0126057. doi:10.1371/journal.pone.0126057

Wolter, S., Golombek, M., & Seifert, R. (2011). Differential activation of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases by cyclic purine and pyrimidine nucleotides. Biochemical and Biophysical Research Communications, 415(4), 563–566. doi:10.1016/j.bbrc.2011.10.093

Wolter, S., Dove, S., Golombek, M., Schwede, F., & Seifert, R. (2014). N4-monobutyryl-cCMP activates PKA RIα and PKA RIIα more potently and with higher efficacy than PKG Iα in vitro but not in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 387(12), 1163–1175. doi:10.1007/s00210-014-1042-9

Word, R. A., Tang, D. C., & Kamm K. E. (1994). Activation properties of myosin light chain kinase during contraction/relaxation cycles of tonic and phasic smooth muscles. J Biol Chem, 269, 21596-21602.

Zong, X., Krause, S., Chen, C.-C., Krüger, J., Gruner, C., Cao-Ehlker, X., Christian Wahl-Schott, C., & Biel, M. (2012). Regulation of Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated (HCN) Channel Activity by cCMP. Journal of Biological Chemistry, 287(32), 26506–26512. doi:10.1074/jbc.m112.357129

Bölüm 22

PREDİYABETİKLERDE TOTAL OKSİDAN STATUS VE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS DÜZEYLERİ

Arzu ORAN[1]
Ceyda KABAROĞLU[2]
Pınar Erbay DÜNDAR[3]
Zeliha HEKİMSOY[4]
Mehmet GÜLTEKİN[5]
Ece ONUR[6]

1 Eskişehir Şehir Hastanesi Biyokimya, Eskişehir, Türkiye, drarzuoran@gmail.com
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı,İzmir, Türkiye
3 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,Manisa, Türkiye
4 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ,Manisa, Türkiye
5 Alaşehir Devlet Hastanesi, Dahiliye, Manisa, Türkiye
6 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Manisa, Türkiye

GİRİŞ:

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ciddi anlamda mortalite ve morbidite riskini arttıran, insülin direnci, hiperinsülinemi, endotel hasarı, ateroskleroz gibi birçok durumu içeren komplex metabolik bir hastalıktır (1).

Dünyada 2013 yılında diyabet tanısı alan hasta sayısı 382 milyondur. Ancak 2035 yılında yeni DM tanısının 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Bu hızlı artış öngörüsünün başlıca nedenleri; nüfusun hızlı artışı, uzun yaşam süresi ve değişen yaşam tarzı sebebi ile artan obezite ve fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme olarak düşünülmektedir. Düzensiz beslenme ve sedanter yaşam tarzının benimsenmesine bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diyabet görülme sıklığı artmaktadır. Bu hızlı artışı önleyebilmek, gerekli tedbirleri almak ve hastalığa bağlı ölümleri azaltabilmek için Tip 2 diyabet öncesinde meydana gelen bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) dönemlerinin tespiti ciddi önem kazanmaktadır . Yaşam tarzı değişikliği ve bazı tedavi ajanlarının prediyabetik hastaların Tip 2 DM'e ilerlemesini ve kardiyovasküler risk faktörlerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (3).

Türkiye'de yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan 1997-1998 yıllarındaki 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nin (TURDEP-1) sonuçlarında tip 2 DM prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 olarak belirtilmiştir (4). TURDEP-2 çalışması ise 2010 yılında 26499 kişi ile yapılmıştır. Bu çalışmaya göre diyabet prevelansı %13.7, izole BAG'nin prevelansı %14.7, izole BGT'nin prevelansı %7.9, KGİ'nin prevelansı ise % 8.2 olduğu görülmüştür (5). 10 yıl içinde yapılan bu iki çalışmadaki prevelans artışı durumun ciddiyetini ve bundan sonraki yıllardaki artışı öngörmemizi sağlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan son çalışmalar yetişkin populasyonda BAG'nin prevalansını % 26 ve BGT'nin prevalansını ise % 15 olarak göstermektedir (6).

Prediyabet Tanı:

Prediyabet, kan glukoz seviyesinin normalden daha yüksek ancak diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmaması durumudur (7). Diyabet veya prediyabet tanısı; APG, 75 gram glukoz ile yapılan 2 saatlik OGTT ve HbA1c ölçümleri ile konur (Tablo 1). Test sonucu ile tanı koymadan önce, test tekrar yapılmalı ve tanı doğrulanmalıdır. Yüksek çıkan ilk testin ardından tekrarlanan ikinci test sonucu tanı kriterlerinin altında ise 3-6 ay sonra testin tekrar yapılması önerilmektedir.

Prediyabet; BAG, BGT ve yüksek riskli grup (YRG) olarak sınıflandırılmıştır. APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması BAG, 8 saat gece açlığı sonrası yapılan 75 gram glukozlu OGTT tes-

tinde 2. saat glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL olması BGT, hemoglobin A1c (HbA1c)'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması yüksek risk grubu (YRG) olarak tanımlanmıştır (8). BAG ve BGT terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri açıklamaktadır. BAG ve BGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi BAG ve BGT birarada kombine glukoz intoleransı (KGİ) olarakda görülebilir (9).

Tablo1: *DM ve prediyabet tanı kriterleri*

	APG (≥8 saat açlıkta)	**OGTT 2.saat PG**	**Rastgele PG**	**HbA1c**
Normal	<100	<140 mg/dl		%≤5.6
İzole BAG	100-125 mg/dl	<140 mg/dl		
İzole BGT	<100 mg/dl	140-199 mg/dl		
BAG+BGT (KGİ)	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl		
YRG				%5.7-6.4
DM	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl + DM semptomları	≥%6.5

*****_Türkiye Diyabet Programı 2015-2020_

BAG ve BGT özellikle yaş artışıyla görülme sıklığı artmaktadır. BGT'nin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir (10).

Normal konsantrasyondaki insülinin yetersiz biyolojik yanıt oluşturması yani insülin direnci, DM ve dolayısıyla prediyabetin en önemli nedenlerinden birisidir. Diyabet gelişim riskinin belirlenmesi, diyabet yönünden riskli bireylerin taranması, tespiti ve kişilere beslenme, yaşam tarzı değişikliği gibi bilgilendirmelerin yapılabilmesi, hastalığın ilerleyen dönemlerinde oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavinin uygulanması açısından, insülin direncinin gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve erken dönemde tespiti önemlidir (11).

Pankreasta insülin sekrete eden beta hücrelerinin yeterliliği hiperglisemi düzeyini belirleyen esas faktördür. Periferik insülin direnci, beta hücreleri sağlam ise hiperinsülinemi ile aşılabilecek ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Sistemde artan lipotoksisite ve glukotoksisite yükü sonucu beta hücrelerinde bozulmanın başlaması ile insülin düzeyindeki düzen-

sizlik ve yetersizliğe bağlı olarak glukoz intoleransı meydana gelecektir. Tip 2 DM'de periferik insülin direnci pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonun bozulmasına katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci tedavi edilmediği takdirde tip 2 diyabetin geliştiği vurgulanmıştır (12).

Prediyabet, kan insülin seviyeleri yüksek olmasına rağmen anormal kan glukoz seviyelerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (8). BAG ve BGT insülin direnciyle ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize olmakla birlikte bu iki durum arasında bazı farklılıklar vardır. BAG'lı bireylerde yapılan OGTT'de erken faz insülin yanıtı azalmakta ancak geç faz insülin yanıtı normal kalmaktadır. Bu bireylerde iskelet kası insülin duyarlılığı normal olmasına rağmen, hepatik insülin direnci göstermektedirler. Bu iki durum birlikte izole BAG'da hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına, oluşan insülün yanıtının yetersizliğine ve sonuç olarak açlık kan glukoz düzeyinin yükselmesine neden olur. İzole BGT'li bireylerde ise yapılan OGTT'de esas olarak geç faz insülin yanıtında ciddi bozulma ile birlikte kas ve kısmen de hepatik insülin direnci bulunmaktadır. Bu durum glukoz verilmesini takiben uzun süren hiperglisemiye neden olur. KGİ olan bireylerde ise hem hepatik hem de kas insülin direnci söz konusudur (5).

Prediyabet, diyabet için olduğu kadar kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk faktörü olmakla birlikte metabolik sendromla ilişkilendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Plazma glukoz düzeyinin kardiyovasküler olaylarla ilgisini araştıran 20 büyük çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; APG ve OGTT ikinci saat glukoz değerleri BAG ve BGT düzeylerine yaklaştıkça KVH açısından rölatif riskin arttığı saptanmıştır (13).

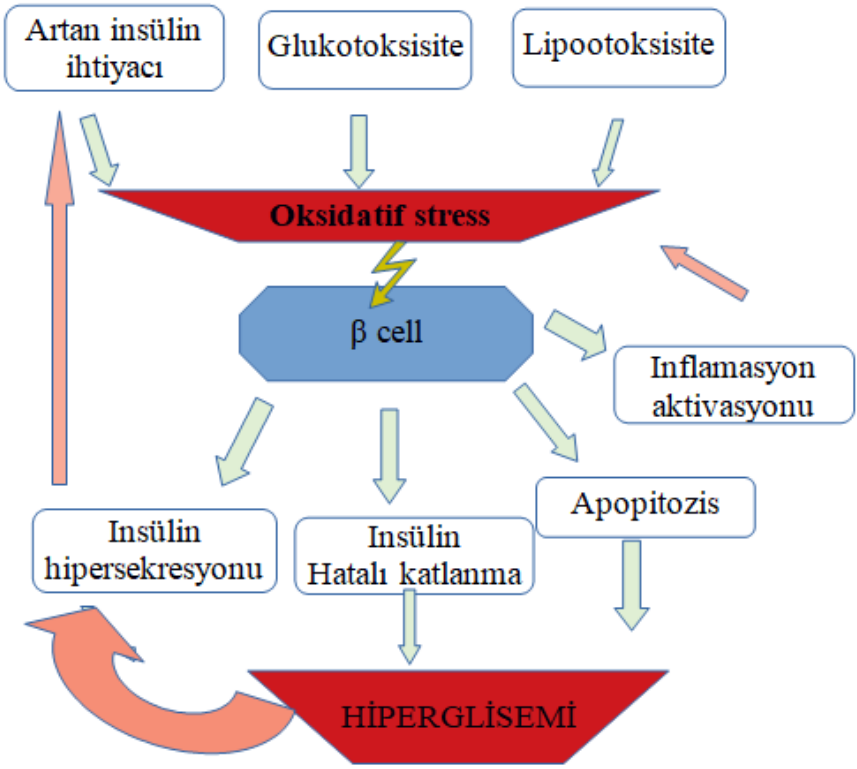
İnsülin tarafından uyarılan glukoz kullanımında azalma veya insülin direnci, Tip 2 diyabet gelişiminde klinik belirtiler ortaya çıkmadan en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Her iki ebeveyni de Tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyon şekli incelenmiştir. Çocuklar 5'er yıl arayla takip edilmiş ve Tip 2 DM kliniği ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde insülin direnci tespit edilmiştir. İnsülin sekresyonundaki değişiklikler ise DM başlangıcından sadece 3-5 yıl öncesinde tespit edilebilmiştir (14).

Glukoz metabolizmasındaki intoleransın, klinik diyabete ilerlemesi yıllar alabilmektedir. Prediyabet tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %70'i ilerleyen dönemde DM tanısı almaktadır. Diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden hiperglisemi sonucu oluşan oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır (9,15).

Oksidatif Stress Ve Prediyabet:

Reaktif oksijen radikalleri ile diyabet ve diyabet komplikasyonları ilişkisini araştıran çalışmalarda, sorbitol yol aktivitesi, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği belirtilmektedir (16-18). Antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan sistem kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde diğer dokulara göre oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Hipergliseminin toksik etkisi sonucu oksidatif strese oldukça hassas yapılardan biri olan beta hücrelerinde hasara neden olduğu düşünülmektedir (19,20). Artan serbest radikal üretimi, insülinin gen transkripsiyonun azaltmakta ayrıca pankreas beta hücre apopitozuna yol açarak dolaşımdaki insülin miktarını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21).

Diyabetik hastalarda lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu lipooksijenaz ile prostaglandinlerden, hem de serbest radikaller ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik yol ile meydana gelmektedir. Her iki yola ait ürünler birbirlerini aktifleyerek, lipid peroksidlerindeki artış ile vasküler hastalığın oluşumunda ve diyabetin komplikasyonlarında etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (22).



Şekil 1: *Hiperglisemi- oksidatif hasar ve Beta hücre hasarı (23)*

Glukotoksisite, lipotoksisite sebebi ile artan oksidatif stres pankreas beta hücre hasarına ve hücre disfonksiyonuna neden olur. Bu da hiperglisemi düzeyini belirleyen esas faktörü oluşturur. (Şekil 1).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda BAG ve BGT patogenezinde oksidatif stresin rolünü, antioksadan kapasite durumunu ve bu değerlendirme için total oksidan status (TOS) ve total antioksidan status (TAS) düzeylerinin saptanmasını, elde edilen değerlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma Grubu:

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2014-088 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmaya Celal Bayar üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 50 bozulmuş açlık glukozu, 50 bozulmuş glukoz toleransı tanısı

alan hastalardan ve iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran muayene ve laboratuvar değerlendirme ile herhangi bir patoloji saptanmayan 50 sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edilen toplam 150 olgu dahil edilmiştir. Her grup 25 kadın, 25 erkekden oluşmaktadır.

Çalışmaya katılma kriterleri aşağıdaki gibidir;

-18 yaş üzerinde olmak

-Gönüllü olmak

-Sağlıklı grup için;bilinen bir hastalığı olmaması,

-BAG grubu için; yeni BAG tanısı konan hastalar

-BGT grubu için; yeni BGT tanısı konan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir;

-18 yaşın altında olmak

-Tip 1 ve tip 2 DM tanısı olan

-Vücut kitle indeksi ≥30 kg/m2 üzerinde olan

-Kalp hastalığı, endokrin hastalıklar ve hipertansiyon gibi kronik hastalığı olan

-Akut enfeksiyöz hastalık tanısı olan

-Yakın dönemde (son 3 ay) hastanede yatışı olan veya operasyon geçiren olgular.

Çalışmaya dahil edilen olguların detaylı öyküsü alınarak boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri kaydedildi. Çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alındı.

Çalışmaya alınan her olgudan 12 saat gece açlığı sonrası sabah saat 08.00-10.00 arasında vakumlu jelli düz tüplere 8 ml periferik venöz kan örneği alındı. Kanlar 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrılarak analize kadar -80 C'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz:

Serum örneklerinde Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS) düzeyleri spektrofotometri yöntemi ile ticari kitler ile (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep , Türkiye) Siemens Advia 1800 otoanalizöründe çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

Araştırmada veri analizinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanılmıştır. Üç grupta ortalamaların karşılaştırılmasında ANOVA varyans ana-

lizi, post hoc testi olarak da Banforoni testi kullanılmıştır. Değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson Korelasyon Testi uygulanmıştır.

Tüm testlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR:

Araştırma gruplarının sosyodemografik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol, BAG ve BGT den oluşan gruplar 25 erkek, 25 kadın olmak üzere 50şer kişiden oluşmuştur. Gruplar arasında yaş, boy, kilo değişkenleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak bel çevresi ölçümünde BAG ve BGT grupları kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, üç grup arasında istatistiksel fark görülmektedir.

Tablo 2:*Araştırma gruplarının demografik, antropometrik verileri*

	KONTROL (n=50)	**BAG (n=50)**	**BGT (n=50)**	**p**
Cinsiyet				
Kadın	25	25	25	1
Erkek	25	25	25	1
Yaş	46,30±10,49	50,56 ± 9,88	51,10±14,50	0,087
Boy	166,72±5,83	166,08±5,82	166,16±6,01	0,839
Kilo	71,22±6,55	74,34±7,60	72,40±6,93	0,86
Bel çevresi	82,36±5,09	86,48±6,48	85,62±8,43	0,007*

$*p<0.05$

Araştırma gruplarının biyokimyasal verileri tablo 3'de gösterilmiştir.

TOS düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında; kontrol grubunun değerlerinin BAG ve BGT grubundan düşük olduğu, BAG grubunun 21,39 µmol/L ile istatistiksel olarak farkı yaratan grup olduğu belirlenmiştir ($p=0.011$).

Çalışmamızda TAS düzeyleri kontrol grubunda, BAG ve BGT grubuna göre düşük tespit edilmişse de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.137$).

Tablo 3: *Araştırma gruplarının biyokimyasal verileri*

	KONTROL (n=50)	**BAG (n=50)**	**BGT (n=50)**	**p**
TOS (µmol/L)	15,13±4,18	21,39±14,32	18,45±9,75	**0,011***
TAS (mmol/L)	1,83±0,70	2,12±0,69	1,86±0,92	0,137

**p<0.05*

Araştırma gruplarının TAS/TOS korelasyon analizi verileri tablo 4'de gösterilmiştir. TAS ve TOS değerlerinin her grup için ayrı ayrı ve tüm grup için yapılan korelasyon analizinde; BAG grubunda TAS ve TOS değerlerinin birbiriyle orta düzey pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür (r=0,0381, p=0,006).

Tüm hastalarda TAS ve TOS değerlerinin korelasyonu incelendiğinde ise düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır(r=0,0208, p=0,011). (Tablo 4)

Tablo 4: *Araştırma gruplarında TAS/TOS korelasyon analizi verileri*

		TAS			
		KONTROL	**BAG**	**BGT**	**TOPLAM**
TOS	**r**	0,065	0,0381	0,040	0,208
	p	0,653	0.006*	0,781	**0,011***

**p<0,05*

TARTIŞMA:

Diyabet ve bunun öncüsü olan prediyabetik durumun kronik, subklinik, enflamatuar bir süreç olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının; metabolik stres sonucu oluşan doku hasarının, serbest radikal üretimini daha fazla arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği bilinmektedir (24).

İleri oksidasyon ve glikasyon son ürünlerinin artması uzun dönemde Tip 2 DM'lilerde görülen vasküler komplikasyon ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (25,26).

Antioksidan mekanizmalar; hücre ve dokulardaki oluşan reaktif oksijen türleri (ROS)'u etkisiz hale getirmekte ya da ROS oluşumunu engellemektedir. DM'ta glutatyon, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan

maddelerin azaldığı tespit edilmiştir. Hiperglisemi antioksidan enzimlerin glikasyonuna neden olarak hücresel defans mekanizmasını bozmakta, oksidatif stresin gelişmesine neden olmakta ve diyabet komplikasyonlarının oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (27). Oksidatif stres sonucu insülin reseptör substrat (IRS) proteinlerinin serin/treonin fosforilasyonunu tetiklemesi, tirozin fosforilasyonunun azalması, NF-Kb yolu aktivasyonu, NO sentaz düzenlenmesinde bozulma, GLUT-4 gen ekspresyonunun azalması ve mitokondrial aktivitede bozulmaya sebep olarak insülin aktivitesini bozduğu, insülin direncinde rol aldığı düşünülmektedir (27-29).

Hiperglisemeinin oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir(30-32). Weiding ve arkadaşları yaptıkları hücre kültürü çalışmasında hiperglisemiye maruz kalan koroner mikrovasküler endotel hücrelerinde prooksidan enzim aktivitelerinde ve serbest radikallerin seviyelerinde artış gözlendiğini bildirmişlerdir (33). Nishikava ve ark. hiperglisemeinin aktive ettiği oksidan metabolik yolların inhibisyonu ile mitokondrial süperoksit radikal üretiminin normale döndüğünü rapor etmişlerdir (34).

Thiyagram ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BAG grubu ile sağlıklı grup arasında TAS düzeylerini karşılaştırmış ve BAG grubunda anlamlı düşük bulmuştur. Aynı çalışmada insülin rezistansı ile TAS arasında sürekli etkileşim olduğu ve BAG progresyonunda bu etkileşimin rolü vurgulanmıştır(35).

Pereira ve arkadaşlarının BAG grubunda yaptıkları çalışmada oksidatif hasar sonucu gelişen DNA hasarını ve sitotoksitenin artışını vurgulamıştır. Hastalarda özellikle HbA1c düzeyleri ile DNA hasar, apoppitozis ve necrozis kriterlerinin anlamlı korelasyonunu göstermiştir. Bu çalışmada göstermiştir ki prediyabet komplikasyonlarının göstergesi olan HbA1c düzeyi oksidatif stres ile artmaktadır (36).

Dziwgielewska-Gwsiak ve arkadaşlarının 65 yaş üstü prediabetik hastalarda lipid peroksidasyonu ürünleri, plazma total antioksidan durumu inceledikleri çalışmalarında prediyabetik hastalarda antioksidan parametre olarak baktıkları TAS ve TBARS düzeylerini prediyabetiklerde anlamlı düşük, oksidan durum için baktıkları SOD düzeylerini anlamlı yüksek bulmuşlardır (37).

SONUÇ:

Yaş ve cinsiyet dağılımları benzer prediyabet grubu ile sağlıklı grup arasında oksidan durum göstergesi olarak incelediğimiz çalışmamızda TOS düzeyleri açısından literatür ile uyumlu olarak anlamlı fark bulunmuştur. TOS düzeyinin istatistiksel anlamlı yüksek çıktığı BAG grubunda

TAS ve TOS değerlerinin birbiriyle orta düzey pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda prediyabetik gruplarda oksidan durumun anlamlı arttığı ama antioksidan defans mekanizmalarının bozularak yeterli antioksidan yanıtı oluşturamadığı gözlenmiştir. Bu sonuç prediyabet döneminde tanı konan hastalarda mevcut tedavi seçeneklerine antioksidan maddelerin eklenmesinin oluşan oksitadif stres ile mücadelede faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada, ayrıca BAG ve BGT gruplarında TAS ve TOS değerleri incelendiği için literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

Yapılan literatür taramasında BAG ve BGT grubunda, TAS ve TOS düzeylerini birlikte inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

KAYNAKLA R

1) Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3973-3978.

2) International Diabetes Federation, 2019. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. (05.04.2020 tarihinde https://diabetesatlas.org/en/adresinden ulaşılmıştır.)

3) Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. Diabetologia 2004; 47: 1157-66

4) Satman I, Yılmaz MT, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556

5) Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.

6) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006;29:1263-1268.

7) Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012;379:2279-2290

8) Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 (05.05.2020 tarihinde https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf adresinden ulaşılmıştır.

9) Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased Serum Concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol Are Associated With Increased Risk of Progression to Impaired Fasting Glucose and Diabetes. Diabetes Care 2013; 36(5):1361-1367.

10) Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002;19(9):708-723.

11) Raji A, Gerhader-Herman M, Warren M, et all.Insulin Resistance and Vascular Dysfunction in Nondiabetic Asian Indians.The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(8):3965–3972.2004.

12) Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. Diabetes Obes Metab. 2005 Jan;7(1):2-8

13) Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405.

14) Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet 1992;340:925-9.

15) Pieper GM, Gross GJ. Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. Am J Physiol 1988; 255: H825-H833.

16) Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potencial role of ÔautoxidativeglycosylationÕ in diabetes. Biochem J 1987; 245: 243-50.

17) Nuray K, Feryal K. Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi 2003; 16: 32-27.

18) Göksel Ş, Berrak Ç. Y. İskemi Reperfüzyon Hasarı Cilt. Klinik Gelişim. 2009; 22(3): 5-13.

19) Parmaksız İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. Marmara Medical Journal.2011 24:141-8 Doi: 10.5472/MMJ.2011.0.2037.1

20) Baynes J, Thorpes S. Role Of Oxidative Stress In Diabetic Complications, Dıabetes, 1999; Vol. 48.

21) Wright Jr, J . L. Scism-Bacon, L. C. Glass. Oxidative Stress İn Type 2 Diabetes: The Role Of Fasting And Postprandial Glycaemia. International Journal Of Clinical Practice. 2006; 60(3): 308–314.

22) Defronzo R. A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes And Atherosclerosis: The Missing Links. Diabetologia 2010; 53:1270–1287.

23) Sumaira Z Hasnain S. Z., Prins J. B., McGuckin M. A. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in b-cell dysfunction in diabetes. Journal Of Molecular Endocrinology 2016, 56:33-54 Doi:10.1530/JME-15-0232

24) Öztürk H. Diabetes Mellitus'da Paraoksonaz Aktivitesi Ve Aopp Düzeyleri Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi. İstanbul. T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.

25) Soodini G, Hamdy O.Adiponectin And Leptin In Relation To Insulin Sensitivity. Metabolic Syndrome And Related Disorders, 2004; 2(2):114-23.

26) Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D. Advanced Oxidative And Glycoxidative Protein Damage Markers In The Elderly With Type 2 Diabetes. Journal Of Proteomıcs, 2013 Oct 30;92:313-22. Doi: 10.1016/j.jprot.2013.03.034.

27) Rains JL, Jain SK: Oxidative Stress, Insulin Signaling and Diabetes. Free Radical Biology and Medicine, 2011; 50(5): 567–575.

28) Evans JL, Goldfne ID, Maddux BA, Grodsky AM: Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. Endocrine Reviews, 2002; 23(5): 599–622.

29) Davı` G, Ciabattoni G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. Circulation 1999 ;99(2):224-9.

30) Stone, J. R.; Yang, S. Hydrogen peroxide: a signaling messenger. Antioxid. Redox Signaling 2006; 8:243–270.

31) Anderson, E. J.; Lustig, M. E.; Boyle, C. E.et al. Mitochondrial H2O2 emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. J. Clin. Invest.2009; 119:573–581.

32) Wang L, Guo L, Zhang L et al. Effects of Glucose Load and Nateglinide Intervention on Endothelial Function and Oxidative Stress. Journal of Diabetes Research, 2013.

33) Weidig P, McMaster D, Bayraktutan U. High glucose mediates pro-oxidant and antioxidant enzyme activities in coronary endothelial cells. Diabetes, Obesite and Metabolism, 2004; 6: 432-441.

34) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I and Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature,2000; 404: 787-790.

35) Thiyagarajan R, Subramanian SK, Sampath N. et al. Association between Cardiac Autonomic Function, Oxidative Stress and Inflammatory Response in Impaired Fasting Glucose Subjects: Cross-Sectional Study PLoS One. 2012; 7(7)

36) Pereira CS ,Molz P ,Palazzo RP et al. DNA damage and cytotoxicity in adult subjects with prediabetes, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2013; 753:76-81.

37) Dziwgielewska-Gwsiak S, Wysocka E et al. Role of Lipid Peroxidation Products, Plasma Total Antioxidant Status, and Cu-, Zn-Superoxide Dismutase Activity as Biomarkers of Oxidative Stress in Elderly Prediabetics. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2014 Doi: 10.1155/2014/987303

Bölüm 23

SAĞLIK ALANINDA TELE UYGULAMALAR VE COVID-19 PANDEMİSİ

Merve CANDAN[1]

1 Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas

Telefon triyajı ve danışmanlık hizmetleri (TTDH) tüm dünyada giderek daha fazla kullanılmakta olan uygulamalardır. Bu hizmetler hastaların telefon aracılığıyla bir sağlık personeli (hemşire vb.) veya hekimle konuşmasına ve sağlık hizmetleri tavsiyesi almasına olanak tanır (Lake ve diğerleri, 2017). Bir başka deyişle katılımcılar arasında veri, grafik, ses ve video görüntüleri göndermek için telekomünikasyon teknolojisinin kullanılmasıdır. TTDH, acil servisi ziyaret etme tavsiyesi verilmesini, bir hekim veya başka bir sağlık hizmeti sağlayıcısından hastanın randevu almasını veya hastanın evde veya kendi kendine bakım idaresi için önerilerde bulunulmasını içerebilir (Purc-Stephenson ve Thrasher, 2012). Doktor sayısındaki yetersizlik ve acil servislerin aşırı kalabalık olması nedeniyle, TTDH, dünya genelinde birinci basamak sağlık hizmetlerinin sunumunda ve iletişiminde yaygın bir yöntem haline gelmiştir ("WHO | The World Health Report 2006—Working together for health", t.y.). Taşınabilir sağlık sistemi olarak da adlandırılabilecek bu sistem, düzenli sağlık kontrollerini ve koruyucu sağlık hizmetlerini teşvik eder. Böylelikle hastalıkların önüne geçilebilir, şiddetleri azaltılabilir ayrıca sağlık giderlerinde azalma sağlanabilir (Islam ve diğerleri, 2019).

TTDH ile yüz yüze görüşmelerde kullanılan değerlendirme becerilerinin doğrudan telefona aktarılabileceği varsayılabilir (Purc-Stephenson ve Thrasher, 2012). TTDH'nin hastalar ve hekimler&hemşireler arasında uzaktan senkronize ses-video aracılı iletişimi kullanarak, erişimi artırdığı, maliyetleri düşürdüğü, hasta deneyimini geliştirdiği ve çeşitli klinik endikasyonlarda etkili olduğunu düşünülmektedir (Ashwood, Mehrotra, Cowling ve Uscher-Pines, 2017; Batsis, Pletcher ve Stahl, 2017; de la Torre-Díez, López-Coronado, Vaca, Aguado ve de Castro, 2015; Polinski ve diğerleri, 2016; Wechsler ve diğerleri, 2017). TTDH ilişkili konuların ele alındığı meta-analize göre mevcut kanıtlar, sunulan bakımın kalitesi, hizmete erişim ve eşitlik, maliyetleri ve sonuçları ile ilgili sorulara kesin cevaplar sağlayamamıştır (Lake ve diğerleri, 2017).

Teletıp

Teletıp teknolojileri ilk olarak 1980'lerin sonunda kullanılmaya başlandı ve teknolojik cihazların ve yazılımların geliştirilmesiyle ivme kazandı (Zanaboni ve Wootton, 2012). Teletıp, hasta konsültasyonlarının yürütülmesi, teşhislerin ve takip randevularının gerçekleştirilmesi dahil olmak üzere hekimlerin hastalarla ve birbirleriyle iletişimi için elektronik cihazların kullanımını içerir. Bununla birlikte uygulama evde hastanın kendi kendine bakımını (tele bakım) ve izleme rejimlerini (tele sağlık) ya da uzman mentörlüğünü de kapsayabilir (Wilson ve Maeder, 2015).

- Konsültasyonlar: Bir sağlık mensubu ile hasta arasındaki uzaktan toplantılardır. Etkileşimli video, sohbet, teşhis görüntüleri veya veri pay-

laşımının kullanımına dayanabilir (Klaassen, van Beijnum ve Hermens, 2016). Ayrıca, belirli bir hastayla ilgili olarak bir uzman ve birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı arasında olduğu gibi, hekimler arasındaki iletişimi de ifade edebilir. Teşhis, genellikle bir radyografinin veya ekokardiyogram gibi bir teşhis testinin yorumlanması için uzaktaki bir uzmana gönderildiği, sakla ve ilet olarak adlandırılan bir süreci içerir (Waller ve Stotler, 2018).

- İzleme-gözlem: Bir hastanın durumunun harici olarak izlenmesi ya evde (yani sabit bir yerde) ya da ayaktan yapılabilir. İzleme yöntemleri şunları içerir: anketler, günlükler, tıbbi dağıtıcı sayaçları ve fizyolojik sensörler. Cihazlar vücuda takılabilir veya hastanın evine yerleştirilebilir (Klaassen ve diğerleri, 2016).

- Mentörlük: Bir uzmanın yoğun bakım ünitesinde veya bir operasyon sırasında eş zamanlı olarak başka bir personeli gözlemlediği ve tavsiyede bulunduğu durumlarda kullanılır (Waller ve Stotler, 2018).

Teletıp uygulamasında iletişim ilk olarak telefonlar, kapalı devre televizyonlar ve video konferans sistemleri gibi teknolojiler kullanılarak gerçekleştirilirken, artık sıklıkla akıllı telefonlar ve tablet bilgisayarlar gibi kablosuz dijital cihazlar, görüntülü arama hizmetleri, takılabilir cihazlar ve biyometrik monitörler aracılığıyla yapılmaktadır (Lupton ve Maslen, 2017). Koruyucu hekimlik ve kırsal bölgelere tıbbi hizmetlerin sunulmasına ve hastaların kendi bakımlarına katılımlarının kolaylaştırılmasına yönelik çevre dostu, uygun maliyetli bir yaklaşımdır (Finkelstein, Speedie ve Potthoff, 2006). Örneğin ABD'de her yıl 2 milyondan fazla hasta acil tıp servisine başvurmakta ve bakımın başlatılmasındaki gecikmeler nedeniyle muayene olamadan servisten ayrılmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan güncel çalışma, TTDH'nin acil serviste muayene olamadan servisten ayrılan hasta sayısını azalttığı bildirmiştir (Joshi ve diğerleri, 2020).

Ayrıca teletıp, tele-eğitim, tele-konsültasyon, tele-uygulama ve tele-araştırma için kullanılabilir. Tele-eğitim, canlı etkileşimli AV bağlantıları, canlı video akışı yoluyla ve eğitim materyallerini görüntüleyerek sağlanabilir. Tele-eğitim programları, hekimlerin güncel kalmalarına, sürekli tıp eğitimi (STE) için daha az seyahat etmelerine, ücretsiz STE edinmelerine, akademik ve toplum temelli doktorlar arasındaki ilişkilerin geliştirilmesine ve birbirlerinden veya akademisyenlerden bilgi edinmek için gruplar oluşturmalarına olanak tanır (González-Espada, Hall-Barrow, Hall, Burke ve Smith, 2009; Smith ve diğerleri, 2009). Uygulamanın başarısı, kullanıcıların bu tür sistemlerin iyi kullanabilirliğinden geçmektedir. Hastaları evlerinde izlemek, daha düşük maliyetlerle daha iyi sağlık hizmetlerine yol açabilir ve bu da teletıp gibi yeni sağlık bakımı stratejilerine olan talebi artırabilir (Klaassen ve diğerleri, 2016).

Teletıp, tedaviye erişimi kolaylaştırmanın, önemli klinik bilginin izlenmesini ve yayılmasını kolaylaştırmanın mükemmel bir yolu olabilir. Bununla birlikte, sistematik derlemelerin karar verme için mevcut en iyi kanıt kaynağı olarak kabul edildiği düşünüldüğünde, teletıpın kanıta dayalı kullanımındaki belirsizlikleri azaltmak için daha sıkı yöntemlerle daha fazla randomize kontrollü deneyler gereklidir (Flumignan ve diğerleri, 2019).

COVID-19 pandemisinde teletıp uygulaması

Evde triyaj

Hastaların hekime yapacakları ziyaret fiziksel muayenenin yapılmasına izin verse de, hastalar ve sağlık çalışanları için COVID-19'a maruz kalma riskini de artırır. Evden bir video etkileşimi ile hasta, gözlemsel bir değerlendirme yapabilen bir hekimle etkileşime girebilir (Elliott ve Shih, 2019). Hastaların evden değerlendirilmesi sırasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (Portnoy, Waller ve Elliott, 2020);

- Ev termometresi ile vücut sıcaklığının belirlenmesi
- Hastanın genel görünümünün değerlendirilmesi, hastanın terleme, solukluk veya kızarıklık semptomları gösterip göstermediğine bakılması
- Solunum hızının hesaplanması
- Derin nefes almanın gözlemlenmesi, yardımcı solunum kaslarının kullanılıp kullanılmadığı, nefes darlığı, konuşma kesintisi
- Öksürük varlığı veya yokluğu; kuru veya ciddi öksürük
- Orofaringeal eritem, eksüda, bademcik büyümesi veya yokluğu, lezyonların değerlendirilmesi ile orofarinksin gözlemlenmesi
- Belirgin lenfadenopatinin varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için anterior ve posterior servikal zincirlerin hastayı yönlendirerek hasta tarafından palpasyonu

Böylelikle hekim tarafından hastanın genel durumu ve semptomlar göz önünde bulundurularak, COVID-19 testi gerekliliği kararı verilebilir. Özellikle kronik tıbbi rahatsızlığı olan hastalara, 65 yaşından büyük bireylere ve COVID-19 pozitif bir hastayla 14 gün içinde temasa geçmiş hastalara öncelik verilmelidir (Portnoy ve diğerleri, 2020).

Kronik hastalığı olan bireylere destek sağlama

Hastalığa maruz kalma endişeleri olan hastaların ihtiyaçlarını karşılamaya odaklanan teletıp sistemlerinin uygulanması, hastaların aradığı

danışmanlığı sağlarken, acil servislerde, acil bakım kliniklerinde ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında aşırı kalabalığı önleyebilir. Ayrıca, kronik hastalıkları olan hastaların devam eden sağlık hizmeti ihtiyaçlarını karşılamak için de kullanılabilir. Böylelikle insanların (sağlık çalışanları ve hastalar arasında) bir dizi bulaşıcı hastalığa maruz kalmasını azaltır ve tıbbi malzemelerin ihtiyacı olan hastalar için ayrılmasını sağlar (Rockwell ve Gilroy, 2020).

Tele eczacılık

ABD Ulusal Eczacılar Birliği Model Eyalet Eczacılık Yasası ve Model Yasası'na göre tele eczacılık, "ABD yetki alanları dahilinde bulunan mesafelerdeki hastalara veya onların temsilcilerine telekomünikasyon veya diğer teknolojilerin kullanılması yoluyla ABD yetki alanlarındaki kayıtlı eczaneler ve eczacılar tarafından eczacı bakımı sağlanması" olarak tanımlanmaktadır (Alexander ve diğerleri, 2017). Kısaca uygulama eczacının, eczane işletmesini denetlemek veya hasta bakım hizmetleri sağlamak için telekomünikasyon teknolojisini kullandığı bir yöntemdir.

Tele eczacılık, hastalara uygun tıbbi hizmetlerin sağlanması ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarına danışılması, keyfi ilaç kullanımının azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. İstenmeyen ilaç etkilerini ve etkileşimlerini azaltarak, ilaçların etkinliğini ve maliyetlerin düşmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, eş zamanlı sesli-görüntülü konferans teknolojisi aracılığıyla ilaç konsültasyonu için hastalarla ya da hekimlerle iletişim kurulmasına olanak tanır (Ameri, Salmanizadeh ve Bahaadinbeigy, 2020; Kane-Gill ve Rincon, 2019).

Tele eczacılık amaç ve uygulamaları (Alexander ve diğerleri, 2017; Kane-Gill ve Rincon, 2019);

- İlaç seçimi, sipariş inceleme ve dağıtım
- I.V. karışım doğrulaması
- Hasta danışmanlığı ve izleme
- Genellikle yetersiz kaynaklar nedeniyle tipik olarak hizmet alamayan hastalara danışmanlık
- Mesai sonrası bakım sağlanmasının gerekli olduğu durumlarda, hizmetleri verimli bir şekilde sağlamak
- Teletıp sağlık bakım ekibinin diğer üyeleriyle aynı uzak konumda bir eczacı bulundurarak optimal hasta bakımını sürdürmektir.

COVID-19 pandemisinde tele eczacılık uygulaması

Tele eczacılık sosyal mesafenin sağlanması adına hastaların eczaneyi ziyaret etmesi gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Bu durum sıklıkla kronik hastalıkları bulunan ve yeni koronavirüs 2019 hastalığı için risk grubunda bulunan 65 yaş üstü bireyler için önem teşkil etmektedir. Ayrıca uygulama özellikle ulaşımın zor olduğu bölgelerde yaşayan hastalar için, ulaşım maliyetlerini ve zorluğunu bertaraf eder.

Tele eczacılık, eczacıların uzaktan çalışarak çok çeşitli eczane hizmetleri sunmalarını mümkün kılmıştır (Martin, 2020). COVID-19 pandemi döneminde İspanya'da ayakta tedavi hizmetlerinde tele eczacılık uygulama oranının yüksek olduğu ve uygulamanın çok sayıda hasta için tedavi sürekliliğini garanti etmeyi mümkün kıldığı gösterilmiştir (Tortajada-Goitia, Morillo-Verdugo, Margusino-Framiñán, Marcos ve Fernández-Llamazares, 2020). Ayrıca güncel bir çalışma, ortaya çıkan hasta ihtiyaçlarını karşılamak ve klinik eczane hizmetlerini kolaylaştırmak için yarı zamanlı tele-eczacıları çağdaş uygulama modellerine entegre etmenin düşünülebileceğini bildirmiştir (Martin, 2020). Tele eczacılık tüm sağlık sorunlarını çözmeye yeterli olmasa da, eczacılar ile sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki ilişkide veya eczacılar ile COVID-19 hastaları arasındaki konsültasyonun sağlanması için uygundur (Ameri ve diğerleri, 2020).

Tele diş hekimliği

Tele diş hekimliği, hasta (lar) ile doğrudan kişisel temas yerine, bilgi teknolojisi aracılığıyla diş bakımı, tavsiye veya tedavinin uzaktan sağlanması olarak tanımlanabilir. Diş hekimliği pratiğinde tele diş hekimliği, koruyucu diş hekimliği, ortodonti, endodonti, ağız cerrahisi, periodontal durumlar, erken diş çürüklerinin tespiti, hasta eğitimi gibi disiplinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalar verimlilik sağlamayı, yetersiz hizmet alan nüfusa erişim sağlamayı, bakım kalitesini artırmayı ve ağız hastalıkları yükünü azaltmayı amaçlamaktadır (Khan ve Omar, 2013). Tele diş hekimliği yeni bir kavram değildir ve en eski tele diş hekimliği projelerinden biri ABD ordusu tarafından 1994 yılında tüm dünyadaki ABD birliklerine hizmet sağlayabilmek için başlatılmıştır (Rocca, Kudryk, Pajak ve Morris, 1999). Zaman içinde gelişen teknolojiyle bu uygulamanın, uzaktan diş taraması, tanı koyma, konsültasyon sağlama ve tedavi planı önermede faydalı olduğu düşünülmektedir. Sağlık merkezlerine sınırlı erişime sahip alanlarda, okul çocuklarında ve sağlık tesislerinde gerçekleşen eş zamanlı konsültasyonlarla karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür (Alabdullah ve Daniel, 2018; Estai, Kanagasingam, Tennant ve Bunt, 2018). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, acil servise travmatik olmayan dental durum başvurularını azaltmak için, tele

diş hekimliğinin kullanılmasının ümit verici bir yaklaşım olabileceğini bildirmiştir (Abdelrahim ve diğerleri, 2020). Ayrıca ağız hastalıklarının tanımlanması, sevkler ve telekonsültasyonlar mümkündür (Alabdullah ve Daniel, 2018). Sonuç olarak TTDH ile mevcut sağlık hizmetlerinin insan kaynakları üzerindeki aşırı iş yükü ile birlikte hasta sayısı en aza indirilebilir (Islam ve diğerleri, 2019).

Hasta	• Teml ve özel diş bakımına erişim sağlar • Zamanında teşhis ve takip randevusu alınmasını sağlar • Bakım ekibi ve hastalar arasındaki iletişimi geliştirir • Hasta eğitimini kolaylaştırır • Seyahat ve geceleme ile ilgili maliyet ve riskleri azaltır
Bakım sağlayıcı	• Dental işgücü kapasitesini artırır • Hastaların etkili bir şekilde sınıflandırılmasına izin verir • Bekleme listelerini azaltır • Uygunsuz yönlendirmeleri azaltır • Bakım sağlayıcılar arasındaki iletişimi geliştirir • Yerel diş hekimlerini merkez sahadaki diş uzmanları ile buluşturur • İzole bölgelerde çalışan sağlık çalışanlarına bilgi paylaşımı sağlar
Bakım kalitesi	• Bakım sunumunun verimliliğini artırır • Klinik sonuçları iyileştirir • Gecikmiş tanı ve tedavi ile ilişkili ağrı ve komorbiditeleri azaltır • Hastanın durumunun izlenmesini kolaylaştırır
Toplumsal	• Ebeveynlerin veya bakıcıların iş yükünü en aza indirir • Kaçırılan okul günlerinin sıklığını azaltır • Toplumda ağız sağlığındaki eşitsizlikleri azaltır • Yetersiz hizmet alan nüfusların belirli ihtiyaçlarını karşılar

Tablo 1: *Tele diş hekimliğinin faydaları (Estai, Kruger, Tennant, Bunt ve Kanagasingam, 2016)*

Tele diş hekimliği 4 temel alt başlık altında incelenebilir (Ghai, 2020);

- Telekonsültasyon
- Telediyagnoz
- Teletriyaj
- Telemonitarizasyon

Telekonsültasyon; Coğrafi ve işlevsel mesafeyi göz ardı etmek için bilgi ve iletişim teknolojisini kullanan senkronize veya senkroziye olmayan, iki veya daha fazla sağlık personelinin (örneğin doktorlar veya hemşireler) arasında veya sağlık personeli ile hastalar arasındaki danışma olarak tanımlanır (Deldar, Bahaadinbeigy ve Tara, 2016).

Telediyagnoz: Ağız lezyonlarının teşhisi genellikle birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları için zordur ki bu durum uzman hekime çok sayıda sevk yapılmasını açıklayabilir. Sonuç olarak telediyagnoz, bekleme sırasındaki artışları ve tanıdaki gecikmeleri engelleyerek, ağız kanseri kaynaklı yüksek ölüm oranlarının azaltılmasına katkıda bulunur. Bu amaçla kullanılan telediyagnoz sistemine Estomatonet örnek verilebilir (Carrard ve diğerleri, 2018).

Ayrıca akıllı telefon aracılığıyla elde edilen dental fotoğraflar diş çürüklerinin teşhisi yardımcı olabilir. Yapılan çalışmada, fotoğrafik teşhisin sağlam diş yüzeylerini geniş çürük lezyonlarından ayırt etmek için uygun olduğu ancak, başlangıç ve orta derecedeki çürük lezyonlarını doğru bir şekilde tespit etmek için iyi bir yöntem olmadığı bulunmuştur (Kohara ve diğerleri, 2018).

Teletriyaj: Hastaların aciliyet durumlarına göre triyajın yapılmasına yardımcı olur. Hastadan alınan anamnez, önceden alınmış radyografiler, dental fotoğraflar ve klinik dental kayıtlar hastanın triyajında kullanılan önemli unsurlardır.

Telemonitarizasyon: Dişhekimliği hastalarının izlenmesi ve tedavi sürecini değerlendirmek için hastaların diş hekimlerini sıkça ziyaret etmesi gerektiğinden, sık fiziksel ziyaretlerin yerini telemonitarizasyon sayesinde sanal ziyaretler alabilir. Böylelikle tedavi sonuçlarının ve hastalığın ilerlemesinin düzenli olarak takibi gerçekleştirilebilir (Mariño ve Ghanim, 2013).

Bireysel	• Hastanın tele diş hekimliği hizmetlerini kabul etmesi konusunda araştırma eksikliği • Yetersiz BT okuryazarlığı seviyeleri • Yeni teknolojilere direnç • Doğrudan hasta temasının olmaması • Veri güvenliği ve sağlık kayıtlarına uygunsuz erişimle ilgili endişeler • Sağlık bilgilerinin doğruluğu ve kalitesindeki düşüşle ilgili endişeler • Daha fazla klinik iş yükü ve konsültasyon süresi • Artan maliyetler ve uygulama masrafları
Altyapı	• Kırsal ve uzak bölgelerde internet erişimi eksikliği ve zayıf bağlantı mevcudiyeti • Donanım ve yazılım uyumsuzluğu • Teknolojinin karmaşıklığı • Sürdürülebilirliği finanse etmek • Teknik uzmanlığın bulunmaması • Teletıp ile ilişkili teknolojinin kullanımı konusunda eğitim eksikliği • Devam eden teknik destek eksikliği
Örgütsel	• Teletıpın mevcut sağlık sistemi ile uyumsuzluğu • Geri ödeme yapısının olmaması • Telif hakkı, lisans ve vergilendirme kurallarının olmaması • Kötü uygulama ve mediko-yasal sorunlar • Bürokratik zorluklar • Merkez ile koordinasyon güçlüğü

Tablo 2: *Tele diş hekimliğinin kabulünü zorlaştıran durumlar (Estai, Kruger, ve diğerleri, 2016)*

Tele diş hekimliği, diş çürüklerinin tespitinde kabul edilebilir bir teşhis performansına sahiptir. Ancak, çalışmaların heterojenliği nedeniyle sonuçların genelleştirilmesi zor olabilir (Estai, Bunt, Kanagasingam, Kruger ve Tennant, 2016). 2017 yılında yapılan bir çalışma bakım evlerinde yaşayan yaşlı yetişkinlerde, dental patolojilerin teşhisinde tele diş hekimliğinin mükemmel doğruluk gösterdiğini ve kullanımının diş hekimleri tarafından daha düzenli kontrollerin yapılmasına izin verebileceğini bildirmiştir (Queyroux ve diğerleri, 2017). Tele diş hekimliği etkinliğini destekleyen yeni kanıtlar var olmasıyla birlikte, özellikle uygulama hakkında kanıta dayalı politika kararları almak için, özellikle etkinliği, maliyeti ve uzun vadeli kullanımı için yeterli kesin kanıt yoktur (Estai ve diğerleri, 2018).

COVID-19 pandemisinde tele diş hekimliği

TTDH karantinaya elverişlidir ve pandemi döneminde hastaları, klinisyenleri ve toplumu virüse maruziyetten korur. Ayrıca doktorların ve hastaların akıllı telefonlarını veya web kamerası etkin bilgisayarlarını kullanarak 7/24 iletişim kurmalarına izin verebilir (Hollander ve Carr, 2020). COVID-19 pandemisinin, tüm dünyada sağlık hizmetlerinin sağlanmasında benzersiz zorluklar yaratmasıyla diş hekimliğinde tele diş hekimliği uygulamalarının kullanması, diş sağlığı hizmetlerinin kalitesini ve verimliliğini artırabilir (Jampani, Nutalapati, Dontula ve Boyapati, 2011).

TTDH, özellikle diş ağrısı olan hastalarda diş hekimi ziyaretlerinin sayısını ve ilişkili maliyetleri azaltma potansiyeline sahiptir. Ayrıca COVID-19 pandemisi döneminde dental kliniklere yapılacak acil olmayan direkt başvuru sayısını azaltılabilir ve acil müdahale gerektiren hastalara müdahale, bu yol kullanıldığında daha hızlı olacağından, daha iyi hasta deneyimi gözlemlenebilir. Hastaların kliniğe gelmeden acil diş tedavi gereksinimlerinin tespitinde çok faydalı olabilir. Entegre bir sağlık hizmeti sunan diş hekimliği kliniklerinin çağrı merkezlerinde yapılacak olan protokol değişikliği ile dental şikayetlere sahip hastalardan gelen çağrılar direkt olarak ilgili birime yönlendirilebilir. Böylelikle kliniklerin bekleme salonlarında oluşabilecek yoğunluğun önüne geçilerek, sosyal mesafe kurallarına uyulabilir. Tedavi sırasında klinikte alınan azami önlemler, aynı şekilde hastaları korumak için klinik bekleme salonlarında da alınmalıdır. COVID-19' nin enfekte damlacık ve aerosollerle bulaşabilme doğası nedeniyle, özellikle havalandırılma imkanı olmayan ortamlarda ve sosyal mesafenin korunamadığı durumlarda risk teşkil etmektedir. Tele diş hekimliği uygulamasında hastadan alınacak anamnez aracılığıyla, hekim durumun aciliyetiyle ilgili bilgi sahibi olabilmektedir. Yüksek kaliteli iletişim ve kapsamlı değerlendirmeler yapılabilmesi için, konsültasyon sırasında yeterli zamana ihtiyaç vardır (Purc-Stephenson ve Thrasher, 2012).

COVID-19 salgını sırasında, virüsün yayılmasını önlemek için hastaların (özellikle immun yetersizliği bulunan hastaların) karantina şartlarına özen gösterilmesi, elektronik konsültasyonların daha fazla önem kazanmasını sağlamaktadır (Greenhalgh, Wherton, Shaw ve Morrison, 2020; Hollander ve Carr, 2020). Her ne kadar pandemi sırasında özellikle onkolojik tedavi alan hastalarda yüz yüze konsültasyon azaltılsa da, TTDH bu kesintiyi önlemek için bir araç olabilir. Diş hekimleri, radyoterapi ve / veya kemoterapi gören hastalara telefonla ve mümkünse görüntülü görüşme yoluyla destek sağlayabilir (Machado, de Souza, Oliveira, Martelli Júnior ve Bonan, 2020).

Sonuç olarak, TTDH veya benzeri uygulamalar tüm sağlık sorunlarını çözemeyecek olsalar da, COVID-19 pandemi dönemi için oldukça uygun görünmektedir. Teknoloji sayesinde, hasta ve hekim arasındaki yüz yüze etkileşim uzak yerlerden gerçekleştirilebilir. Tüm hastaların bu tele uygulamalara eşit erişimini sağlamak için yollar aranmalı, teknolojiye erişimi olmayan hastalar taranmalı ve onlara ulaşılmalıdır. Tele uygulamaların kullanılması ile sağlıklı kişilerin tedavi hizmetleri sağlayan sağlık kuruluşlarının bekleme salonlarında pozitif COVID-19 hastalarından kaynaklanan kontaminasyonlardan korunmaları veya hastanın pozitif COVID-19 vakası olması durumunda hastalığı diğerler hastalara ve hekimlere bulaştırmasının önlenmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

Abdelrahim, A., Shimpi, N., Hegde, H., Kleutsch, K. C., Chyou, P.-H., Jain, G. ve Acharya, A. (2020). Feasibility of establishing tele-dental approach to non-traumatic dental emergencies in medical settings. *American Journal of Dentistry*, *33*(1), 48-52.

Alabdullah, J. H. ve Daniel, S. J. (2018). A Systematic Review on the Validity of Teledentistry. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, *24*(8), 639-648. doi:10.1089/tmj.2017.0132

Alexander, E., Butler, C. D., Darr, A., Jenkins, M. T., Long, R. D., Shipman, C. J. ve Stratton, T. P. (2017). ASHP Statement on Telepharmacy. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, *74*(9), e236-e241. doi:10.2146/ajhp170039

Ameri, A., Salmanizadeh, F. ve Bahaadinbeigy, K. (2020). Tele-pharmacy: A new opportunity for consultation during the COVID-19 pandemic. *Health Policy and Technology*. doi:10.1016/j.hlpt.2020.06.005

Ashwood, J. S., Mehrotra, A., Cowling, D. ve Uscher-Pines, L. (2017). Direct-To-Consumer Telehealth May Increase Access To Care But Does Not Decrease Spending. *Health Affairs (Project Hope)*, *36*(3), 485-491. doi:10.1377/hlthaff.2016.1130

Batsis, J. A., Pletcher, S. N. ve Stahl, J. E. (2017). Telemedicine and primary care obesity management in rural areas—Innovative approach for older adults? *BMC geriatrics*, *17*(1), 6. doi:10.1186/s12877-016-0396-x

Carrard, V. C., Roxo Gonçalves, M., Rodriguez Strey, J., Pilz, C., Martins, M., Martins, M. D., … Gonçalves, M. R. (2018). Telediagnosis of oral lesions in primary care: The EstomatoNet Program. *Oral Diseases*, *24*(6), 1012-1019. doi:10.1111/odi.12851

de la Torre-Díez, I., López-Coronado, M., Vaca, C., Aguado, J. S. ve de Castro, C. (2015). Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: A systematic review. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, *21*(2), 81-85. doi:10.1089/tmj.2014.0053

Deldar, K., Bahaadinbeigy, K. ve Tara, S. M. (2016). Teleconsultation and Clinical Decision Making: A Systematic Review. *Acta Informatica Medica*, *24*(4), 286-292. doi:10.5455/aim.2016.24.286-292

Elliott, T. ve Shih, J. (2019). Direct to Consumer Telemedicine. *Current Allergy and Asthma Reports*, *19*(1), 1. doi:10.1007/s11882-019-0837-7

Estai, M., Bunt, S., Kanagasingam, Y., Kruger, E. ve Tennant, M. (2016). Diagnostic accuracy of teledentistry in the detection of dental caries: A sys-

tematic review. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, *16*(3), 161-172. doi:10.1016/j.jebdp.2016.08.003

Estai, M., Kanagasingam, Y., Tennant, M. ve Bunt, S. (2018). A systematic review of the research evidence for the benefits of teledentistry. *Journal of Telemedicine and Telecare*, *24*(3), 147-156. doi:10.1177/1357633X16689433

Estai, M., Kruger, E., Tennant, M., Bunt, S. ve Kanagasingam, Y. (2016, 28 Kasım). Challenges in the uptake of telemedicine in dentistry. doi:10.22605/RRH3915

Finkelstein, S. M., Speedie, S. M. ve Potthoff, S. (2006). Home telehealth improves clinical outcomes at lower cost for home healthcare. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, *12*(2), 128-136. doi:10.1089/tmj.2006.12.128

Flumignan, C. D. Q., Rocha, A. P. da, Pinto, A. C. P. N., Milby, K. M. M., Batista, M. R., Atallah, Á. N. ve Saconato, H. (2019). What do Cochrane systematic reviews say about telemedicine for healthcare? *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*, *137*(2), 184-192. doi:10.1590/1516-3180.0177240419

Ghai, S. (2020). Teledentistry during COVID-19 pandemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, *14*(5), 933-935. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.029

González-Espada, W. J., Hall-Barrow, J., Hall, R. W., Burke, B. L. ve Smith, C. E. (2009). Achieving success connecting academic and practicing clinicians through telemedicine. *Pediatrics*, *123*(3), e476-483. doi:10.1542/peds.2008-2193

Greenhalgh, T., Wherton, J., Shaw, S. ve Morrison, C. (2020). Video consultations for covid-19. *BMJ*, *368*. doi:10.1136/bmj.m998

Hollander, J. E. ve Carr, B. G. (2020). Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1679-1681. doi:10.1056/NEJMp2003539

Islam, R., Nohara, Y., Rahman, M. J., Sultana, N., Ahmed, A. ve Nakashima, N. (2019). Portable Health Clinic: An Advanced Tele-Healthcare System for Unreached Communities. *Studies in Health Technology and Informatics*, *264*, 616-619. doi:10.3233/SHTI190296

Jampani, N. D., Nutalapati, R., Dontula, B. S. K. ve Boyapati, R. (2011). Applications of teledentistry: A literature review and update. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, *1*(2), 37-44. doi:10.4103/2231-0762.97695

Joshi, A. U., Randolph, F. T., Chang, A. M., Slovis, B. H., Rising, K. L., Sabonjian, M., … Hollander, J. E. (2020). Impact of Emergency Department Tele-intake on Left Without Being Seen and Throughput Metrics. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *27*(2), 139-147. doi:10.1111/acem.13890

Kane-Gill, S. L. ve Rincon, F. (2019). Expansion of Telemedicine Services: Telepharmacy, Telestroke, Teledialysis, Tele-Emergency Medicine. *Critical Care Clinics*, *35*(3), 519-533. doi:10.1016/j.ccc.2019.02.007

Khan, S. A. ve Omar, H. (2013). Teledentistry in practice: Literature review. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, *19*(7), 565-567. doi:10.1089/tmj.2012.0200

Klaassen, B., van Beijnum, B. J. F. ve Hermens, H. J. (2016). Usability in telemedicine systems-A literature survey. *International Journal of Medical Informatics*, *93*, 57-69. doi:10.1016/j.ijmedinf.2016.06.004

Kohara, E. K., Abdala, C. G., Novaes, T. F., Braga, M. M., Haddad, A. E. ve Mendes, F. M. (2018). Is it feasible to use smartphone images to perform telediagnosis of different stages of occlusal caries lesions? *PloS One*, *13*(9), e0202116. doi:10.1371/journal.pone.0202116

Lake, R., Georgiou, A., Li, J., Li, L., Byrne, M., Robinson, M. ve Westbrook, J. I. (2017). The quality, safety and governance of telephone triage and advice services—An overview of evidence from systematic reviews. *BMC health services research*, *17*(1), 614. doi:10.1186/s12913-017-2564-x

Lupton, D. ve Maslen, S. (2017). Telemedicine and the senses: A review. *Sociology of Health & Illness*, *39*(8), 1557-1571. doi:10.1111/1467-9566.12617

Machado, R. A., de Souza, N. L., Oliveira, R. M., Martelli Júnior, H. ve Bonan, P. R. F. (2020). Social media and telemedicine for oral diagnosis and counselling in the COVID-19 era. *Oral Oncology*, *105*, 104685. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104685

Mariño, R. ve Ghanim, A. (2013). Teledentistry: A systematic review of the literature. *Journal of Telemedicine and Telecare*, *19*(4), 179-183. doi:10.1177/1357633x13479704

Martin, R. D. (2020). Leveraging telecommuting pharmacists in the post-COVID-19 world. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. doi:10.1016/j.japh.2020.07.026

Polinski, J. M., Barker, T., Gagliano, N., Sussman, A., Brennan, T. A. ve Shrank, W. H. (2016). Patients' Satisfaction with and Preference for Telehealth Visits. *Journal of General Internal Medicine*, *31*(3), 269-275. doi:10.1007/s11606-015-3489-x

Portnoy, J., Waller, M. ve Elliott, T. (2020). Telemedicine in the Era of COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. İn Practice*, *8*(5), 1489-1491. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.008

Purc-Stephenson, R. J. ve Thrasher, C. (2012). Patient compliance with telephone triage recommendations: A meta-analytic review. *Patient Education and Counseling*, *87*(2), 135-142. doi:10.1016/j.pec.2011.08.019

Queyroux, A., Saricassapian, B., Herzog, D., Müller, K., Herafa, I., Ducoux, D., … Tchalla, A. (2017). Accuracy of Teledentistry for Diagnosing Dental

Pathology Using Direct Examination as a Gold Standard: Results of the Tel-e-dent Study of Older Adults Living in Nursing Homes. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(6), 528-532. doi:10.1016/j.jamda.2016.12.082

Rocca, M. A., Kudryk, V. L., Pajak, J. C. ve Morris, T. (1999). The evolution of a teledentistry system within the Department of Defense. *Proceedings of the AMIA Symposium*, 921-924.

Rockwell, K. L. ve Gilroy, A. S. (2020). Incorporating telemedicine as part of COVID-19 outbreak response systems. *The American Journal of Managed Care*, *26*(4), 147-148. doi:10.37765/ajmc.2020.42784

Smith, C. E., Fontana-Chow, K., Boateng, B. A., Azzie, G., Pietrolungo, L., Cheng-Tsallis, A., … Tallett, S. (2009). Tele-education: Linking educators with learners via distance technology. *Pediatric Annals*, *38*(10), 550-556. doi:10.3928/00904481-20090918-10

Tortajada-Goitia, B., Morillo-Verdugo, R., Margusino-Framiñán, L., Marcos, J. A. ve Fernández-Llamazares, C. M. (2020). Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria*, *44*(4), 135-140. doi:10.7399/fh.11527

Waller, M. ve Stotler, C. (2018). Telemedicine: A Primer. *Current Allergy and Asthma Reports*, *18*(10), 54. doi:10.1007/s11882-018-0808-4

Wechsler, L. R., Demaerschalk, B. M., Schwamm, L. H., Adeoye, O. M., Audebert, H. J., Fanale, C. V., … Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2017). Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *48*(1), e3-e25. doi:10.1161/STR.0000000000000114

WHO | The World Health Report 2006—Working together for health. (t.y.). 26 Mayıs 2020 tarihinde https://www.who.int/whr/2006/en/ adresinden erişildi.

Wilson, L. S. ve Maeder, A. J. (2015). Recent Directions in Telemedicine: Review of Trends in Research and Practice. *Healthcare Informatics Research*, *21*(4), 213-222. doi:10.4258/hir.2015.21.4.213

Zanaboni, P. ve Wootton, R. (2012). Adoption of telemedicine: From pilot stage to routine delivery. *BMC medical informatics and decision making*, *12*, 1. doi:10.1186/1472-6947-12-1

Bölüm 24

DİŞHEKİMLİĞİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN YERİ

Gülşah UYANIK[1]

1 Uzman Diş Hekimi, Kayseri Nimet Bayraktar Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, gulsah_uyanik19@hotmail.com

Trombositler, kemik iliği içindeki megakaryosit hücrelerin sitoplazmik kısımlarından köken alan çekirdeksiz hücreler olup, 8-10 gün kadar kan dolaşımında bulunmaktadırlar (Dohan et al., 2006f). Trombositlerin enflamatuar ve immün cevaptaki aktif rolleri haricinde doku onarımında ve vasküler remodelizasyonda etkili olabileceği son yayınlanan bilimsel bulgularda bildirilmektedir. Trombositler, biyolojik aktif proteinleri ve diğer ürünlerinin salınımıyla hücrelerin büyümesini ve morfogenezini etkileyebilirler. Bu ürünler aktifleştirilmiş trombositlerin yüzeyinden salınarak açığa çıkmaktadır. Pıhtı içerisindeki büyüme faktörleri (GF) sitokinin doğal kaynağı olan trombositler, iyileşme sürecini hızlandırmak için terapötik olarak kullanılabilir (Crisci, Manfredi, & Crisci, 2009). Fibrin pıhtı, fibrinojenin aktive olmuş halidir (Mosesson, Siebenlist, & Meh, 2001). Fibrinojen, trombosit kümesini sağlamlaştırabilen ve hemostaz sırasında koruyucu bir duvar oluşturabilen biyolojik bir yapıştırıcıya dönüştürülür. Fibrinojen çözünebilir bir protein olmasına rağmen, trombin tarafından çözünmeyen bir fibrine dönüşür ve polimerize fibrin jel, yaralanma bölgesindeki ilk skatrisyel matrikstir (Clark, 2001),(van Hinsbergh, Collen, & Koolwijk, 2001).

Adeziv proteinler fibrin içerisinde oldukça fazladır: Fibrinojen (Fg), Fibronektin (Fn), Vitronektin (Vn), Trombospondin-1 (TSP-1). Fn, trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) mitojenik aktivitesini düzenleyerek yara iyileşmesine katılır (Crisci et al., 2009). Trombositlerde depolanmış GF arasında yara iyileşmesinde önemli rol oynayan PDGF, özellikle PDGF – AB ve PDGF – C (trombositlerde yaygın izoformları), vasküler-endotelyal büyüme faktörü (VEGF), esas olarak VEGF-A, dönüştürücü büyüme faktörü β1 (TGF-β1), FGF-2 ailesininden; temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bulunmaktadır (Rozman & Bolta, 2007). TGF-β ailesi yara iyileşmesi ve skar oluşumunda ve ağız boşluğunda bulunan çeşitli hücre tiplerinin hızlı proliferasyonundan sorumludur (Bowen, Jenkins, & Fraser, 2013). PDGF, mezenkimal hücrelerin üretimi, göçü ve proliferasyonu için temel bir düzenleyicidir. Diğer önemli büyüme faktörü VEGF, anjiyogenez ve hasarlı dokulara gelecek olan kan akışını düzenler (Shamloo, Xu, & Heilshorn, 2012).

İyileşmede baskın bir role sahip olan trombositler, zengin bir sitokin ve kemokin kaynağıdır (Anitua, Andia, Ardanza, Nurden, & Nurden, 2004). Trombositlerden salınan sitokinler, trombosit aktivasyonu ve modülasyonunun yanı sıra lökositlerin çoğalması ve farklılaşmasından da sorumludur, bu nedenle lokal inflamasyon mekanizmasında çok önemli bir rol oynarlar (Gupta, Bains, Singh, Mathur, & Baines, 2011).

Trombositler ayrıca matris metaloproteinazların (MMP'ler) (MMP-2, MMP-9, ADAM-10, ADAM-17, ADAMTS-13) ve metaloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP 1-4) potansiyel bir kaynağıdır. MMP'ler alfa granüllerde ve sitoplazmik membran veziküllerinde bulunmaktadır (Crisci et al., 2009).

Tüm bu faktörler kök hücrelerinin kemotaktik olarak toparlanması ve aktive olmasında, ayrıca mitogenezininde ve farklılaşmasında uyarıcı olarak görev almaktadır (Dohan et al., 2006f). Bu nedenlerle, trombosit konsantrasyonlarının biyoaktif bir rezervuar olduğu düşünülerek, günümüze kadar farklı tekniklerle farklı çeşitler geliştirilmiştir(Crisci et al., 2009; Dohan et al., 2006f).

Son 20 yılda trombosit konsantreleri, tek başına veya diğer greft materyallerine iskelet olarak kullanılan potansiyel bir rejeneratif materyal olarak ortaya çıkmıştır. Trombosit konsantreleri, tam kan örneğinin işlenmesinden sonra, çoğunlukla santrifüjleme yoluyla elde edilen kan ekstreleridir(Dohan Ehrenfest, Rasmusson, & Albrektsson, 2009). Oral ve maksillofasiyal cerrahide ilgi görmesi Marx'ın çalışması ile başlamıştır (Marx et al., 1998). O zamandan beri, farklı teknikler geliştirilerek farklı çeşitler elde edilmiştir. Trombositten zengin plazma (PRP) birinci nesil trombosit konsantrasyonudur. Preperasyonunda, pıhtılaşmayı önlemek için sığır trombini, kalsiyum klorid gibi yapay antikoagülan gerekmektedir. Maliyetinin yüksek olması, hazırlama sürecinin uzun olması, yabancı madde içermesi gibi sebepler nedeniyle, 2001 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından ikinci nesil trombosit konsantrasyonları tanıtılmıştır(Dohan et al., 2006a; Dohan Ehrenfest et al., 2014).

Trombosit konsantreleri, Dohan ve ark. (Dohan Ehrenfest et al., 2009) tarafında hücresel içeriği (lökosit) ve fibrin yapısına göre sınıflandırılmıştır:

- Saf trombositten zengin plazma (P-PRP),
- Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-PRP);
- Saf trombositten zengin fibrin PRF (P-PRF) ve
- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-PRF) Choukroun'un PRF'i olarakta bilinmektedir.

L-PRF haricinde diğer trombosit konsantrelerinin elde edilmesinde antikoagülan ve aktivatör ajanları (kalsiyum klorid vb.) dahil edilmektedir (Fernández-Medina, Vaquette, & Ivanovski, 2019).

TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN

Trombositten zengin fibrin, 2001 yılında, Fransa'da Choukron ve ark. tarafından geliştirilen ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur (Dohan et al., 2006a). PRF, lökositten ve trombositten zengin otolog fibrin biyomateryali olarak tanımlanmıştır. PRP'den farklı olarak, herhangi bir antikoagülan, sığır trombini ya da aktivatör ajan gerekmeden elde edilebilmektedir (Dohan et al., 2006a).

PRF'nin hazırlanması için hastadan alınan venöz kan hiçbir işleme tabi tutulmadan cam veya cam kaplı tüpe aktarılarak 3000 devirde (rpm) 10 dakika süreyle (Dohan et al., 2006a) veya 2700 rpm'de 12 dakika süreyle santrifüj önerilmiştir (Feigin & Shope, 2019). PRF elde edilirken antikoagülan kullanılmadığı için kandaki aktivasyon cam yüzeyle temas eder etmez birkaç dakika içerisinde başlamaktadır. İlk başta tüpün üst kısmında bol miktarda bulunan fibrinojen, trombin tarafından fibrine dönüştürülmektedir. Bu sarı renkli fibrin kısım, altındaki kırmızı hücreler ve üstündeki hücresiz plazma arasında, tüpün orta kısmında yer almaktadır. Trombositler ise bu fibrin ağı arasında kalır. Trombosit ve lökositlerin fibrin içerisindeki dağılımları homojen olmayıp, en yoğun olduğu bölge 'buffy coat' olarak adlandırılan kırmızı kan hücreleri ile fibrin pıhtı arasındaki bölgedir. Bu bölgenin cerrahi uygulamalarda tamamen uzaklaştırılmaması fibrinin üzerinde bir miktar bırakılması tavsiye edilir (Dohan et al., 2006f), (Dohan Ehrenfest, Del Corso, Diss, Mouhyi, & Charrier, 2010).

Şekil 1. lökositten ve trombositten zengin fibrinin klinik görünümü

Başarılı PRF elde edilebilmesi kanın alınması ve santrifüj cihazına transferindeki süreye bağlıdır. Antikoagülan içermediği için pıhtılaşma hemen başlamaktadır. Fibrinojenin ortada yoğunlaşması için minimum birkaç dakika içinde santrifüjleme gerekir. Dohan ve arkadaşları (Dohan et al., 2006a), santrifüj veya kan alınmasında gecikme olursa fibrinin da-

ğınık bir şekilde polimerize olabileceğini, klinik olarak kullanılabilir bir PRF elde edilmesinde başarısızlık olabileceğini bildirerek, sürenin önemli olduğunu bildirmiştir.

PRF, santrifüj sırasında doğal bir polimerizasyonla oluşmaktadır. Doğal fibrin mimarisi sayesinde büyüme faktörleri ve matriks glikoprotein salınımı aşamalı olarak yavaş bir şekilde (≥7 gün - 28 güne kadar) devam etmektedir (Crisci et al., 2009). Oluşan otolog fibrin biyomateryali stabil, esnek, yapışkan ve biçimlendirilebilir şekildedir. Direkt olarak veya kemik greft materyalleri ile birlikte, membran haline getirilerek farklı anatomik defeklere göre kesilerek veya düzenlenerek uygulanabilir (Zumaran et al., 2018). Klinik kullanım ve kullanım kolaylığının yanı sıra, PRF'in biyokimyasal bileşimi hemostatik, anjiyojenik, osteojenik, anti-enflamatuar, anti-mikrobiyal, ağrı inhibütörü, yara iyileşmesi ve rejenerasyonu indükleyici etkiler sağlar(Dohan et al., 2006f),(Dohan et al., 2006k), (Bielecki, Dohan Ehrenfest, Everts, & Wiczkowski, 2012).Trombositlerdeki büyüme faktörleri PRF biyolojisinde önemli bir rol üstlense de, fibrin mimarisi, lökosit içermesi ve kök hücre varlığı üç anahtar parametredir (Crisci et al., 2009).

TİTANYUM İLE HAZIRLANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (T-PRF)

Choukroun ve ark. tarafından geliştirilen PRF'in hazırlanması esnasında kulanılan cam veya cam kaplı tüplerdeki silika parçacıklarının büyük miktarının santrüfüj esnasında kırmızı kan hücreleriyle sedimante olduğu, ancak azda olsa bir miktarın buffy coat, fibrin ve trombositten fakir plazmada kaldığı bildirilmiş ve tedavi sırasında hastaya geçme olasılığının önlenmesi amacıyla biyouyumlu titanyum tüpler üretilmiştir (O'Connell, 2007),(Tunali, Ozdemir, Kucukodaci, Akman, & Firatli, 2013; Tunali et al., 2014).

T-PRF için hastadan alınan venöz kan, içerisinde herhangi bir ajan içermeyen Grade IV titanyum tüplere aktarılarak 2800 rpm'de 12 dakika santrifüj edilir. T-PRF yapısının PRF yapısına göre daha organize, sıkı bir fibrin ağa ve hücresel yapıya sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca histomorfometrik değerlendirmede, T-PRF fibrin ağının daha fazla alan kapladığı ve daha kalın olduğu gösterilmiştir (Tunali et al., 2014).

GELİŞTİRİLMİŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (A-PRF)

Son yıllarda araştırmacılar, doku rejenerasyonunu ve yara iyileşme hızını artırmak için santrifüj prosedürlerinin değiştirildiği yeni bir PRF protokolü formüle ettiler. Yüksek santrifüj kuvvetlerinin hücre popülasyonlarını tüplerin dibine kaydırdığı bilindiğinden santrifüjleme hızını düşürerek, PRF matriksi içinde lökosit sayılarında bir artış gözlenen,

geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (advanced platelet rich fibrin (A-PRF)) elde edildi (Ghanaati et al., 2014), (Fujioka-Kobayashi et al., 2017). A-PRF protokolünde, alınan venöz kan antikoagülan içermeyen steril cam bazlı vakum tüpte 1500 rpm de 14 dk santrifüj edilerek elde edilir (Ghanaati et al., 2014). A-PRF+ protokolünde ise farklı olarak, 1500 rpm de 8 dk santrifüj edilerek elde edilir (Fujioka-Kobayashi et al., 2017; Ghanaati et al., 2014). Santrifüj dönüş hızının azalması ve süresinin artmasıyla A-PRF'de daha fazla hücre tespit edildiği ve PRF'e göre hücrelerin pıhtı boyunca daha eşit dağıldığı gözlenmiştir. PRF grubunda nötrofiller çoğunlukla kırmızı kan hücresi ve 'buffy coat' arayüzünde bulunurken, A-PRF'te nötrofilik granülositlerin 'buffy coat'ın daha distaline de yayılım sağladığı tespit edilmiştir. Nötrofilik granülositler, monositlerin makrofajlara farklılaşmasına katkıda bulunur. Bu hücrelerin, A-PRF yerleştirilmesinden sonra, konak ve fibrin içindeki makrofajlardan kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak sert ve yumuşak doku rejenerasyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür (Ghanaati et al., 2014) A-PRF'in, PRF'ye göre daha fazla miktar büyüme faktörü salınımı yaptığı bildirilmiştir (Kobayashi et al., 2016). A-PRF, A-PRF+ ve L-PRF'nin karşılaştırıldığı çalışmada, A-PRF ve A PRF+ grubunda, L-PRF 'ye kıyasla anlamlı düzeyde insan fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu daha yüksek oranda gözlenmiştir. A-PRF+ grubunda büyüme faktörü salınımının en fazla olduğu bildirilmiştir (Fujioka-Kobayashi et al., 2017).

ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (I-PRF)

Yaygın kullanılım alanına rağmen PRP'nin sıvı formunun korunmasında santrifüjleme protokollerine eklenen antikoagülanlara ilişkin endişeler sıklıkla dile getirilmiştir. İlk PRF formasyonları, kapsüle fibrin matrix içerisinde büyüme faktörleri içerdiğinden sıvı bir protein konsantresinden yoksundu. Bu nedenlerle, son zamanlarda herhangi bir antikoagülan veya fibrin matrisi içermeyen sıvı bir PRF, enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (I-PRF) formülasyonu geliştirmek amacıyla büyük gelişmeler ve ilerlemeler yapılmıştır(Miron et al., 2017). I-PRF protokolünde alınan venöz kan antikoagülan içermeyen steril tüpte; Maurao ve ark.(Mourao, Valiense, Melo, Mourao, & Maia, 2015) tarafından 3300 rpm de 2 dakika yatay santrifüj edilmiş. Miron ve ark.(Miron et al., 2017) ise oda sıcaklığında 700 rpm de 3 dk santrifüj etmiştir. Santrifüj dönüş hızının ve süresinin azalmasıyla daha yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörlerine sahip rejeneratif hücrelerin gözleneceği düşünülmüştür (Fujioka-Kobayashi et al., 2017; Ghanaati et al., 2014). Miron ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, PRP'nin zaman içinde yavaş yavaş çözülmesine karşın, I-PRF'in muhtemelen hidrojelinin içinde bulunan hücrelerle dinamik bir jel gibi davranan fibrin bileşenlerinin sonucu olarak

küçük bir pıhtı oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, PRP'nin temelde 10 gün sonra tamamen çözüldüğü, I-PRF'in ise 10 gün sonra hala büyüme faktörü salınımı yapabileceğini belirtmişlerdir(Miron et al., 2017). I-PRF tek başına kullanılabildiği gibi çeşitli biyomateryaller ile kolayca birleştirilebilir (Mourao et al., 2015).

DİŞ HEKİMLİĞİNDE PRF'NİN ROLÜ

1. AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ

Horizontal ve vertikal kemik augmentasyonu(Del Corso, Vervelle, et al., 2012), implant cerrahisinde(Castro et al., 2017), sinüs perforasyonu vakalarında(Tofler M, Toscano N, Holtzclaw , Corso M, & ED., 2009) aynı zamanda oro-antral fistülün cerrahi olarak kapatılmasında ek bir katman olarakta PRF membranı kullanılmıştır (George, 2018). Choukroun ve arkadaşları, maksiller sinüs kaldırma prosedüründe kemik rejenerasyonunu arttırmak için dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftiyle birlikte PRF'nin kullanımını araştırmışlar ve iyileşme süresinde önemli bir azalma tespit etmişlerdir. Histolojik değerlendirme, iyileşme süresinin 8 aydan 4 aya düşerek yarı yarıya azaldığı gözlenmiştir (Choukroun et al., 2006). PRF membranın, cerrahi bölgeleri korurken yumuşak doku onarımını teşvik ederek yara iyileşmesine yardımcı olduğu gözlenmiştir (Tofler M et al., 2009)·(Del Corso, Mazor, Rutkowski, & Dohan Ehrenfest, 2012). Membran kemik grefti ile karıştırıldığında, kök hücreleri çekerek osteoprogenitör hücrelerin greftin merkezine taşınmasını destekleyen ve neo-anjiyogenez sağlayan bir "biyolojik bağlayıcı" görevi görebilir(Del Corso, Mazor, et al., 2012; Simonpieri et al., 2012; Tofler M et al., 2009). Diş çekiminden sonra kemik rejenerasyonun sağlanması (Varghese, Manuel, & Kumar, 2017), ağrının azalması ve iyileşmenin hızlandırılması(-Gulsen & Senturk, 2017), çekim bölgesinin korunması (Canellas, Ritto, & Medeiros, 2017) için kullanılabilmektedir.

Subtotal parotidektomi yapılan hastalarda PRF kullanımı sonrası revaskülarizasyonda ve fasiyal sinir fonksiyonunda ameliyat sonrası olumlu sonuçlar gözlenmiştir (Charrier et al., 2008). PRF'nin bifosfonatla ilişkili osteonekrozdan (BRONJ) alveolar kemik ve ağız boşluğu arasında etkili bir bariyer membran olarak kullanılabileceği ve açığa çıkmış kemiğin kapatılması için hızlı, kolay ve etkili alternatif bir yöntem sunabileceği bildirilmiştir(Dinca et al., 2014; Inchingolo et al., 2017).

2. PERİODONTOLOJİ

Kaybolan periodontal yapıların yenilenerek, sağlığını, fonksiyonunu ve estetiğini eski haline getirmek periodontal tedavinin nihai amacıdır. Lokalize ve multiple dişeti çekilmelerinin tedavisinde PRF membranla-

rının rolü birçok yazar tarafından değerlendirilmiştir. Laterale kaydırılan flep, çift papil flep, semilunar flep, koronale kaydıral flep ve tünel operasyonları gibi birçok teknik ve biyomateryal kök yüzey örtülmesinde kullanılmaktadır.(Jankovic et al., 2012)·(da Silva, Joly, de Lima, & Tatakis, 2004; Prato, Clauser, & Cortellini, 1995). Bağ dokusu grefti (BDG) kök kapamasında altın standart olarak kabul edilmiştir(Chambrone, Chambrone, Pustiglioni, Chambrone, & Lima, 2008). Ancak hastada ikinci bir cerrahi alanın oluşması bu bölgede kanama, nekroz ve enfeksiyon riski hekimleri PRF gibi alternatif tedavilere yönlendirmiştir(Harris, Miller, Miller, & Harris, 2005). Jankovic ve ark. (Jankovic et al., 2012) Miller sınıf I ve II dişeti çekilmeleri tedavisinde, PRF ve bağ doku greftini karşılaştırdıkları bir çalışmada; keratinize doku genişliğinin her iki grupta da istatistiksel olarak arttığını, fakat bu artışın BDG grubunda PRF grubuna göre anlamlı olduğu, PRF grubunda ise erken dönemde yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kök yüzey örtülme oranında istatistiksel bir fark bulunamamıştır(Jankovic et al., 2012). Papil rekonstrüksiyonunda da BDG yerine alternatif olarak PRF kullanımı önerilebilir(Abirami, Subramanian, Prakash, Victor, & Devapriya, 2019). Serbest dişeti grefti (SDG) veya BDG alındıktan sonra palatinaldeki verici bölgede kanama ve ağrıyı azaltarak, yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla PRF kullanılabilmektedir(Kulkarni, Thomas, Varghese, & Bhat, 2014; Lektemur Alpan & Torumtay Cin, 2020).

Eroziv, retiküler oral liken planus (OLP) hastalarda yapılan split-mouth bir çalışmada, bir tarafına OLP nin altın standardı olan depo kortikosteroid, diğer tarafına I-PRF uygulanmıştır. Başlangıca göre ağrı ve lezyon büyüklüğünde azalma tespit edilmiştir (Tunalı et al., 2018). İnce dişeti fenotipine sahip bireylerde I-PRF dişeti kalınlığı artırmada kullanılabilir (Ozsagir, Saglam, Sen Yilmaz, Choukroun, & Tunali, 2020).

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde, PRF+konvansiyonel flep ve yalnızca konvansiyonel flep operasyonu tedavi edilen bölgenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilgili bölgelerde cep derinliğinde daha fazla azalma, klinik ataçman seviyesinde daha fazla kazanç ve daha fazla kemik dolumu gözlenmiştir (Thorat, Pradeep, & Pallavi, 2011). Furkasyon defektlerinde PRF kemik greftleriyle kombine olarakta sıklıkla kullanılmaktadır(Agarwal, Manjunath, Sethi, & Shankar, 2020). İmplant çevresindeki kemik ve yumuşak dokudaki inflamatuar bir hastalık olan peri-implantititis tedavisinde, yalnız veya kemik greft materyalleri ile kombine olarak kullanılabilmektedir(Mohamed, Alam, Singh, & Chandrasekaran, 2012; Patil, Bhongade, Dhadse, & Bajaj, 2016).

3. ENDODONTİ

Son zamanlarda, apeksifikasyonun yerine endodontik rejenerasyona yönelik bir ilgi gözlenmektedir. Apeksifikasyon tedavisine bağlı olarak kırılma oranını ve erken diş kaybını azaltarak, dişin maturogenezinin gelişmesine izin verebileceği alternatif tedaviler düşünülmektedir(Nosrat, Seifi, & Asgary, 2011). Trombosit konsantreleri, rejeneratif endodontik teknikler arasında bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. Büyük periapikal lezyonların enükleasyonu sonrası, kök ucu apeksifikasyonu için apikal matris bariyeri olarak, nekrotik immature dişlerin revaskülarizasyonunda, apeksifikasyonda apikal tıkaç olarak, pulpa tabanında perforasyon tamirinde, genç daimi dişlerde pulpatomisi gibi pek çok alanda kullanılabilir (Huang, Yang, Zhao, & Chang, 2010; Jayalakshmi et al., 2012; Keswani & Pandey, 2013).

Jayalakshmi ve ark. periapikal kist tedavisinde, PRF ile beta trikalsiyum fosfat (β-TCP) kemik greftini kombine kullanmışlardır. PRF kullanımıyla klinik ve radyografik olarak kemik rejenerasyonu/iyileşmenin anlamlı, progresif, ve öngörülebilir olduğunu bildirmişlerdir. Periapikal defektlerin tedavisinde kemik augmentasyonunda PRF ve β-TCP'nin kombine kullanımının, biyomateryallerin tek başına kullanımına nazaran daha hızlı iyileşme sağlayan potansiyel bir tedavi alternatifi olduğu sonucuna varmışlardır(Jayalakshmi et al., 2012). Keswani ve ark. PRF büyüme faktörleri açısından zengin olduğu için nekrotik pulpalı immature daimi dişlerin revaskülarizasyonunda potansiyel olarak ideal bir iskelet görevi görebileceğini bildirmiş, hücresel proliferasyon ve farklılaşmayı artırarak, dokunun büyümesinde bir matris görevi görebileceğini belirtmiştir (Keswani & Pandey, 2013).

Trombosit konsantreleri, geçmişten günümüzde potansiyel bir rejeneratif materyal olarak sıklıkla birçok alanda kullanılmıştır. Rejenerasyon kapasitesi ve yara iyileşme hızını artırma amacıyla yapılan çalışmalarda yeni PRF türleri elde edilmiştir. PRF, hastanın kendi kanından alınan otolog bir preparat olduğundan hem hasta tarafından daha çok kabul görmekte hem de rejeneratif tedavinin maliyetini düşürmektedir. Son dönemlerde diş hekimliğinde iyileşmeyi hızlandırmak için en yeni ve en popüler tekniktir. Bununla birlikte, bu tekniklerin etkililiğine dair iddiaları doğrulamak için sürekli araştırma ve bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abirami, T., Subramanian, S., Prakash, P. S. G., Victor, D. J., & Devapriya, A. M. (2019). Comparison of Connective Tissue Graft and Platelet Rich Fibrin as Matrices in A Novel Papillary Augmentation Access: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur J Dent, 13*(4), 607-612. doi: 10.1055/s-0039-3399453

Agarwal, A., Manjunath, R. G. S., Sethi, P., & Shankar, G. S. (2020). Platelet-rich fibrin in combination with decalcified freeze-dried bone allograft for the management of mandibular degree II furcation defect: A randomised controlled clinical trial. *Singapore Dent J*, 1-8. doi: 10.1142/s2214607519500032

Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P., & Nurden, A. T. (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost, 91*(1), 4-15. doi: 10.1160/TH03-07-0440

Bielecki, T., Dohan Ehrenfest, D. M., Everts, P. A., & Wiczkowski, A. (2012). The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol, 13*(7), 1153-1162. doi: 10.2174/138920112800624373

Bowen, T., Jenkins, R. H., & Fraser, D. J. (2013). MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *J Pathol, 229*(2), 274-285. doi: 10.1002/path.4119

Canellas, J., Ritto, F. G., & Medeiros, P. J. D. (2017). Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg, 46*(9), 1138-1146. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.006

Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol, 44*(2), 225-234. doi: 10.1111/jcpe.12658

Chambrone, L., Chambrone, D., Pustiglioni, F. E., Chambrone, L. A., & Lima, L. A. (2008). Can subepithelial connective tissue grafts be considered the gold standard procedure in the treatment of Miller Class I and II recession-type defects? *J Dent, 36*(9), 659-671. doi: 10.1016/j.jdent.2008.05.007

Charrier, J. B., Monteil, J. P., Albert, S., Collon, S., Bobin, S., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2008). Relevance of Choukroun's Platelet-Rich Fibrin (PRF) and SMAS flap in primary reconstruction after superficial or subtotal parotidectomy in patients with focal pleiomorphic adenoma: a new technique. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 129*(4-5), 313-318.

Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on

bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), 299-303. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.012

Clark, R. A. (2001). Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci, 936*, 355-367. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x

Crisci, A., Manfredi, S., & Crisci, M. (2009). Fibrin Rich in Leukocyte-Platelets (L-PRF) and Injectable Fibrin Rich Platelets (I-PRF), Two Opportunity in Regenerative Surgery: Review of The Sciences and Literature. *Journal of Dental and Medical Sciences, 18*(4), 66-79.

da Silva, R. C., Joly, J. C., de Lima, A. F., & Tatakis, D. N. (2004). Root coverage using the coronally positioned flap with or without a subepithelial connective tissue graft. *J Periodontol, 75*(3), 413-419. doi: 10.1902/jop.2004.75.3.413

Del Corso, M., Mazor, Z., Rutkowski, J. L., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2012). The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin during immediate postextractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *J Oral Implantol, 38*(2), 181-187. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-12-CL.3802

Del Corso, M., Vervelle, A., Simonpieri, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol, 13*(7), 1207-1230.

Dinca, O., Zurac, S., Staniceanu, F., Bucur, M. B., Bodnar, D. C., Vladan, C., & Bucur, A. (2014). Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol, 55*(3), 961-964.

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e37-44. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006f). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e45-50. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.009

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006k). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e51-55. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.010

Dohan Ehrenfest, D. M., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C. Q., Pinto, N. R., & Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J, 4*(1), 3-9.

Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., & Charrier, J. B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol, 81*(4), 546-555. doi: 10.1902/jop.2009.090531

Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol, 27*(3), 158-167. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009

Feigin, K., & Shope, B. (2019). Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature. *J Vet Dent, 36*(2), 109-123. doi: 10.1177/0898756419876057

Fernández-Medina, T., Vaquette, C., & Ivanovski, S. (2019). Systematic Comparison of the Effect of Four Clinical-Grade Platelet Rich Hemoderivatives on Osteoblast Behaviour. *Int J Mol Sci, 20*(24). doi: 10.3390/ijms20246243

Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., & Choukroun, J. (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol, 88*(1), 112-121. doi: 10.1902/jop.2016.160443

George, E. (2018). Triple-Layered Closure of an Oroantral Fistula: A Case Report. *Int J Oral Maxillofac Implants, 33*(2), e33-e36. doi: 10.11607/jomi.5725

Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., . . . Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol, 40*(6), 679-689. doi: 10.1563/aaid-joi-D-14-00138

Gulsen, U., & Senturk, M. F. (2017). Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: a split mouth control study. *BMC Oral Health, 17*(1), 79. doi: 10.1186/s12903-017-0371-8

Gupta, V., Bains, K., Singh, G., Mathur, A., & Baines, R. (2011). Regenerative potential of platelet-rich fibrin in dentistry: literature review. *Asian J Oral Health Allied Sci., 1(1)*, 22-28.

Harris, R. J., Miller, R., Miller, L. H., & Harris, C. (2005). Complications with surgical procedures utilizing connective tissue grafts: a follow-up of 500 consecutively treated cases. *Int J Periodontics Restorative Dent, 25*(5), 449-459.

Huang, F. M., Yang, S. F., Zhao, J. H., & Chang, Y. C. (2010). Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod, 36*(10), 1628-1632. doi: 10.1016/j.joen.2010.07.004

Inchingolo, F., Cantore, S., Dipalma, G., Georgakopoulos, I., Almasri, M., Gheno, E., . . . Marzullo, A. (2017). Platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a clinical and histopathological evaluation. *J Biol Regul Homeost Agents, 31*(3), 811-816.

Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Kenney, E. B., & Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent, 32*(2), e41-50.

Jayalakshmi, K. B., Agarwal, S., Singh, M. P., Vishwanath, B. T., Krishna, A., & Agrawal, R. (2012). Platelet-Rich Fibrin with beta-Tricalcium Phosphate-A Noval Approach for Bone Augmentation in Chronic Periapical Lesion: A Case Report. *Case Rep Dent, 2012*, 902858. doi: 10.1155/2012/902858

Keswani, D., & Pandey, R. K. (2013). Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *Int Endod J, 46*(11), 1096-1104. doi: 10.1111/iej.12107

Kobayashi, E., Fluckiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig, 20*(9), 2353-2360. doi: 10.1007/s00784-016-1719-1

Kulkarni, M. R., Thomas, B. S., Varghese, J. M., & Bhat, G. S. (2014). Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *J Indian Soc Periodontol, 18*(3), 399-402. doi: 10.4103/0972-124X.134591

Lektemur Alpan, A., & Torumtay Cin, G. (2020). PRF improves wound healing and postoperative discomfort after harvesting subepithelial connective tissue graft from palate: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig, 24*(1), 425-436. doi: 10.1007/s00784-019-02934-9

Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., & Georgeff, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 85*(6), 638-646. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4

Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig, 21*(8), 2619-2627. doi: 10.1007/s00784-017-2063-9

Mohamed, J. B., Alam, M. N., Singh, G., & Chandrasekaran, S. C. (2012). The management of retrograde peri-implantitis: a case report. *J Clin Diagn Res, 6*(9), 1600-1602. doi: 10.7860/JCDR/2012/4168.2575

Mosesson, M. W., Siebenlist, K. R., & Meh, D. A. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci, 936*, 11-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x

Mourao, C. F., Valiense, H., Melo, E. R., Mourao, N. B., & Maia, M. D. (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir, 42*(6), 421-423. doi: 10.1590/0100-69912015006013

Nosrat, A., Seifi, A., & Asgary, S. (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *J Endod, 37*(4), 562-567. doi: 10.1016/j.joen.2011.01.011

O'Connell, S. M. (2007). Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 103*(5), 587; author reply 587-593. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.03.017

Ozsagir, Z. B., Saglam, E., Sen Yilmaz, B., Choukroun, J., & Tunali, M. (2020). Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 47*(4), 489-499. doi: 10.1111/jcpe.13247

Patil, P. S., Bhongade, M. L., Dhadse, P. V., & Bajaj, P. (2016). Management of Peri-Implantitis with PRF as a Sole Grafting Material: A Case Report. *Sch. J. Dent. Sci., 3*(7), 204-206.

Prato, G. P., Clauser, C., & Cortellini, P. (1995). Periodontal plastic and mucogingival surgery. *Periodontol 2000, 9*, 90-105.

Rozman, P., & Bolta, Z. (2007). Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 16*(4), 156-165.

Shamloo, A., Xu, H., & Heilshorn, S. (2012). Mechanisms of vascular endothelial growth factor-induced pathfinding by endothelial sprouts in biomaterials. *Tissue Eng Part A, 18*(3-4), 320-330. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0323

Simonpieri, A., Del Corso, M., Vervelle, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol, 13*(7), 1231-1256. doi: 10.2174/138920112800624472

Thorat, M., Pradeep, A. R., & Pallavi, B. (2011). Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 38*(10), 925-932. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01760.x

Tofler M, Toscano N, Holtzclaw , Corso M, & ED., D. (2009). Introducing choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Clin Adv Dent., 1*(6), 21-30.

Tunali, M., Ozdemir, H., Kucukodaci, Z., Akman, S., & Firatli, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new plate-

let concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg, 51*(5), 438-443. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.08.003

Tunali, M., Ozdemir, H., Kucukodaci, Z., Akman, S., Yaprak, E., Toker, H., & Firatli, E. (2014). A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int, 2014*, 209548. doi: 10.1155/2014/209548

Tunalı, M., Ozsagir, Z. B., Unver, T., Saglam, E., Alinca, S. B., & Toprak, A. (2018). A new treatment approach for patients with oral lichen planus; I-PRF. *J Clin Periodontol 45*(84-85).

van Hinsbergh, V. W., Collen, A., & Koolwijk, P. (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci, 936*, 426-437. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03526.x

Varghese, M. P., Manuel, S., & Kumar, L. K. S. (2017). Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg, 75*(7), 1322-1329. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.035

Zumaran, C. C., Parra, M. V., Olate, S. A., Fernandez, E. G., Munoz, F. T., & Haidar, Z. S. (2018). The 3 R's for Platelet-Rich Fibrin: A "Super" Tri-Dimensional Biomaterial for Contemporary Naturally-Guided Oro-Maxillo-Facial Soft and Hard Tissue Repair, Reconstruction and Regeneration. *Materials (Basel), 11*(8). doi: 10.3390/ma11081293

Bölüm 25

ALZEHEİMER HASTALIĞI: TEMEL MEKANİZMALARDAN HAYVAN MODELLERİNE

Kerem TERALI[1,2*]
Rasime KALKAN[2,3]
Asli AYKAC[2,4]

* Asli AYKAC, bu kitap bölümünün sorumlu yazarıdır.

1 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC.
2 DESAM Enstitüsü, Biyoenformatik ve Hesapsal Biyoloji Araştırma Grubu, Lefkoşa, KKTC.
3 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC.
4 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC.

Alzheimer Hastalığının Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Alzheimer hastalığı (AH), geri dönüşü olmayan ve ilerleyici nörolojik bir bozukluk olup, hafıza kaybı, düşünme ve uslamlamada gerileme, kişilik ve davranışlarda değişiklikler ile karakterize edilir. AH, en yaygın bunama türüdür ve en belirgin risk faktörü yaşlanmadır (Selkoe, 2013). AH'nin kayıtlı tarihi, Alois Alzheimer'ın Tübingen'deki 37. Güneybatı Alman Psikiyatristleri Kongresi'nde ilk imza olgusunu sunduğu 1906 yılına dayanır. Alzheimer'ın Auguste D. isimli hastanın post-mortem beyin materyalinde bugün amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar olarak bilinen histopatolojik değişiklikleri keşfettiği ve tariflendirdiği bu araştırması, toplantıdan bir yıl sonra yayımlanma fırsatı bulur (Alzheimer, 1907). Günümüzde amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar dışında nöronlar arasındaki irtibat kaybının da AH'nin başlıca özelliklerinden biri olduğu bilinmektedir. AH sürecinde nöronların kademeli olarak ölümüne hipokampus ve frontal korteks bölgeleri başta olmak üzere sinaps sayısında azalmalar eşlik eder. Post-mortem çalışmalar, bu sürecin entorinal kortekste başladığını ve hastalığın ilerlemesiyle hipokampus ve kortekse yayıldığını göstermektedir (Braak ve Braak., 1993). AH sürecinde histolojik olarak sinaps ve nöron kayıpları, amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar (NFY) görülürken morfolojik olarak beyinde atrofi gelişmektedir. Nöronal ölümün ve sinaptik işlev bozukluklarının altında yatan nedenin, mikrotübül stabilizasyonundan sorumlu tau proteininin hiperfosforilasyonunun neden olduğu NFY birikimi ile yanlış kırılmış bir membran proteinin neden olduğu amiloid-beta (Aß) plaklar olduğu varsayılmaktadır (Selkoe, 2013). Aβ plak ve NFY birikimine, aktive mikroglia ve astrositlerin sayısında büyük bir artış eşlik etmektedir (Sastre ve ark., 2006; Medeiros ve LaFerla, 2013). Mikroglia, potansiyel olarak nöronların hayatta kalmasını sağlayan gliadan türetilmiş nörotrofik faktör gibi birkaç büyüme faktörü salgılamaktadır (Sastre ve ark., 2006). Reaktif astrositler Aβ plakları etrafında birikir, aktive olan astrositler büyük miktarlarda Aβ biriktirebilirler (Kurt ve ark., 1999). Buna bağlı olarak beyinde meydana gelen patolojik değişiklikler hipokampus, neokorteks ve amigdala gibi subkortikal alanlarda kolinerjik nöron kayıplarla başlangıç göstermektedir (Weiner ve Frenkel, 2006).

AH, insanlarda ailesel ve sporadik olarak iki şekilde görülmektedir. 65 yaş üzerinde gelişen sporadik AH (sAH) geç başlangıçlı iken, vakaların yaklaşık %5'ini oluşturan ailesel AH (aAH) ise genellikle erken başlangıçlıdır. aAH'de amiloid prekürsor protein (*APP*), presenilin 1 veya 2 (*PSEN1* ve *PSEN2*) genlerinde mutasyon vardır. AH tedavisinde hâlihazırda kullanılan klinik ilaç tedavileri iki ana grupta toplanmaktadır. Birinci grupta donepezil tarafından temsil edilen asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri yer alırken, ikinci grupta memantin tarafından temsil edilen

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü antagonistleri vardır (Tablo 1). Birer nörotransmitter regülatörü oldukları düşünüldüğünde bu ilaçlar sadece kısa bir süre için semptomları giderebilmekte fakat AH'nin ilerlemesini geciktirememektedir. Yakın zamanda yaşanan başarısız ilaç geliştirme girişimleri ve faz III klinik denemelerinde elde edilen sınırlı gelişmeler, AH'nin tedavisi için alternatif stratejileri değerlendirme zamanının geldiğine işaret etmektedir (Qian ve ark., 2015).

AH'nin tedavisi için açıklayıcı teoriler oluşturmak ve potansiyel etkili stratejiler geliştirmek için öncelikle hastalığın moleküler mekanizmaları üzerine ortaya atılmış hipotezleri bilmek gerekir. AH'nin fizyopatolojisini açıklamaya yönelik, klinik denemelerde test edilen hipotezler içinde en yaygın olanları şöyle sıralanabilir: Aβ toksisitesi hipotezi, kolinerjik hipotez, tau propagasyonu hipotezi, mitokondri kaskadı ve ilişkili hipotezler, nörovasküler hipotez, egzersiz hipotezi, enflamatuvar hipotez, diyabet hipotezi, virüs hipotezi (Liu ve ark., 2019).

Kolinerjik hipotez, ilk kez 1976 yılında Birleşik Krallık'taki laboratuvarlarında birbirlerinden habersiz şekilde çalışmalarını yürüten iki bağımsız grup tarafından öne sürüldü (Davies ve Maloney, 1976; Bowen ve ark., 1976). Edinburgh'dan Davies ve Maloney ile Londra'dan Bowen ve ark., AH patolojisine sahip kişilerin post-mortem beyin örnekleri üzerinde yaptıkları araştırmalarla kolin, asetil-KoA ve adenozin trifosfatı (ATP) substrat olarak kullanarak asetilkolin (ACh) sentezleyen kolin asetiltransferaz (ChAT) isimli kilit enzimin serebral kortekste önemli ölçüde tükenmiş olduğunu buldular. 80'li yılların ilk yarısında AH'de demansın şiddetinin kolinerjik kaybın derecesiyle pozitif korelasyon gösterdiğinin bulunması ve kolinerjik lezyonlara ve bunların bir bileşkesi olarak öğrenme bozukluğuna sahip hayvanların AH modelleri olarak karakterize edilmesi, kolinerjik hipotezin daha da güçlenmesine yol açtı (Perry ve ark., 1981; Francis ve ark., 1985). Tüm bu heyecan verici gelişmelerin ışığında ACh'nin kolinerjik nöronların sinapslarındaki varlığını nispeten daha uzun bir süre koruyabilecek yaklaşımlar üzerinde durulmaya başlandı ve ilk kez 1986 yılında asetilkolin esteraz (AChE) inhibitörlerinin AH'da bilişsel işlev bozukluğunun önünü alarak semptomatik düzelme sağladığı gösterildi (Summers ve ark., 1986). Bu sebeptendir ki AH'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilk ilaç olan takrinin Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) onay aldığı 1995 senesinden günümüze kadar geçen 25 yıllık sürede AChE inhibitörleri hayatımızda olmaya devam etmektedir (Şekil 1). ACh, kuaterner amonyum tuzu yapısındaki biyokimyasal bir nörotransmitterdir ve otonom sinir sisteminde önemli bir role sahiptir. ACh'nin kolinerjik nöronların sinapslarındaki derişimi, bu nörotransmitterin sentezi ve yıkımının bir fonksiyonudur. Sentez ve yıkım süreçleri, sırasıyla ChAT ve kolinesterazlar tarafından kontrol edilir. ACh'yi

hidrolize uğratarak kolinerjik sinir iletiminin doğru çalışmasını sağlayan esas kolinesteraz, AChE olsa da bütirilkolinesterazın (BChE) da ACh'yi parçalayabildiği bilinmektedir (Mesulam ve ark., 2002a). Memeli beyni, iki kardeş kolinesteraz enzimini (AChE ve BChE) bir arada barındırır. BChE'nin temelde sistem içi bir biyoçöpçü görevi gördüğü ve AChE'yi inhibe etmesi muhtemel toksik bileşikleri bertaraf etmeye yaradığı düşünülmektedir (Johnson ve Moore, 2012; Lockridge, 2015). Buna ek olarak BChE'nin AChE-nakavt farelerde AChE'nin yerini tutabildiği gösterilmiştir (Mesulam ve ark., 2002b; Li ve ark., 2002). Beyinde BChE, glia ve beyaz cevherde bulunur. Bununla beraber enzimin özellikle hipokampus, amigdala ve talamustaki nöronlarla da ilişkili olduğu bulunmuştur (Darvesh ve ark., 1998; Darvesh ve Hopkins, 2003). BChE ile ilgili bir diğer ilginç bulgu da proteine amiloid plaklarda ve nörofibriler yumaklarda rastlanmış olmasıdır ki bu da onun AH'nin patogenezinde ek bir rol oynadığını düşündürmektedir (Mesulam ve Geula, 1994; Gómez-Ramos ve ark., 1994; Geula ve Mesulam, 1995).

Takrin, ACh hidrolizini bloke ederek beyinde sinaptik iletimi artıran tersinir bir AChE inhibitörüdür. Buna karşın, karaciğer toksisitesine neden olduğu için diğer AChE inhibitörlerinin piyasaya sürülmesiyle birlikte takrin reçetelendirilmesinde gözle görülür bir düşüş yaşanmış ve ilaç günümüzde kullanımdan tamamen kalkmıştır. Bugün klinikte sıklıkla kullanılan ikinci nesil AChE inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Bu ilaçlar, takrine kıyasla daha az yan etkiye ve daha fazla merkezi seçiciliğe sahiptir ve hafiften orta şiddetliye kadar AH'ye sahip bireylerde bilişsel iyileşme sağlamaktadır (Wilcock ve ark., 2003; Bullock ve ark., 2005). Donepezil ve galantaminin aksine AChE dışında BChE enzimini de inhibe ediyor olması rivastigmini özel ve önemli kılmaktadır. Çift etkili bu ilaç aynı zamanda transdermal yama şeklinde temin edilebilmekte ve bu formülasyonuyla sadece hafif ve orta şiddetli değil, ayrıca ağır şiddetli AH demansının tedavisinde de kullanılmaktadır (Kandiah ve ark., 2017). Yaşanan tüm bu olumlu gelişmelere rağmen daha güvenli ve etkili kolinesteraz inhibitörleri arayışı hâlâ sürmektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen biyoaktif moleküllerin yanı sıra, yeniden konumlandırılan FDA onaylı ilaçlar da AH'ye karşı verdiğimiz savaşta bize yardımcı olabilir. Örneğin; amitriptilin ve fluoksetin isimli FDA onaylı antidepresanların BChE inhibitörü olduğu yakın zamanda araştırma grubumuz tarafından gösterilmiştir (Teralı ve ark., 2019; Dalmizrak ve ark., 2019).

Amiloid hipotezi ya da diğer adıyla amiloid kaskad hipotezi, ilk kez 1991 yılında John Hardy ve David Allsop tarafından öne sürüldü (Hardy ve Allsop, 1991). Araştırmacılar, 21. kromozom üzerinde bulunan ve amiloid prekürsor proteinini (APP) kodlayan gende patojenik bir mutasyon saptadılar ve bu sayede doğru işlemeyen APP metabolizmasının ve bunun

bir sonucu olarak amiloid-beta (Aβ) birikiminin AH'deki esas hadise olduğunu düşündüler. Aynı yıl APP751 APP mutantı transgenik fare modelinin beyninde Aβ tortularına rastlanması, amiloid hipotezinin tanımlayıcı bir hipotez olmaktan çıkarıp, mekanistik bir hipotez olmasını sağladı (Quon ve ark., 1991). APP, 695 amino asit uzunluğunda ve glikozillenmiş bir reseptördür ve hücre yüzeyinde konuşlanmıştır. APP'nin yıkımı iki şekilde gerçekleşir. Bunlardan ilki, α yolağı adı verilen ve APP'nin önce α-sekretaz, daha sonra ise γ-sekretaz tarafından hidrolize uğratıldığı sürece karşılık gelir ki bu süreçte Aβ peptidi oluşmaz. İkinci tür yıkım ise β yolağı adı verilen ve APP'nin önce β-sekretaz (BACE1), daha sonra ise γ-sekretaz tarafından hidroliz edildiği sürece karşılık gelir ki bu süreçte hidrofobik Aβ peptidi ortaya çıkar. Yaklaşık 40 amino asit uzunluğundaki Aβ peptidleri, hücre dışında yığılarak amiloid plakları meydana getirir ve nörotoksik etkiye sahiptir. Normal kişilerde α yolağı daha baskındır ve oluşan az miktarda Aβ peptidi immün sistem tarafından hızlıca ortadan kaldırılır. Yaşlılarda veya patolojik koşullar altında ise Aβ düzeyleri artar ve AH'nin gelişimi söz konusu olur. Aβ üretimi ile ilişkili patolojik koşullara örnek olarak BACE1 kesim bölgesi yakınlarındaki APP mutasyonları ve γ-sekretazın alt birimlerinden biri olan PSEN'de meydana gelen mutasyonlar verilebilir (Mullan ve ark., 1992; Bentahir ve ark., 2006; Di Fede ve ark., 2009). AH tedavisi için amiloid hipotezi üzerine temellendirilmiş mevcut stratejiler şunlardır: BACE1 inhibitörleri, yığılma karşıtı ilaçlar (metal şelatörleri de dahil olmak üzere), proteaz aktivitesini düzenleyen ilaçlar ve immünoterapi (monoklonal antikorlar) (Liu ve ark., 2019). Aβ üretimini engellemeye yönelik geliştirilen BACE1 inhibitörleri yıllardan beridir test ediliyor olmalarına rağmen daha hiçbir BACE1 inhibitörü klinik denemeleri geçememiştir. Benzer şekilde Aβ'yı hedef alan ve en başta gelen pasif immünoterapi ajanı olan monoklonal antikorlar da henüz klinik denemelerden başarıyla çıkabilmiş değildir.

Yukarıdaki diğer iki hipoteze kıyasla daha yeni bir hipotez olan tau propagasyon hipotezi, 2009 yılında ortaya atılmıştır (Frost ve ark., 2009). Tau patolojisi genellikle ilk olarak beynin ayrı ve özellikli alanlarında ortaya çıkıp, ilerleyen zamanlarda daha fazla bölgeye yayılmasıyla bilinir. Burada fibriler ve yanlış katlanmış tau yığınları (ki bunlara nörofibriler yumaklar adı verilir), prion benzeri bir yolla nöronlar boyunca çoğalır ve nörodejenerasyona sebep olur. Tau propagasyonu hipotezini destekleyen önemli çalışmalardan biri, mutant (P301S) insan tau proteinini ifade eden transgenik farelerin beyin özütlerinin yaban tipte insan tau proteinini ifade eden transgenik farelerin beyinlerine enjekte edildiği çalışmadır ki bu çalışmayla birlikte patolojinin enjeksiyon bölgesinden beynin komşu kısımlarına yayıldığı açıkça gösterilmiştir (Clavaguera ve ark., 2009). Henüz bu yayılmanın mekanizması açıklanamamış olsa da bundan uzun

zaman önce tau lezyonlarının dağılımının AH'nin klinik evreleriyle korelasyon gösterebileceği bulunmuştur (Braak ve Braak, 1991). Tau proteini, tübülin birlikteliklerinin kararlılığını düzenleyen mikrotübül ilişkili proteinlerden birisidir. Yetişkin bir insanın beyninde tau proteinini kodlayan genin 2., 3. ve 10. ekzonlarının alternatif splaysinginin bir ürünü olarak altı farklı tau izoformu ifade edilir ve 10. ekzonun yokluğunda üç arjinin tekrarlı 3R izoformu üretilirken, 10. ekzonun varlığında dört arjinin tekrarlı 4R izoformu sentezlenir (Goedert ve ark., 1989; Andreadis ve ark., 1992). Literatürde biriken veriler ışığında bugün fizyolojik koşullar altında nöronların aksonlarında konuşlanmış olan 3R ve 4R izoformlarının AH'de hiperfosforillenmiş bir şekilde hücre içinde yığıldığına inanılmaktadır (Serrano-Pozo ve ark., 2011; Iqbal ve ark., 2016). Anormal biçimde fosforillenmiş tau proteinlerinin sadece mikrotübülleri depolimerize etmekle ve nöron içi ve nöronlar arası sinyal iletimini etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda nörotoksisiteye sebep olduğu da bilinmektedir (Grundke-Iqbal ve ark., 1986a; Grundke-Iqbal ve ark., 1986b; Arriagada ve ark., 1992; Wittmann ve ark., 2001).

Tau propagasyonu hipotezi ile amiloid hipotezi zaman zaman çarpıştırılıyor olsalar da tau yığılım yolağı ile Aβ yığılım yolağının iç içe geçtiği noktalar olduğunu savunan otoriteler de mevcuttur. Her ne olursa olsun, tau propagasyonunun AH'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı aşikârdır. Bu nedenden ötürü tau güdümlü terapi arayışları, klinik denemelerin önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır. Tau proteinini hedef alan ilaçlar şu şekilde sıralanabilir: yığılma karşıtı ilaçlar, tau kinaz inhibitörleri, mikrotübül stabilizatörleri ve immünoterapi ajanları (Liu ve ark., 2019). Ne var ki tau güdümlü terapötik stratejiler de tıpkı Aβ güdümlü terapötik stratejiler gibi farklı zorluklarla yüzleşmek zorundadır.

AH'nin Epigenetiği ve Epigetik Tedavi Yaklaşımları

Epigenetik, DNA sekansında değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunun değişmesi olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik mekanizmalar; histon modifikasyonlarını, DNA metilasyonunu ve RNA metilasyonunu kapsamaktadır. DNA metilasyonu, metil gruplarının sitozinin 5. karbonuna (5mC) kovalent olarak bağlanmasıdır. Bu modifikasyon, özellikle CpG dinükleotidlerinin bulunduğu promotor bölgelerdeki CpG adacıklarında meydana gelmektedir. Metilasyon profilinin özellikle embriyonik gelişimden sonra stabil kaldığı bilinmektedir (Baker-Andresen ve ark., 2013). Fakat gerçekleştirilen çalışmalarda yaş ile birlikte beyindeki metilasyon örüntüsünün de değiştiğini bildirilmektedir (Herrnandez ve ark., 2011). AH gibi nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisinde DNA metilasyonunun önemli bir eleman olduğu uzun yıllardır kabul görmektedir (Mastroeni ve ark., 2010, Tong ve ark., 2015).

Bellekte hipokampus hafıza oluşumundan sorumlu bölgeyken, bazal amigdala ve prefrontal korteks belleği birleştirme ve depolama süreçlerinden sorumlu bölgelerdir. Bu da bize hafızadan sorumlu farklı beyin bölgelerinin komplike bir süreci gerçekleştirdiklerini göstermektedir (Tonegawa ve ark., 2018). Özellikle hipokampusta meydana gelen DNA metilasyonunun bilişsel özellikler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AH ile kontrol gruplarının hipokampusları karşılaştırıldığında, AH'de metilasyon seviyesinin azalmış olduğu bildirilmektedir (Chouliaras ve ark., 2013). Post-mortem AH örneklerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, DNA hipometilasyonu ve azalmış DNA metiltransferaz 1 (DNMT1) ve DNA metiltransferaz 3A (DNMT3A) ifadeleri saptanmıştır (Tong ve ark., 2015). Buna ek olarak, azalmış metilasyon ile amiloid plaklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Mastroeni ve ark., 2010, Chouliaras ve ark., 2013).

AH'de metilasyon değişikliği gözlenen beyin bölgesi sadece hipokampus değildir. Aynı zamanda entorhinal, temporal ve frontal kortekste de DNA metilasyonu seviyesinde değişiklikler saptanmıştır (Tong ve ark., 2015). Entorhinal korteks; hipokampusa komşu bir bölge olup, hipokampus ile diğer kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki bilgi akışından sorumludur (Naber ve ark., 2001). Bilindiği gibi entorhinal korteksteki atrofi, ilk ve erken evrede AH'de meydana gelen değişiklikler arasında yer almaktadır (Pennanen ve ark., 2004). Entorhinal korteksin hafıza ve AH progresyonundaki rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu bölgede meydana gelen metilasyon değişikliklerinin de AH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. AH için diskordant olan monozigotik ikizlerin post-mortem beyin dokularında gerçekleştirilen epigenetik çalışmalarda AH'li ikiz bireylerin temporal korteksinden alınan TC bölgesinde DNA metilasyon düzeyinin belirgin bir şekilde azalmış olduğu saptanmıştır (Coppieters ve ark., 2014). DNA metilasyon düzeyindeki artış ile nörofibril ve Aβ yükü paralellik göstermektedir (Coppieters ve ark., 2014). AH'de DNA hipermetilasyonu gene özgü olarak meydana gelirken, DNA hipometilasyonu özellikle protein metobalizması ve membran transportu ile ilişkili yolaklarda meydana gelmektedir (Bakulski ve ark., 2012).

Bilindiği gibi beyinde Aβ plaklarının birikmesi AH'nin en önemli biyobelirteçleri arasındadır. *APP* geninin promotor bölgesinin hipometilasyonu AH olgularında bildirilmiştir (Iwata ve ark., 2014). Sadece beyin dokusunda değil, AH'li bireylerden alınan periferik kan örneklerinde de *APP* geninin promotor hipometilasyonu saptanmıştır (Hou ve ark., 2013). Amiloidojenik yolakta görev alan mekânsal öğrenme ve hafıza ile ilişkili *BACE1*'in promotor metilasyonu (Wu ve ark., 2008) ve *PSEN1*'in hipometilasyonu (Fuso ve ark., 2005) bilişsel kayıpla ilişkilidir. Sortilin ilişkili reseptör 1, APP holoproteinin yeniden dönüşümünde ve endosomal vezi-

kül taşınımda görev almaktadır ve bu proteini kodlayan *SORL1* geninin metilasyon düzeyi ile Aβ plakları ve tau patolojisi arasında doğrudan bir ilişki olduğu bilinmektedir (Yu ve ark., 2015). SORL1, APP holoproteinin yeniden dönüşümünde ve nörotoksik Aβ oluşumunun engellenmesinde görev almaktadır (Iwata ve ark., 2000, Miners ve ark., 2011). Dolayısı ile *SORL1* metilasyonu AH patojisi ile direkt olarak ilişkilidir (Yu ve ark., 2015). Neprilisin (NEP) ise Aβ plaklarının yıkımından sorumlu bir proteindir ve *in vivo* çalışmalar NEP'in Aβ'yı degrade eden major bir proteaz olduğunu göstermektedir. NEP modülasyonu bu nedenle umut vadedici bir tedavi hedefidir. Ayrıca transgenik fare modellerinin kullanıldığı araştırmalarda artmış NEP ifadesinin Aβ patolojisi öncesinde kısmi olarak hafıza problemlerini düzelttiği ve amiloid plak oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (El-Amouri ve ark., 2008).

Sinaptik plastisite ve nörogenez ile alakalı genler olarak AH'de; *EGR'*in hipometile (Dickey ve ark., 2003)**,** *BDN'*nin ise hipermetile olduğu saptanmıştır (Nagata ve ark., 2015). Yine hastalığın ilk evreleri ile alakalı nörofibriller ile ilişkili olan *GSK3B*'nin promotor hipometilasyonu saptanmıştır **(**Rankin ve ark., 2007). Nöronal sağkalım, DNA metilasyonunda görev alan özellikle metilasyonun idamesinden sorumlu DNMT1 enzimleri ile ilişkilidir (Noguchi ve ark. 2015). Bilhassa DNA replikasyonu sırasında hemimetile olarak sentezlenmiş yeni DNA zincirinin paternal zincire eş olarak metilasyonunun tamamlanmasından sorumludur. DNMT3A ise *de novo* DNA metilasyonundan sorumludur (Poon ve ark. 2020) ve hem nörogenez hem de nöronal farklılaşma ile ilgili genlerin ifadesi ile ilişkilidir (Wu ve ark., 2010). Dolayısı ile metilasyon farklılıkları, AH'de bozulmuş nörogenez ile yakından ilişkilidir.

DNA metilasyon değişiklikleri, amiloidojenik yolak üzerinde pek çok farklı gende karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu çalışmalar bize DNA metilasyonun AH'nin ilk evrelerinden itibaren değişiklikler gösterdiğini ve Aβ plakları ile hastalığın ileri evreleri ile doğrudan bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Epigenetik değişiklikler bu noktada karşımıza gerek hastalığın seyri gerek ise potansiyel tedavi hedefi olarak umut vadedici değişiklikler olarak çıkmaktadır.

Amiloidojenik yolak üzerindeki farklı kontrol noktalarındaki DNA metilasyon farklılıkları, AH'nin patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkı koymaktadır. Buna ek olarak, plastisite ve hafıza ile ilişkili genlerdeki epigenetik değişiklikler de AH'nin gelişiminde önemli roller üstlenmektedir. Ayrıca nörokimyasal süreç ile alakalı olarak Aβ ile ilişkili patoloji, plastisite, nörogenez ile alakalı genlerin metilasyon değişikliklerinin de AH ile alakalı olduğu bilinmektedir (Oakley ve ark., 2006, Mines ve ark., 2011, Peineau ve ark., 2018).

Apolipoprotein E geni (*APOE*) AH için en iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bilindiği gibi *APOE* ve AH riski arasında allele özgü bir ilişki mevcuttur. Özellikle APOE ε4'ün artmış AH riski ve ε2'nin ise koruyu etkisi olduğu bilinmektedir. *APOE* metilasyonun özellikle demans (Karlsson v e ark., 2018, Shao ve ark., 2018), amiloid plak yükü (Navrady ve ark., 2017) ve bilişsel yetenek (Liu ve ark., 2018) ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

DNA demetilasyon yolağının ara elemanı 5hmC'nin keşfi ile DNA demetilasyonu daha net bir şekilde açıklanmıştır (Szulwach ve ark., 2011; Guo ve ark., 2011; Munzel ve ark., 2011). Periferal dokular ile karşılaştırıldığında beyinde 5hmC miktarının 10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Szulwach ve ark., 2011). Bu da bize 5hmC'nin özellikle nörobiyolojik fenotip ve hastalıkları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. 5hmC'yi saptamada yaşanan zorluklar sebebi ile oldukça sınırlı sayıda çalışma karşımıza çıkmaktadır. Fare hipokampusu ve serebellumu üzerine yapılan çalışmalarda, nörogelişim ve yaşlanma sırasında 5hmC'de dinamik değişiklikler bildirmiştir (Szulwach ve ark., 2011; Song ve ark., 2011). 5hmC'nin önemini gösteren çalışmalar, bu ara elemanın ileride potansiyel bir tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini gözler önüne sermektedir.

Post-translasyonel modifikasyon süreçlerinin bir sonucu olarak, histon proteinlerinin kuyruklarına birçok farklı fonksiyonel grup bağlanmaktadır. Metilasyon ve asetilasyon, bugüne dek en çok çalışılan histon modfikasyonları arasında yer almaktadır. Histon asetilasyonu aktif transkripsiyon ile ilişkilendirilirken (Black ve Whetstine, 2011), histon metilasyonunun pozisyonu ve miktarı gen ifadesini etkilemektedir. Histon modifikasyonları dinamiktir ve histon modifiye edici enzimler yardımıyla aktif olarak eklenip çıkarılmaktadırlar. Histon asetilasyonu, hafıza süreçlerinde ve nörokoruma ile nörodejenerasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Graff ve ark., 2012; Gjoneska ve ark., 2015; Chatterjee ve ark., 2018; De Jager ve ark., 2018). AH fare modellerinde özellikle histon asetilasyonu çalışılmıştır (Francis ve ark., 2009) ve *APP/pres-1* mutant olan farelerde öğrenme becerilerinin bozulduğu ve H4K14 histon asetilasyon miktarının anlamlı miktarda düştüğü saptanmıştır (Francis ve ark., 2009). Yine benzer şekilde H3K14ac ve H3K9me2, AH fare modellerinde sık karşılaşılan histon modifikasyonları arasında yer almaktadır (Govindarajan ve ark., 2011). Histon asetilasyonunun AH modeli transgenik hayvanlarda ciddi oranda azalmış olduğu bilinmektedir (Govindarajan ve ark., 2011).

Epigenetik modifikasyonlar dinamik ve tersinir değişiklikler olduğundan epigenetik tedavi umut vadeden bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Graff ve Tsai 2013). Histon deasetilazlar (HDAC) dört ana gruba ayrılmaktadır: I, II, IV ve çinko (Zn) bağımlı enzimler. Klas I

HDAC'ler temelde histon asetilasyonunu düzenlemektedirler ve dört (1, 2, 3 ve 8 olmak üzere) alt gruba ayrılmaktadırlar. HDAC2 sinaptik plastisitenin negatif regülatörü iken (Guan ve ark., 2009), HDAC1 nörokoruyucu ektiye sahiptir (Kim ve ark., 2008). HDAC3 ise bilişsel kontrolde (Graff ve Tsai, 2013) ve uzun dönem hafıza oluşumda (Alaghband ve ark., 2017) görev almaktadır.

Klas II HDAC'ler nukleus ve sitoplazma arasında bir taşıyıcı görevi görmektedirler ve kendi içlerinde de alt gruplara ayrılmaktadırlar (HDAC IIa: 4,5,7 ve 9 ve HDAC IIb: 6 ve10) (Guan ve ark., 2009). Bilişsel ve nörokoruyucu etkileri olması bu enzimleri AH tedavisinde önemli elemanlar haline getirmektedir. Bu bağlamda hayvan AH modellerinde gerçekleştirilen pek çok çalışmada HDAC inhibitörlerinin bilişsel fonksiyonu artırıcı etkisi gösterilmiştir (Kilgore ve ark., 2010; Govindarajan ve ark., 2011; Ricobaraza ve ark., 2012). Histon asetilasyonunun AH modeli transgenik hayvanlarda ciddi oranda azalmış olması, HDAC inhibitörlerinin terapötik olarak kullanılabileceğine ve bu şekilde histon asetilasyonun önüne geçilebileceğine işaret etmektedir (Govindarajan ve ark., 2011). HDAC proteinlerinin beyindeki rollerinin keşfedilmesi, onları seçici tedavi hedefleri haline getirmektedir. Bu noktada aşılması gereken en önemli problem, kan–beyin bariyerinin geçilmesi ve ilacın yeterli penetrasyon göstermesidir. Ne var ki tüm bu problemlere rağmen HDAC inhibitörleri pek çok kanser tipinde olduğu gibi AH için de umut verici bir tedavi alternatifi sunmaktadır.

AH'de Kullanılan Sıçan Modelleri

AH tedavisine yönelik *in vivo* araştırmalar için önemli kaynaklardan biri de hayvan modelleridir (Abubakar ve ark., 2017). Hiçbir hayvan modeli, insan hastalığında görülen bilişsel bozuklukların ilerlemesini tam olarak taklit edemese de AH hayvan modelleri, hastalık hakkındaki bilgilerimizi ilerletmede paha biçilmez olmuştur. AH hayvan modellerinin çoğu, AH'nin aAH tipini temsil etmekle beraber günümüzde halen insanda meydana gelen AH'yi taklit etmeye yönelik daha iyi model arayışları devam etmektedir.

Sıçanlardaki AH ile bağlantılı proteinlerin amino asit dizileri, fare ve insanınkine benzerdir. AH sıçan modelleri, fare modellerine göre daha az sıklıkta kullanılmalarına rağmen, sıçanların beyin ameliyatını çok daha kolay hale getiren görece daha büyük beyin boyutu da dahil olmak üzere, insan hastalıkları araştırılmalarında çeşitli avantajlara sahiptir. Sıçanlar fizyolojik, genetik ve morfolojik olarak insanlara daha yakındırlar, daha zengin bir davranış repertuarına sahiptirler ve daha karmaşık sosyal davranışlar sergilerler. Ayrıca sıçanların kullanımı farelere göre çok daha ko-

laydır ve insan teması tarafından daha az strese maruz kalırlar ve farelerde bulunan karışık davranışsal paradigmaların birçoğunu sergilemezler.

Hem genetik hem de genetik olmayan sıçan AH modellerinde de fareler için olanlara benzer metodolojik avantajlar ve dezavantajlar mevcuttur. Ancak transgenik sıçan modelleri, tek hücreli embriyolarının pronükleusları daha az görünür olduğundan ve pronükleer membranları farelerinkinden daha esnek olduğundan, transgenik farelere göre daha az tercih edilmektedirler. Farelerin genetik olarak sağladıkları genellikle fizyolojik iç görülerden yoksun olması araştırmacılar genellikle sıçan verilerinden çıkarım yapmalarına neden olmaktadır (Petit-Zeman, 2004). Bununla birlikte, sıçanlar insan nöronlarında ifade edilen altı tau izoformunun tamamını ifade ederken, fareler bu izoformlardan yalnızca üçünü ifade eder (McMillan ve ark., 2008). Transgenik kemirgen modelleri sadece aAH'yi modeller, sAH'yi ise modellemez. Ayrıca, transgenik modellerde hastalığın patolojisi, normal fizyolojik olmayan bir şekilde gelişmektedir. AH için uygulanan hayvan modelleri, genetik, doğal ve girişimsel modeller olmak üzere üç gruba ayrılabilir. AH için uygulanan hayvan modelleri hem kararlı ve tekrarlanabilir olmalı hem de farklı AH niteliklerinin davranışsal özelliklerini ve genel geçerliliğini barındırmalıdır (Laurijssens ve ark., 2013).

Genetiği değiştirilmiş hayvan modelleri üzerinde çalışmak, bilim insanlarının AH ile ilişkili genlerin işlevsel mekanizmalarını anlamalarına yardımcı olabilir. Diğer bir deyişle, hastalığın temel özelliklerinin biyolojisini daha iyi anlamak için genetik modeller tercih edilmektedir. AH'nin genetik modelleri, aAH ve sAH formlarının geliştirilmesine katkıda bulunan, hedeflenen genlere dayalı olarak tasarlanmıştır (Spiers ve Hyman, 2005). AH formlarının birbirlerinden farklılığı söz konusu olduğundan, tedavilerin tamamı aynı değildir (LaFerla ve Green). Bu nedenle, bir formdaki hayvan modeli, başka bir form üzerindeki tedavi çalışmaları için uygun değildir.

1. Kolinerjik Disfonksiyon Modelleri

1960'larda atropin ve skopolamin gibi kolinerjik aktiviteyi bloke eden ilaçların sıçan hafızası üzerindeki olumsuz etkilerinin erken keşfinin ardından "geriatrik hafıza disfonksiyonunun kolinerjik hipotezi" ortaya konulmuştur. O zamandan beri sıçanlarda kolinerjik lezyonları indüklemek ve bilişsel işlevde kolinerjik sistemin rolünü incelemek için skopolamin, atropine, uyarıcı amino asit nörotransmitterleri, nörotoksinler ve glutamate gibi farklı yaklaşımlar kullanılmıştır (McDonald ve ark., 1988; Wrenn ve ark., 1988; Muir ve ark., 1993). 1990'larda AH dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların yavaş evrimini simüle etmek için kronik intraserebroventriküler kinolinik asit infüzyonu ile kronik sıçan mo-

deli geliştirilmiştir (Yamada ve ark., 1990; Yamada ve ark., 1991). Kinolinik asidin düşük dozlarda lateral ventriküle sürekli infüzyonu, sıçanlarda hipokampal ve kortikal kolin asetiltransferaz aktivitelerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Kullanılan modellerden elde edilen hafıza açıklıkları insan AH'sinde görülenlere çok benzer olması ve fonksiyonel kolinerjik yolların hafıza ve biliş için öneminin belirlenmesi AH için kolinerjik temelli tedavilerin önününün açılmasını sağladı. İlk kez asetilkolin öncüleri olan kolin ve lesitin ile yapılan başarısız denemelerden sonra, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (donepezil, rivastigmin ve galantamin) hastalığın semptomatik tedavisi için yaygın olarak kullanılan ilaçlar haline gelmesi sağlanmıştır Bartus ve ark., 1985; Ibach ve Haen, 2004).

2. Aβ-Tabanlı Modeller

Aβ'nın AH'li bireylerin beyinlerindeki karakteristik amiloid plaklarının ana bileşeni ve nöronlar için toksik olduğunun keşfiyle birlikte beyinde Aβ'nın etkileri üzerine yapılan *in vivo* çalışmalar hız kazanmıştır. AH'li bireylerde Aβ ve amiloid çekirdeklerinin akut nörodejeneratif etkisi, bu maddelerin iki farklı modelde sıçan beynine enjekte edilmesiyle belirlenmiştir (Fautschy ve ark., 1991; Kowall ve ark., 1991). Her iki modelde de Aβ immünoreaktif bölgelerin hemen yakınında anormal tau fosforilasyonunun önemli bir indüksiyonu gözlenmiştir. Sonraki yıllarda birkaç laboratuvar, akut enjeksiyonlardan veya Aβ'nın doğrudan sıçan beynine sürekli infüzyonundan çelişkili sonuçlar bildirmiştir (Nitta ve ark., 1994; Giovannelli ve ark., 1995; Nakamura ve ark., 2001). Deneysel modellerde AH benzeri astrogliozis, nörotoksisite, tau hiperfosforilasyonu ve/veya hafıza kayıpları belirlenmişken, peptidlerin herhangi bir önemli etkisi tespit edilememiştir. Elde edilen sonuçlardaki varyansın çoğu kullanılan peptidin veya çözücünün yapısına, çözeltinin derişimine ve uygulama şekline (tek enjeksiyonlar veya farklı sürelerde sıçan ventrikülleri, hipokampus veya hipokampus içine sürekli infüzyonlar) bağlıdır. Ayrıca, tedavi edilen hayvanların yaşı ve etkilerin değerlendirildiği zaman çerçevesi de varyasyonları önemli derecede etkilemektedir. 2000'li yıllarda yapılan daha fazla sayıdaki Aβ infüzyon modeli ile Aβ'nın AH'de olumsuz etkisini ve AH patolojisinin farklı yönlerini gösteren çalışmalar ile Aβ infüzyon modelinin insan AH için hala uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu kanıtlanmıştır.

3. Transgenik Modeller

aAH'ye neden olan mutasyonlara sahip insan *APP*'sini barındıran AH'nin ilk transgenik modelleri, on yıldan uzun bir süre önce geliştirilmiştir (Games ve ark., 1995; Hsiao ve ark., 1996). Bu modeller, öncelikle farede oluşturulmuştur. Eş zamanlı olarak AH transgenik sıçanları geliştir-

mek için de denemeler yapılmakla beraber bu girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır (Marshall ve ark., 1999; Falinska ve ark., 2002). Günümüzde birçok transgenik fare, yaşla birlikte ilerleyen amiloid birikintilerinin varlığını göstermektedir. Farklı transgenik farelerde sinaptik ve nöronal kayıplar önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Benzer olarak davranış testleri de referans ve çalışma belleği görevlerinde çeşitli derecelerde eksiklikleri ortaya çıkarmıştır (Spires ve Hyman, 2005; Sankaranarayanan, 2006). Bu modellerden elde edilen veriler demanstaki tau polimerlerinin biyofiziksel ve patolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır (Brandt ve ark., 2005; Garcia-Sierra ve ark., 2008). Transgenik fare modelleri AH patogenezini anlamamıza ve olası terapötik stratejilerin gelişmesine büyük ölçüde katkı sağlamıştır.

Geçtiğimiz yıllarda çok sayıda genetik olarak manipüle edilmiş fare üretilmiştir. Bunlar sadece transgenik değil, aynı zamanda nakavt, knockin ve koşullu mutant suşlardır. Normalde genetik manipülasyonlar için kullanılan sıçan embriyonik kök hücrelerini izole etmenin imkansızlığı nedeniyle yakın zamana kadar bunu sıçanlarda gerçekleştirmek mümkün değildi. Bununla birlikte, transgenik, hedeflenmiş mutagenez ve klonlama tekniklerinin artan evrimi, genetik olarak manipüle edilmiş sıçan soylarının oluşumunun yolunu açmış oldu (Zhou ve ark., 2003; Tesson ve ark., 2005). İlk transgenik sıçan 1990'da ortaya çıkarken, insan nörodejeneratif hastalıkların transgenik sıçan modelleri yalnızca 2000'lerde ortaya çıkmaya başladı ve ilk sıçan nakavt hayvanı 2003'te rapor edildi (Nagai ve ark., 2001; Howland ve ar., 2002; Zan ve ark., 2003). Son onyıl içinde AH'nin az sayıda tekli ve çoklu transgenik sıçan modelleri ortaya çıkmıştır. Çok daha kısa bir süre için gelişen transgenik AH sıçan modelleri, henüz patoloji ve hafıza bozuklukları açısından pek çok fare suşu kadar iyi karakterize edilmiş değildir, ancak AH'nin farmakolojik araştırmaları için umut vadetmektedir.

TgAPPswe: İlk *APP* transgenik sıçan TgAPPswe'dir. Bu Fisher-344 sıçanlarında APP mRNA ekspresyon seviyesinde sadece %56,8 olarak belirlenmiştir. Beyinde Aβ seviyeleri, 12 aylıkken $A\beta_{42}$ %21 ve $A\beta_{40}$ %6 artmıştır. Bu hayvanlar, 18 aya kadar AH'ye bağlı herhangi bir patoloji oluşturmazlar. TgAPPswe sıçanları, Morris su labirentinde 6 ve 12 aylıkken yaşlarına göre eşleştirildikleri kontrollere göre önemli ölçüde daha iyi performans göstermişlerdir (Ruiz-Opazo ve ark., 2004). TgAPPswe sıçanları AH'nin tam bir modeli olmamasına rağmen, bulgular kesinlikle *APP*'nin ve türevlerinin öğrenme ve hafıza işlevlerindeki fizyolojik rolü ile ilgili soruları gündeme getirmiştir.

UKUR25: TgAPPswe ile aynı yıl çift transgenik Wistar sıçan UKUR25 üzerine bir dizi makale yayınlandı (Lopez ve ark., 2004; Echeverria ve ark., 2004a; Echeverria ve ark., 2004b; Vercauteren ve ark.,

2004). UKUR25 sıçanları, Swedish ve Indiana (V717F) mutasyonlarını ve mutasyona uğramış PS1 (M146L) içeren insan APP'sini sentezlemektedir. Bu sıçanlar 6 aylık olduktan sonra Aβ'nın hipokampus ve korteksteki nöron hücrelerinin içinde birikmesi bu transgeniklerde görülen ana patolojik özelliktir. 24 aylık olana kadar bu hayvanlarda hiçbir hücre dışı amiloid birikimi görülmemektedir. UKUR25 sıçanlarının davranış analizleri, 16 aylık erkek sıçanlarda edinilmiş öğrenmede hafif bir bozulma olduğunu belirlemiştir. 9 aylıkken UKUR25 sıçan beyinlerinde artan tau fosforilasyon seviyesi belirlenmiştir. Hafif davranış fenotipi ile birlikte herhangi bir hücre dışı patolojinin olmaması, bu transgenik sıçanın AH araştırmalarında kullanımını sınırlamaktadır.

Tg6590: Folkesson ve ark., (2007) ubikitin promotoru tarafından yönlendirilen Swedish mutasyonu ile insan APP'sini ifade eden bir transgenik sıçan hattı Tg6590'da yayınladı (Folkesson ve ark., 2007). Bu trangenik sıçan korteks, hipokampus ve serebellumda bulunan en yüksek seviyelerle insan APP proteininin esas olarak nöronal ekspresyonunu göstermiştir. Bu sıçanlar, hafif hücre dışı Aβ immünoreaktivitesi geliştirmişler ancak kompakt olgun amiloid birikintileri göstermemişlerdir. Yaratılan mutasyon nedeniyle $A\beta_{42}$ ve $A\beta_{40}$ seviyeleri, 11 aylık sıçanlarda hipokampusta %65 ve kortekste %40 oranında artmıştır. 9 aylıkken Morris su labirentinde öğrenme ve hafıza eksiklikleri göstermelerinin yanı sıra, açık alan testi ile değerlendirilen spontan davranışlarda herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir (Kloskowska ve ark., 2009). Birkaç APP fare modelinde olduğu gibi, bu davranış değişiklikleri herhangi bir amiloid birikiminin ortaya çıkmasından önce görülmektedir. Tg6590 sıçanları, davranışsal fenotiplerin başlangıcı ve ilerlemesi açısından daha fazla karakterizasyona ihtiyaç duymalarına rağmen, gelişmiş davranış çalışmaları için umut verici bir modeli temsil etmektedir.

Trriple transgenik: İnsan APP'sini ifade eden transgenlere sahip iki Sprague-Dawley sıçan çizgisi çaprazlanmasıyla oluşturulmuştur. Tg478 / Tg1116 / Tg11587, PSAPP üçlü homozigot transgenik sıçan olarak da adlandırılmaktadır (Liu ve ark., 2008). Bu modeldeki amiloid birikintileri, bazı fare modellerinde görülenlere benzerdir ve bulunan kompakt amiloid birikintileri, aktif mikroglia, reaktif astrositler ve fosforile tau immünoreaktivitesi ile ilişkilidir (Liu ve ark., 2008). 7 aylıktan itibaren Morris su labirenti görevlerinde eksiklikler göstermekte ancak hem açık alan hem de yükseltilmiş artı labirent davranış testlerinde, üçlü transgeniklerin kontrollerden farklı olmadığı bilinmektedir. Bu transgenikler, geniş amiloid birikintileri geliştiren ilk transgenik sıçandır, ancak çoklu transgenlerin büyük ölçüde aşırı ifadesi, organizmaya aşırı yük bindirmesi sonucu bu sıçanlarda kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve immün baskılanma

gibi sağlık sorunları oluşturarak erken ölüme yatkınlık sağlamaktadır (Zahorsky-Reeves ve ark., 2007).

APP21 ve APP31 transgenik: Fischer 344 zigotlarının lentiviral vektör transdüksiyonu ile oluşturulmuş iki yeni APP transgenik sıçan soyudur (Agca ve ark., 2008). *APP* transgeninin beyinde nöronal hücrelerde ifade edildiği ancak glial hücrelerinde ifade edilmediği bildirilmiştir. Bu transgenik sıçanlarla ilgili henüz hiçbir patolojik veya davranışsal çalışma yayınlanmamıştır.

Tau transgenik: Fare AH modellerine benzer şekilde, APP veya APP / PS1 transgenik sıçanları NFY göstermez. Özellikle AH ile ilgili tau patolojisine sahip tek kemirgen modeli Zilka ve ark., (2006) tarafından geliştirilen transgenik sıçandır. AH'den başka demansa özgü tau mutasyonlarını barındıran birçok fare tau modelinin aksine, bu transgenik sıçan beyinlerinde bulunan insan tau proteininin kesilmiş bir formunu (151–391 konumundaki amino asitler kesilir) ifade etmektedir. Kesik tau, nörofibriler kümelenmeyi indükler ve hipokampus veya beyin sapında ölçülebilir herhangi bir nöron kaybına neden olmadan hayvanların ömrünü kısaltır (Zilka ve ark., 2006; Koson ve ark., 2008). Bu nöron kaybı eksikliği, hayvanın yetersiz uzun yaşam süresiyle açıklanmaktadır. Bu transgenik sıçanlar, Morris su labirentinde değişen uzamsal gezinme gösterirken, açık alanda lokomotor aktivite ve anksiyeteden etkilenmezler. Ancak, ışınla yürüme testiyle hayvanın yaşı ile ilişkili progresif sensorimotor bozuklukların gelişimi gösterilmiştir (von Hörsten ve ark., 2003).

4. Girişimsel Modeller

Genetik olmayan AH modelleri, AH'nin belirli yönlerini özetleyen bir grup uyarılabilir model içermektedir. AH çalışması için transgenik olmayan modeller çoğunlukla Aβ veya tau'nun beyne intraventriküler veya intrahipokampal enjeksiyonlarla enjekte edilmesiyle gerçekleştirilmektedir (Balducci ve Forloni, 2014).

Kimyasal materyallerin intrakraniyal enjeksiyonlarına veya belirli beyin bölgelerinde lezyonların indüksiyonuna dayanan farklı girişimsel AH modelleri vardır (Li ve ark. 2016). Intrakraniyal stereotaksik enjeksiyon tabanlı modeller, AH patolojisinin tetikleyicilerini anlamak için faydalıdır. Bu modeller, oligomerik Aβ'nın bellek işlemenin farklı aşamaları üzerindeki etkisini ayırt etmeyi sağlar. Intrakraniyal enjeksiyonların avantajları arasında süreç, transgenik hatların oluşturulmasından daha hızlı ve daha ucuz olması, etkilerinin lokalize edilebilmesi sayılalabilir. Balducci ve Forloni (2014), anıların birleştirilmesinden önce tek bir intraserebroventriküler (i.c.v.) oligomerik Aβ enjeksiyonunun bilgi işlemeyi ortadan kaldırdığını keşfetmiştir. Aksine, tek bir i.c.v. bilgi zaten işlendikten sonra

oligomerik Aβ enjeksiyonu, hafıza konsolidasyonunu bozmaz, bu da oligomerik Aβ'nın daha ziyade hafıza konsolidasyonunu etkilediğini gösterir (Balducci ve Forloni, 2014). Kimyasal olarak indüklenen modellerden bazıları, Aβ peptid ve skopolamin kaynaklı amnezi modelleridir (Lopes ve ark., 2010; Van Dam ve De Deyn 2011; Aykac ve ark., 2019). Genel olarak, kimyasal olarak indüklenen modeller, nörotransmitter yolları ve nöronal bloklama yoluyla hayvanlarda demansa neden olabilir (Laurijssens ve ark., 2013; Li ve ark., 2016). Lezyon kaynaklı modeller, bilişsel işlev bozukluklarının tedavisinde kolinerjik inervasyon mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olabilir. Lezyonlar elektrolitik ve cerrahi yöntemler, NMDA, ibotenik ve kolinotoksin dahil olmak üzere nörotoksik materyallerin i.c.v. ve intraparenkimal mikro enjeksiyonları ile üretilebilir (Van Dam ve De Deyn, 2011). Genel olarak, kolinerjik hipotez ve spesifik nörotransmitter yollarının ve kimyasal bileşiklerin AH'deki rolünün araştırılmasında girişimsel modeller üzerinde çalışmak yararlıdır (Li ve ark., 2016). Travmaya dayalı modeller, yüksek Aβ seviyeleri ve tau fosforilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Lezyon ya da travmaya dayalı modeller, plaklara ve NFY'lere benzer yoğun lezyonlar geliştirmede başarısız olmakla beraber, travmanın demansa nasıl yol açabileceğine dair mekanik fikirler vermektedir. Kimyasal olarak indüklenmiş modeller, tek başına veya diğer modelleme stratejileriyle kombinasyon halde AH'nin belirli yönlerinin özetlenmede etkili olmuştur. Aβ agregasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu serebral beyin amiloidozunu indüklediği ve tau agregatlarının intraperitoneal enjeksiyonunun ise intraserebral tauopatiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu modellerin potansiyel karışıklıkları, glial aktivasyon gibi dolaylı etkileri içermekle birlikte, sAH'nin etiyolojisine ipuçları sağlayabilir. AH'nin sporadik formunu incelemenin bir başka yolu, demirli amiloid butiyonin (FAB) sıçan modelidir. Bu sıçanlara 4 haftalık bir süre zarfında $A\beta_{1-42}$, demir sülfat ve butiyoninesülfoksimin ile. i.c.v. enjekte edilir. Demir sülfat ve butiyoninesülfoksimin, oksidatif stresi indüklemek için kullanılır. Sonuç olarak, bu sıçanlar, bilişsel bozukluklar, Aβ birikimi, hiperfosforile tau ve NFY'yi içeren AH benzeri fenotip sergilerler (Lecanu ve Papadopoulos, 2013). Bu modelleri kullanırken yaşanan en büyük sorun, hastalığın ilerleyen seyrini özetlememeleridir.

Sonuç

AH, hafıza ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici kayba neden olan oldukça karmaşık bir nörodejeneratif bozukluktur. Aslında bu karmaşıklık, hastalığın mekanizmalarının hâlâ tam olarak anlaşılamamış olmasından ileri gelmektedir. Bunun bir çıktısı olarak test edilen pek çok küçük moleküllü inhibitör veya antikor klinik denemelerden başarısız sonuçlarla dönmüştür. Şu an için AH'nin yalnızca semptomatik tedavisi mevcut olup, bu tedavi FDA'nın 90'ların ikinci yarısından sonra onay verdiği üç AChE

inhibitörü ve bir NMDA reseptörü antagonisti ile idame ettirilmeye çalışılmaktadır. Buna karşın AH'nin gelişimini anlamaya ve tedavisini bulmaya yönelik çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Belli başlı genlerde mutasyonlar saptanmış olsa da bunlar AH olgularının sadece küçük bir yüzdesini açıklayabilmektedir. Bilhassa sAH olgularının kökeni tam olarak bilinmemekle birlikte, epigenetiğin hastalığın etiyolojisinde yadsınamayacak bir rol oynadığına dair literatürde birikmiş kanıtlar, mutasyonların ötesinde bazı değişikliklerin varlığına işaret etmektedir. Örneğin; 5mC düzeylerinde meydana gelen farklılıklar ve 5hmC'nin beyindeki gen ifadesi üzerindeki potansiyel epigenetik düzenleyici rolü, AH özelinde son derece dikkat çekicidir. Temel araştırmaların klinikteki yansımalarını görmek en azından yakın gelecekte zor gibi dursa da epigenetiğin AH'nin olası tedavisinde bize yol göstereceği aşikârdır.

AH'nin moleküler mekanizmaları ile ilgili olarak bugüne dek öne sürülen hipotezlerin birçoğu APP'nin bozulmuş metabolizması etrafında öbeklenmektedir. Genel olarak APP transgenik sıçanlar, APP transgenik fare AH modellerine göre daha düşük ekspresyon seviyelerini gösterir ve çoğu durumda beyinde sadece hafif veya hiç Aβ birikimi göstermezler. Bu durum, APP metabolizmasının sıçanda daha sıkı kontrol edildiğinin bir göstergesi olabilir. Bir sıçan modelinde geniş hücre dışı amiloid birikintileri elde etmek için iki mutant APP yapısının ve bir mutasyona uğramış PS1'in dahil edilmesi gereklidir (Flood ve ark., 2007). Farelerde olduğu gibi, amiloid birikimi, transgenik sıçanlarda hafıza bozukluğu için bir ön koşul gibi görünmemektedir. Hem UKUR25 ve APP / PS1 hem de tek APP transgenik Tg6590 sıçanları büyük amiloid plakların ortaya çıkmasından yani herhangi bir patoloji göstermeden önce öğrenme ve hafıza işlevlerinde bozukluklar sergilerler.

İnsan fizyolojisi ile olan benzerliği nedeniyle klinik öncesi araştırmalarda en sık kullanılan deneysel hayvan türlerinden biri de sıçanlardır. AH araştırmalarında, onlarca yıldır sıçanların kullanıldığı çok önemli modeller oluşturulmuştur. Örneğin; kolinesteraz inhibitörü ilaçların geliştirilmesinde önemli bir rol oynayan kolinerjik disfonksiyon ve hafıza bozukluğu üzerine yapılan çalışmalarda. Deneysel hayvan modelinde sıçan kullanımının çekiciliği, sıçanlarda genetik manipülasyona izin veren sıçan genom verilerinin ve teknolojilerin mevcudiyeti ile daha da artmıştır. Son yıllarda, AH için model olarak bir dizi transgenik sıçan rapor edilmiştir ve yeni modeller geliştirilmektedir. Önümüzdeki yıllarda, transgenik sıçanların AH araştırmalarındaki mevcut fare modellerini tamamlayacağı düşünülmektedir. Ancak, yaşlanmayla ilgili laboratuvar araştırmalarında yaygın olarak kullanılan sıçanlar ve fareler sAH semptomlarını birebir göstermezler (Gallagher ve ark., 1997). Bununla birlikte, bu hayvanlar, hücresel yaşlanma ve astroglioz gibi beyin yaşlanmasının diğer özellikle-

rini gösterirler (Tan ve ark., 2014; Rodriguez-Arellano ve ark., 2016). İnsanlardaki AH'yi incelemenin bir başka yolu, kemirgenlere kıyasla daha uzun bir yaşam süresi sergileyen ve yaşlı insanlarda ve AH'li bireylerde kendiliğinden meydana gelenlere benzer yaşa bağlı bilişsel bozukluklar geliştiren primatlarların kullanıldığı deneylerdir.

KAYNAKLAR

Abubakar, A.A., Noordin, M.M., Azmi, T.I., Kaka, U., Loqman, M.Y. (2017). The use of rats and mice as animal models in ex vivo bone growth and development studies. Bone. Joint. Res. 5(12), 610–618

Agca, C., Fritz, J.J., Walker, L.C., Levey, A.I., Chan, A.W., Lah, J.J., Agca, Y. (2008). Development of transgenic rats producing human-amyloid precursor protein as a model for Alzheimer's disease: transgene and endogenous APP genes are regulated tissue-specifically. BMC Neurosci. 9, 28.

Alaghband, Y., Kwapis, J.L., Lopez, A.J., White, A.O., Aimi- uwu, O.V., Al-Kachak, A., Bodinayake, K.K., Oparaugo, N.C., Dang, R., Astarabadi, M., Matheos, D.P., Wood, M.A. (2017). Dis- tinct roles for the deacetylase domain of HDAC3 in the hip- pocampus and medial prefrontal cortex in the formation and extinction of memory. Neurobiol. Learn. Mem. 145, 94–104

Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg. Zschr. Psychiatr. Psych. Gerichtl. Med. 64,146–148.

Andreadis, A., Brown, W.M., and Kosik, K.S. Structure and novel exons of the human tau gene. Biochemistry. 31, 10626–10633 (1992).

Arriagada, P.V., Marzloff, K., and Hyman, B.T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. Neurology 42, 1681–1688.

Aykac, A., Ozbeyli, D., Uncu, M., Ertaş, B., Kılınc, O., Şen, A., Orun, O., Sener, G. (2019). Evaluation of the protective effect of Myrtus communis in scopolamine-induced Alzheimer model through cholinergic receptors. Gene. 689, 194–201.

Bakulski, K.M., Dolinoy, D.C., Sartor, M.A., Paulson, H. L., Konen, J. R., Lieberman, A. P., Albin, R. L., Hu, H., Rozek, L. S. (2012). Genome-wide DNA methylation differences between lateonset Alzheimer's disease and cognitively normal controls in human frontal cortex. J. Alzheimers Dis. 29, 571–588.

Balducci, C., Forloni, G. (2014). In vivo application of beta amyloid oligomers: a simple tool to evaluate mechanisms of action and new therapeutic approaches. Curr. Pharm. Des. 15, 2491–2505.

Bartus, R.T., Dean, R.L., Pontecorvo, M.J., Flicker, C. (1985). The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions. Ann. NY Acad. Sci. 444, 332–358.

Bentahir, M., Nyabi, O., Verhamme, J., Tolia, A., Horré, K., Wiltfang, J., Esselmann, H., De Strooper, B. (2006). Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. J. Neurochem. 96, 732–742.

Black, J.C., Whetstine, J.R. (2011). Chromatin landscape: methylation beyond transcription. Epigenetics. 6(1), 9–15.

Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P., and Davison, A.N. (1976). Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain. 99, 459–496.

Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta. Neuropathol. 82, 239–259.

Brandt, R., Hundelt, M., Shahani, N. (2005). Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. Biochim Biophys Acta. 1739, 331–354.

Bullock, R., Touchon, J., Bergman, H., Gambina, G., He, Y., Rapatz, G., Nagel, J., Lane, R. (2005). Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr. Med. Res. Opin. 21, 1317–1327.

Chatterjee, S., Cassel, R., Schneider-Anthony, A., Merienne, K., Cosquer, B., Tzeplaeff, L., Halder-Sinha, S., Kumar, M., Chaturbedy, P., Eswaramoorthy, M., Le Gras, S., Keime, C., Bousiges, O., Dutar, P., Petsophonsakul, P., Rampon, C., Cas- sel, J.C., Buee, L., Blum, D., Kundu, T.K., Boutillier, A.L. (2018). Reinstating plasticity and memory in a tauopathy mouse model with an acetyltransferase activator. EMBO Mol. Med. 10, pii: e8587.

Chouliaras, L., D. Mastroeni, E. Delvaux, Grover, A., Kenis, G., Hof, P. R., Steinbusch, H. W., Coleman, P. D., Rutten, B. P., van den Hove, D. L. (2013). Consistent decrease in global DNA methylation and hydroxymethylation in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. Neurobiol. Aging. 34, 2091–2099.

Clavaguera, F., olmont, T., Crowther, R. A., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Fraser, G., Stalder, A. K., Beibel, M., Staufenbiel, M., Jucker, M., Goedert, M., Tolnay, M. (2009). Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. Nat. Cell. Biol. 11, 909–913.

Coppieters, N., Dieriks, B.V., Lill, C., Faull, R. L., Curtis, M. A., Dragunow, M. (2014). Global changes in DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease human brain. Neurobiol. Aging 35: 1334–1344.

Dalmizrak, O., Teralı, K., Yetkin, O., Ogus, I.H., Ozer, N. (2019). Computational and experimental studies on the interaction between butyrylcholinesterase and fluoxetine: implications in health and disease, Xenobiotica, 49(7), 803-810.

Darvesh, S., Grantham, D.L., Hopkins, D.A. (1998). Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. J. Comp. Neurol. 393, 374–390.

Darvesh, S., Hopkins, D.A. (2003). Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus. J. Comp. Neurol. 463, 25–43.

Davies, P., and Maloney, A.J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet. 25;2(8000):1403.

De Jager, P.L., Yang, H.S., Bennett, D.A. (2018). Deconstructing and targeting the genomic architecture of human neurodegenera- tion. Nat. Neurosci. 21, 1310–1317.

Di Fede, Catania, M., Morbin, M., Rossi, G., Suardi, S., Mazzoleni, G., Merlin, M., Giovagnoli, A. R., Prioni, S., Erbetta, A., Falcone, C., Gobbi, M., Colombo, L., Bastone, A., Beeg, M., Manzoni, C., Francescucci, B., Spagnoli, A., Cantù, L., Del Favero, E., Tagliavini, F. (2009). A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. Science 323, 1473–1477.

Dickey, C.A., Loring, J.F., Montgomery, J., Gordon, M. N., Eastman, P. S., Morgan, D. (2003). Selectively reduced expression of synaptic plasticity-related genes in amyloid precursor protein + presenilin-1 transgenic mice. J. Neurosci. 23, 5219–5226.

Echeverria, V., Ducatenzeiler. A., Alhonen, L., Janne, J., Grant, S.M., Wandosell, F., Muro, A., Baralle, F., Li, H., Duff, K., Szyf, M., Cuello, A.C. (2004a). Rat transgenic models with a phenotype of intracellular Aβ accumulation in hippocampus and cortex. J. Alz. Dis. 6, 209–19.

Echeverria, V., Ducatenzeiler. A., Dowd, E., Janne, J., Grant, S.M., Szyf, M., Wandosell, F., Avila, J., Grimm, H., Dunnett, S.B., Hartmann, T., Alhonen, L., Cuello, A.C. (2004b). Altered mitogen activated protein kinase signalling, tau hyperphosphorylation and mild spatial learning dysfunction in transgenic rats expressing -amyloid peptide intracellularly in hippocampal and cortical neurons. Neuroscience. 129, 583–592.

El-Amouri, S.S., Zhu, H., Yu, J., Marr, R., Verma, I. M., Kindy, M. S. (2008). Neprilysin: an enzyme candidate to slow the progression of Alzheimer's disease. Am. J. Pathol. 172, 1342–1354.

Falinska, A.M., Marshall, V.J., Chapman, P.F. (2002). The effects of highcholesterol diet on behavior and synaptic physiology in APP transgenic rats. Soc Neurosci Abstr. 28: 191.2.

Flood, D.G., Lin, Y.G., Lang, D.M., Trusko, S.P., Hirsch, J.D., Savage, M.J., Scott, R.W., Howland, D.S. (2007). A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Abeta deposition. Neurobiol Aging. 30(7), 1078–1090.

Folkesson, R., Malkiewicz, K., Kloskowska, E., Nilsson, T., Popova, E., Bogdanovic, N., Ganten, U., Ganten, D., Bader, M., Winblad, B., Benedikz, E. (2007). A transgenic rat expressing human APP with the Swedish Alzheimer's disease mutation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 358, 777–782.

Francis, P.T., Palmer, A.M., Sims, N.R., Bowen, D. M., Davison, A. N., Esiri, M. M., Neary, D., Snowden, J. S., Wilcock, G. K. (1985). Neurochemical stu-

dies of early–onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. N. Engl. J. Med. 313, 7–11.

Francis, Y.I., Fa, M., Ashraf, H., Zhang, H., Staniszewski, A., Latchman, D. S., Arancio, O. (2009). Dysregulation of histone acetylation in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. J. Alzheimers. Dis. 18(1), 131–139.

Frost, B., Jacks, R. L., Diamond, M. I. (2009). Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. J. Biol. Chem. 284, 12845–12852.

Fuso, A., L. Seminara, R.A. Cavallaro, R.A., D'Anselmi, F., Scarpa, S. (2005). Sadenosylmethionine/ homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. Mol. Cell. Neurosci. 28: 195–204.

Gallagher, M., Carolina, N., Rapp, P.R. (1997). The use of animal models to study the effects of aging on cognition. Ann. Rev. Psychol. 48, 339–370.

Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., Barbour, R., Berthelette, P., Blackwell, C., Carr, T., Clemens, J., Donaldson, T., Gillespie F., Guido T., Hagopian S., Johnson-Wood, K., Khan, K., Lee, M., Leibowitz, P., Lieberburg, I., Little, S., Masliah, E., McConlogue, L., Montoya-Zavala, M., Mucke, L., Paganini, L., Penniman, E., Power, M., Schenk, D., Seubert, P., Snyder, B., Soriano, F., Tan, H., Vitale, J., Wadsworth, S., Wolozin, B., Zhao, J. (1995). Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F -amyloid precursor protein. Nature. 373, 523–527.

García-Sierra, F., Mondragón-Rodríguez, S., Basurto-Islas, G. (2008). Truncation of tau protein and its pathological significance in Alzheimer's disease. J. Alz. Dis. 14, 401–409.

Geula, C., Mesulam, M.M. (1995). Cholinesterases and the Pathology of Alzheimer Disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 9, 23–28.

Giovannelli, L., Casamenti, F., Scali, C., Bartolini, L., Pepeu, G. (1995). Differential effects of amyloid peptides beta-(1–40) and beta- (25–35) injections into the rat nucleus basalis. Neuroscience. 66, 781–792.

Gjoneska, E., Pfenning, A.R., Mathys, H., Quon, G., Kundaje, A., Tsai, L.H., Kellis, M. (2015). Conserved epigenomic signals in mice and humans reveal immune basis of Alzheimer's disease. Nature. 518, 365–369.

Goedert, M., Spillantini, M. G., Jakes, R., Rutherford, D., and Crowther, R.A. (1989). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron. 3, 519–526.

Gómez-Ramos, P., Bouras, C., Morán, M.A. (1994). Ultrastructural localization of butyrylcholinesterase on neurofibrillary degeneration sites in the brains of aged and Alzheimer's disease patients. Brain Res. 640, 17–24.

Govindarajan, N., Agis-Balboa, R.C., Walter, J., Sananbenesi, F., Fischer, A. (2011). Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's

disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. J Alzheimers Dis. 26(1), 187–197.

Graff, J., Rei, D., Guan, J.S., Wang, W.Y., Seo, J., Hennig, K.M., Nieland, T.J., Fass, D.M., Kao, P.F., Kahn, M., Su, S.C., Samiei, A., Joseph, N., Haggarty, S.J., Delalle, I. Tsai, L.H. (2012). An epigenetic blockade of cognitive functions in the neu- rodegenerating brain. Nature 483, 222–226.

Graff, J., Tsai, L.H. (2013). The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 53, 311–330.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y. C., Zaidi, M. S., Wisniewski, H. M. (1986a) Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. J. Biol. Chem. 261, 6084–6089.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., Binder, L. I., (1986b). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc. Natl. Acad. Sci. 83, 4913–4917.

Guan, J.S., Haggarty, S.J., Giacometti, E., Dannenberg, J. H., Joseph, N., Gao, J., Nieland, T. J., Zhou, Y., Wang, X., Mazitschek, R., Bradner, J. E., DePinho, R. A., Jaenisch, R., Tsai, L. H. (2009). HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. Nature. 459(7243), 55–60.

Guo, J.U., Su, Y., Zhong, C., Ming, G.L., Song, H. (2011). Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. Cell. 145(3), 423–434.

Hardy, J., and Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol. Sci. 12, 383–388.

Hou, Y., Chen, H., He, Q., Wang, H. (2013). Changes in methylation patterns of multiple genes from peripheral blood leucocytes of Alzheimer's disease patients. Acta Neuropsychiatr. 25, 66–76.

Howland, D.S., Liu, J., She, Y., Goad, B, Maragakis, N.J., Kim, B., Erickson, J., Kulik, J., DeVito, L., Psaltis, G., DeGennaro, LJ., Cleveland, D.W., Rothstein, J.D. (2002). Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutantmediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 1604–1609.

Hrnkova, M., Zilka, N., Minichova, Z., Koson, P., Novak, M. (2007). Neurodegeneration caused by expression of human truncated tau leads to progressive neurobehavioural impairment in transgenic rats. Brain. Res. 1130, 206–13.

Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., Cole, G. (1996). Correlative memory deficits, A elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. Science. 274, 99–102.

Ibach, B., Haen, E. (2004). Acetylcholinesterase inhibition in Alzheimer's Disease. Curr. Pharm. Des. 10, 231–251.

Iqbal, K., Liu, F., and Gong, C. X. (2016). Tau and neurodegenerative disease: the story so far. Nat. Rev. Neurol. 12, 15–27.

Iwata, N., Tsubuki, S., Takaki, Y., Watanabe, K., Sekiguchi, M., Hosoki, E., Kawashima-Morishima, M., Lee, H. J., Hama, E., Sekine-Aizawa, Y., Saido, T. C. (2000). Identification of the major Abeta1–42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. Nat. Med. 6, 143–150.

Iwata, A., K. Nagata, Hatsuta H., Takuma, H., Bundo, M., Iwamoto, K., Tamaoka, A., Murayama, S., Saido, T., Tsuji, S. (2014). Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. Hum. Mol. Genet. 23, 648–656.

Johnson, G., Moore, S.W. (2012). Why has butyrylcholinesterase been retained? Structural and functional diversification in a duplicated gene. Neurochem. Int. 61, 783–797.

Kandiah, N., Pai, M.C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K.W., Karanam, A.K., Christopher, S. (2017). Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. Clin Interv Aging. 12, 697-707.

Karlsson, I.K., Ploner, A., Wang, Y., Gatz, M., Pedersen, N.L., Hägg, S. (2018). Apolipoprotein E DNA methylation and late-life disease. Int J Epidemiol; 899-907.

Kilgore, M., Miller, C.A., Fass, D.M., Hennig, K. M., Haggarty, S. J., Sweatt, J. D., Rumbaugh, G. (2010). Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology. 35(4), 870–880.

Kim, D., Frank, C.L., Dobbin, M.M., Tsunemoto, R. K., Tu, W., Peng, P. L., Guan, J. S., Lee, B. H., Moy, L. Y., Giusti, P., Broodie, N., Mazitschek, R., Delalle, I., Haggarty, S. J., Neve, R. L., Lu, Y., Tsai, L. H. (2008). Deregulation of HDAC1 by p25/Cdk5 in neurotoxicity. Neuron. 60(5), 803–817.

Kloskowska, E., Pham, T.M., Nilsson, T., Zhu, S., Öberg, J., Codita, A., Pedersen, L., Pedersen, J.T., Malkiewicz, K., Winblad, B., Folkesson, R., Benedikz. E. (2009). Cognitive impairment in the Tg6590 transgenic rat model of Alzheimer's disease. J. Cell. Mol. Med. 14(6B), 1816–1823.

Koson, P., Zilka, N., Kovac, A., Kovacech, B., Korenova, M., Filipcik, P., Novak, M. (2008). Truncated tau expression levels determine life span of a rat model of tauopathy without causing neuronal loss or correlating with terminal neurofibrillary tangle load. Eur. J. Neurosci. 28, 239–246.

Kowall, N.W., Beal, M.F., Busciglio, J., Duffy, L.K., Yankner, B.A. (1991). An in vivo model for the neurodegenerative effects of beta amyloid and protection by substance P. Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 7247–7251.

Kriaucionis, S., Heintz, N. (2009). The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. Science. 324(5929), 929–930.

Kurt, M., Davies, D., Kidd, M., 1999. δ-Amyloid immunoreactivity in astrocytes in Al- zheimer's disease brain biopsies: an electron microscope study. Exp. Neurol. 158 (1), 221–228.

LaFerla, F.M., Green, K.N. (2012). Animal models of Alzheimer disease. Cold. Spring. Harbor. Perspect. Med. 2(11), a006320.

Laurijssens, B., Aujard, F., Rahman, A. (2013). Animal models of Alzheimer's disease and drug development. Drug. Discov. Today. Technol. 10(3), e319–e327.

Lecanu, L., Papadopoulos, V. (2013). Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. Alzheimers Res Ther. 5 (3), 17.

Li, B., Stribley, J.A., Ticu, A., Xie, W., Schopfer, L.M., Hammond, P., Brimijoin, S., Hinrichs, S.H., Lockridge, O. (2002). Abundant Tissue Butyrylcholinesterase and Its Possible Function in the Acetylcholinesterase Knockout Mouse. J. Neurochem. 75, 1320–1331.

Li, X., Bao, X., Wang, R. (2016). Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening. Int. J. Mol. Med. 37(2), 271–283.

Liu, L., Orozco, I.J., Planel, E., Wen, Y., Bretteville, A., Krishnamurthy, P., Wang, L., Herman, M., Figueroa, H., Yu, W.H., Arancio, O., Duff, K. (2008). A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in synaptic plasticity and cog nitive impairment. Neurobiol Dis. 31, 46–57.

Liu, J., Zhao, W., Ware, E.B., Turner, S.T., Mosley, T.H., Smith, J.A. (2018). DNAmethylation in the APOE genomic region is associated with cognitive function in African Americans. BMC Med. Genomics.11, 1-13.

Liu, P., Xie, Y., Meng, X., Kang, J. S. (2019). History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. Sig. Transduct. Target. Ther. *4*(1), 29.

Lockridge, O. (2015). Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. Pharmacol. Ther. 148, 34–46.

Lopes, J.P., Oliveira, C.R., Agostinho, P. (2010). Neurodegeneration in an Abeta-induced model of Alzheimer's disease: the role of Cdk5. Aging. Cell. 9(1), 64–77.

Lopez, E.M., Bell, K.F., Ribeiro-da-Silva, A., Cuello, A.C. (2004). Early changes in neurones of the hippocampus and neocortex in transgenic rats expressing intracellular human A. J Alzheimers Dis. 6, 421–431.

Marshall, V.J., Hsiao, K.K., Chapman, P.F. (1999). The production of a rat model of Alzheimer's disease. Soc Neurosci Abstr. 25: 741.16.

Mastroeni, D., Grover, A., Delvaux, E., Whiteside, C., Coleman, P. D., Rogers, J. (2010). Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. Neurobiol. Aging 31: 2025–2037.

McDonald, M.P., Overmier, J.B. (1988). Present imperfect: a critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 22: 99–120.

McMillan, P., Korvatska, E., Poorkaj, P., Evstafjeva, Z., Robinson, L., Greenup, L., Levernz, J., Schellenberg, G.D., D'Souza, I. (2008). Tau isoform regulation is region- and cell-specific in mouse brain. J. Comp. Neurol. 511, 788–803.

Medeiros, R., LaFerla, F.M. (2013). Astrocytes: Conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony. Exp. Neurol. 239, 133-138

Mesulam, M., Geula, C. (1994). Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. Ann. Neurol. 36, 722–727.

Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Quinn, B. (2002a). Widely Spread Butyrylcholinesterase Can Hydrolyze Acetylcholine in the Normal and Alzheimer Brain. Neurobiol. Dis. 9, 88–93.

Mesulam, M.M., Guillozet, A., Shaw, P., Levey, A., Duysen, E., Lockridge, O., Duysen, E. (2002b). Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. Neuroscience. 110, 627–639.

Miners, J.S., Barua, N., Kehoe, P.G., Gill, S., Love, S. (2011). Aβ-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 70, 944–959.

Mines, M.A., Beurel, E., Jope, R.S. (2011). Regulation of cell survival mechanisms in Alzheimer's disease by glycogen synthase kinase-3. Int. J. Alzheimers Dis. 861072.

Muir, J.L., Page, K.J., Sirinathsinghji, D.J., Robbins, T.W., Everitt, B.J. (1993). Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: effects on learning, memory and attention. Behav. Brain. Res. 57, 123–121.

Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., Lannfelt, L. (1992). A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. Nat. Genet. 1, 345–347.

Munzel, M., Globisch, D., Carell, T. (2011). 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 50(29), 6460–6468.

Naber, P.A., F.H. Lopes da Silva, and Witter, M.P. 2001. Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the su-

biculumare in register with the projections from CA1 to the subiculum. Hippocampus. 11, 99–104.

Nagai, M., Aoki, M., Miyoshi, I., Kato, M., Pasinelli, P., Kasai, N., Brown, R.H. Jr, Itoyama, Y. (2001). Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. J. Neurosci. 21, 9246–9254.

Nagata, T., Kobayashi, N., Ishii, J., Shinagawa, S., Nakayama, R., Shibata, N., Kuerban, B., Ohnuma, T., Kondo, K., Arai, H., Yamada, H., Nakayama, K. (2015). Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra 5, 64–73.

Nakamura, S., Murayama, N., Noshita, T., Annoura, H., Ohno, T. (2001). Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1–42)-amyloid peptide. Brain. Res. 912, 128–136

Navrady, L.B., Deary, I.J., Clarke, T.K., Campbell, A. I., Murray, A. D., Evans, K. L., Seckl, J., Haley, C., Milburn, K., Wardlaw, J. M., Porteous, D. J., Deary, I. J., McIntosh, A. M. (2017). Cohort Profile: stratifying Resilience and Depression Longitudinally (STRADL): a questionnaire follow-up of generation Scotland: scottish Family Health Study (GS:sFHS). Int. J. Epidemiol. 47(1), 13-14

Nitta, A., Itoh, A., Hasegawa, T., Nabeshima, T. (1994). β-Amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model. Neurosci. Lett. 170, 63–66.

Noguchi, H., Kimura, A., Murao, N., Matsuda, T., Namihira, M., Nakashima, K. (2015). Expression of DNMT1 in neural stem/precursor cells is critical for survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. Neurosci. Res. 95, 1–11.

Oakley, H., Cole, S.L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R., Vassar, R. (2006). Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. J. Neurosci. 26, 10129–10140.

Peineau, S., Rabiant, K., Pierrefiche, O., Potier, B. (2018). Synaptic plasticitymodulation by circulating peptides andmetaplasticity: involvement in Alzheimer's disease. Pharmacol. Res. 130, 385–401.

Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E. L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. Neurobiol. Aging 25, 303–310.

Perry, E.K., Tomlinson, B.E., Blessed, G., Perry, R. H., Cross, A. J., Crow, T. J. (1981). Neuropathological and biochemical observations on the noradrenergic system in Alzheimer's disease. J. Neurol. Sci. 51, 279–287.

Petit-Zeman, S. (2004). Rat genome sequence reignites preclinical model debate. Nat. Rev. Drug. Discov. 3, 287–288.

Poon, C.H., Tse, L.S.R., Lim, L.W. (2020). DNA methylation in the pathology of Alzheimer's disease: from gene to cognition Ann. NY Acad. Sci. doi: 10.1111/nyas.14373. Online ahead of print.

Qian, X., Hamad, B., Dias-Lalcaca, G. (2015). The Alzheimer disease market. Nat. Rev. Drug Discov. 14, 675–676.

Quon, D., Wang, Y., Catalano, R., Scardina, J. M., Murakami, K., Cordell, B. (1991). Formation of beta-amyloid protein deposits in brains of transgenic mice. Nature 352, 239–241.

Rankin, C.A., Sun, Q., Gamblin, T.C. (2007). Tau phosphorylation byGSK-3β promotes tangle-like filament morphology. Mol. Neurodegener. 28; 2-12.

Ricobaraza, A., Cuadrado-Tejedor, M., Marco, S., Perez-Otano, I., Garcia-Osta, A. (2012). Phenylbutyrate rescues dendritic spine loss associated with memory deficits in a mouse model of Alzheimer disease. Hippocampus. 22(5), 1040–1050.

Rodriguez-Arellano, J.J., Parpura, V., Zorec, R., Verkhratsky, A. (2016). Astrocytes in physi- ological aging and Alzheimer's disease. Neuroscience 323, 170–182

Ruiz-Opazo, N., Kosik, K.S., Lopez, L.V., Bagamasbad, P., Ponce, L.R., Herrera, V.L. (2004). Attenuated hippocampus-dependent learning and memory decline in transgenic TgAPPswe Fischer-344 rats. Mol. Med. 10, 36–44.

Sankaranarayanan, S. (2006). Genetically modified mice models for Alzheimer's disease. Curr Top Med Chem. 6, 609–627.

Sastre, M., Klockgether, T., Heneka, M.T. (2006). Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. Int. J. Dev. Neurosci. 24 (2–3), 167–176.

Selkoe, D. (2013). The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and where we are heading. Ann. Neurol. 74 (3), 328–336.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E., and Hyman, B.T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 1, a006189.

Shao, Y., Shaw, M., Todd, K., Khrestian, M., D'Aleo, G., Barnard, P. J., Zahratka, J., Pillai, J., Yu, C. E., Keene, C. D., Leverenz, J. B., Bekris, L.M. (2018). DNA methylation of TOMM40-APOEAPOC2 in Alzheimer's disease. J. Hum. Genet. 63, 459-471.

Spires, T.L., Hyman, B.T. (2005). Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animals. NeuroRx. 2, 423–437.

Summers, W.K., Majovski, L.V., Marsh, G.M., Tachiki, K., Kling, A. (1986). Oral tetrahydroaminoacridine in long–term treatment of senile dementia, Alzheimer type. N. Engl. J. Med. 315, 1241–1245.

Szulwach, K.E., Li, X., Li, Y., Song, C.X., Wu, H., Dai, Q., Irier, H., Upadhyay, A.K., Gearing, M., Levey, A.I., Vasanthakumar, A., Godley, L.A., Chang, Q., Cheng, X., He, C., Jin, P. (2011). 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging. Nat Neurosci. 30, 14(12):1607-1616.

Tan, F.C.C., Hutchison, E.R., Eitan, E., Mattson, M.P. (2014). Are there roles for brain cell senescence in aging and neurodegenerative disorders? Biogerontology. 15 (6), 643–660.

Teralı, K., Dalmizrak, O., Uzairu, S., Ozer, N. (2019). New insights into the interaction between mammalian butyrylcholinesterase and amitriptyline: a combined experimental and computational approach, Turk. J. Biochem. 44(1), 55-61.

Tesson, L., Cozzi, J., Ménoret, S., Rémy, S., Usal, C., Fraichard, A., Anegon, I. (2005). Transgenic modifications of the rat genome. Transgenic Res. 14, 531–46.

Tonegawa, S., Morrissey, M.D., Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. Nat. Rev. Neurosci. 19, 485–498

Tong, Z., Han, C., Qiang, M., Wang, W., Lv, J., Zhang, S., Luo, W., Li, H., Luo, H., Zhou, J., Wu, B., Su, T., Yang, X., Wang, X., Liu, Y., He, R. (2015). Age-related formaldehyde interferes with DNA methyltransferase function, causing memory loss in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging. 36, 100–110.

Van Dam, D., De Deyn, P.P. (2011). Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. Br. J. Pharmacol. 164(4), 1285–1300.

Vercauteren, F.G., Clerens, S., Roy, L., Hamel, N., Arckens, L., Vandesande, F., Alhonen, L., Janne, J., Szyf, M., Cuello, A.C. (2004). Early dysregulation of hippocampal proteins in transgenic rats with Alzheimer's disease-linked mutations in amyloid precursor protein and presenilin 1. Brain. Res. Mol. Brain. Res. 132, 241–59.

von Hörsten, S., Schmitt, I., Nguyen, H.P., Holzmann, C., Schmidt, T., Walther, T., Bader, M., Pabst, R., Kobbe, P., Krotova, J., Stiller, D., Kask, A., Vaarmann, A., Rathke-Hartlieb, S., Schulz, J.B., Grasshoff, U., Bauer, I., VieiraSaecker, A.M., Paul, M., Jones, L., Lindenberg, K.S., Landwehrmeyer, B., Bauer, A., Li, X.J., Riess, O. (2003). Transgenic rat model of Huntington's disease. Hum. Mol. Genet. 12, 617–624.

Weiner, H., Frenkel, D. (2006). Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. Nat Rev Immunol 6, 404–416

Wilcock, G., Howe, I., Coles, H., Lilienfeld, S., Truyen, L., Zhu, Y., Bullock, R., Kershaw, P., GAL-GBR-2 Study Group (2003). A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs. Aging. 20, 777–789.

Wittmann, C. W., Wszolek, M. F., Shulman, J. M., Salvaterra, P. M., Lewis, J., Hutton, M., Feany, M. B. (2001). Tauopathy in Drosophila: neurodegeneration without neurofibrillary tangles. Science. 293, 711–714

Wrenn, C.C., Wiley, R.G. (1988). The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain: lessons from 192 IgG-saporin. Int J Dev Neurosci. 16, 595–602.

Wu, H., Coskun, V., Tao, J., Xie, W., Ge, W., Yoshikawa, K., Li, E., Zhang, Y., Sun, Y. E. (2010). Dnmt3a-dependent nonpromoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. Science. 329, 444–448.

Wu, J., Basha, M.R., Brock, B., Cox, D. P., Cardozo-Pelaez, F., McPherson, C. A., Harry, J., Rice, D. C., Maloney, B., Chen, D., Lahiri, D. K., Zawia, N. H. (2008). Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD. J. Neurosci. 28, 3–9.

Yamada, K., Fuji, K., Nabeshima, T., Kameyama, T. (1990). Neurotoxicity induced by continuous infusion of quinolinic acid into the lateral ventricle in rats. Neurosci. Lett. 118, 128–131.

Yamada, K., Nabeshima, T., Kameyama, T. (1991). Impairment of active avoidance response in rats with continuous infusion of quinolinic acid into the lateral ventricle. J. Pharmacobiodyn. 14, 351–355.

Yu, L., Chibnik, L.B., Srivastava, G.P., Pochet, N., Yang, J., Xu, J., Kozubek, J., Obholzer, N., Leurgans, S. E., Schneider, J. A., Meissner, A., De Jager, P. L., Bennett, D. A. (2015). Association of brain DNA methylation in SORL1, ABCA7, HLADRB5, SLC24A4, and BIN1 with pathological diagnosis of Alzheimer disease. JAMA Neurol. 72, 15–24.

Zahorsky-Reeves, J., Lawson, G., Chu, D.K., Schimmel, A., Ezell, P.C., Dang, M., Couto, M. (2007). Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease. J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 46, 124.

Zan, Y., Haag, J.D., Chen, K.S., Shepel, L.A., Wigington, D., Wang, Y.R., Hu, R., LopezGuajardo, C.C., Brose, H.L., Porter, K.I., Leonard, R.A., Hitt, A.A., Schommer, S.L., Elegbede, A.F., Gould, M.N. (2003). Production of knockout rats using ENU mutagenesis and a yeast-based screening assay. Nat Biotechnol. 21, 645–51.

Zhou, Q., Renard, J.P., Le Friec, G., Brochard, V., Beaujean, N., Cherifi, Y., Fraichard, A., Cozzi, J. (2003). Generation of fertile cloned rats by regulating oocyte activation. Science. 302: 1179.

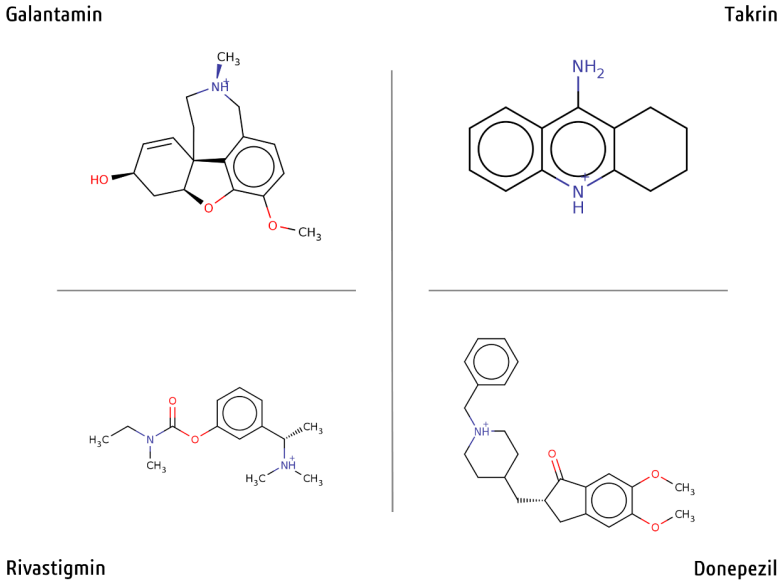
Zilka, N., Filipcik, P., Koson, P., Fialova, L., Skrabana, R., Zilkova, M., Rolkova, G., Kontsekova, E., Novak, M. (2006). Truncated tau from sporadic Alzheimer's disease suffices to drive neurofibrillary degeneration in vivo. FEBS Lett. 580, 3582–3588.

Tablo 1. *Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik parametrelerinin bir özeti.*

İlaç	FDA onayı aldığı tarih	Kimyasal sınıfı	Etkisi	İnhibisyon şekli	Kullanım yolu	Endikasyonu	Mevcut durumu
Takrin	1995	Alkali	AChE inhibitörü	Tersinir	Oral/rektal	-	Geri çekildi
Donepezil	1996	Piperidin	AChE inhibitörü	Tersinir	Oral	Hafif–orta şiddetli demans	Kullanımda
Rivastigmin	1997	Karbamat	AChE ve BChE inhibitörü	Yalancı tersinir	Oral/ transdermal yama	Hafif–orta şiddetli demans	Kullanımda
Galantamin	2001	Fenantren alkaloid	AChE inhibitörü	Tersinir	Oral	Hafif–orta şiddetli demans	Kullanımda
Memantin	2003	Glutamaterjik modülatör	NMDA antagonisti	-	Oral	Orta–ağır şiddetli demans	Kullanımda

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, AChE: Asetilkolinesteraz, BChE: Bütirilkolinesteraz, NMDA: N-metil-D-aspartat.

Şekil 1. *1995 yılından günümüze FDA onaylı tüm AChE inhibitörlerinin molekül yapıları.*



İnhibitörler, fizyolojik pH'taki protonlanma durumlarına göre çizilmiştir. FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi. AChE: Asetilkolinesteraz.

Bölüm 26

VİTAMİNLERİN PERİODONTAL SAĞLIKTAKİ ROLÜ

Zeliha AYTEKİN[1]
Ayşe TORAMAN[2]

1 Arş.Gör.Dr., Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, zelihaaytekin06@gmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

1.A VİTAMİNİ

A vitamini, retinol, retinal, retinoik asit ve provitamin A karotenoidlerinin içinde bulunduğu bir grup organik bileşiktir. Sadece diyet yoluyla sağlanan farklı retinol formları, enterositler tarafından emilir ve ağırlıklı olarak karaciğerde depolanır. Hücrelerde retinol ya depolanır ya da retinale hidrolize edilir. İkinci ve geri döndürülemez bir hidroliz reaksiyonu, A vitamininin biyolojik olarak aktif ana metaboliti olan retinoik asidin oluşumuyla sonuçlanır. (Raverdeau & Mills, 2014)

A vitamini için çeşitli farklı beslenme kaynakları vardır. A vitamini, karaciğer, süt, peynir ve yumurta gibi hayvansal kaynaklı gıdalarda veya A vitamini ile güçlendirilmiş gıda ürünlerinde retinil esterler olarak bulunurken, provitamin A karotenoidleri (esas olarak beta-karoten) yeşil yapraklarda, havuçlarda, olgun mangolarda, yumurtalarda ve diğer turuncu-sarı sebze ve meyvelerde ve ayrıca kırmızı palmiye yağında bulunur. (Organization, 2009) Bazı karotenoidler (alfa- ve beta-karotenler, beta-kriptoksantin), esas olarak ince bağırsakta meydana gelen enzimatik bir süreç yoluyla retinole parçalanabilir. (Organization, 2009) Provitamin A aktivitelerinin bir sonucu olarak, A vitamini kaynağı olarak işlev görebilirler ve A vitamini eksikliğini önler. (Krinsky, Beecher, Burk, Chan, Erdman, Jacob, et al., 2000)

Provitamin A karotenoidleri içeren yiyecekler, hayvansal ürünlere göre biyolojik olarak daha az bulunur, ancak daha ekonomiktir. Düşük sosyoekonomik statüye ve düşük miktarda hayvansal ürün alımına sahip popülasyonların diyetlerindeki çoğu A vitamini aktivitesi karotenoid kaynaklıdır. Gelişmiş ülkelerde bile, toplam A vitamini alımının % 40'ından fazlasının karotenoidlerden elde edildiği tahmin edilmektedir. (Additives, Meeting, & Organization, 2002)

A vitamini, doğum öncesi ve sonrası gelişim, görme, bağışıklık ve üreme için gereklidir. (Raverdeau & Mills, 2014) Epitel hücrelerinin (örn. mukoza zarları, deri ve kemik dokusu) çoğalması ve farklılaşmasında, transkripsiyon proteinlerinin ekspresyonu ve tümör destekleyicilerin inhibisyonunda çok önemli bir rol oynar. Deri ve mukoza zarının bakteri, virüs ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı korunması için gereklidir, hümoral antikor yanıtlarını ve makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin ve lenfositlerin aktivasyonunu destekler. Retinoik asitler, A vitaminine atfedilen çoğu işlevden sorumlu moleküler türler olarak kabul edilir. (EFSA Panel on Dietetic Products & Allergies, 2015) Retinoik asit, immün sistem homeostazisinde, immün hücre farklılaşması, immün hücre aktivasyonu ve immün organ oluşumu için önemlidir. Lökosit homingini ve regülatör T hücre fonksiyonunu kontrol eder. (Raverdeau & Mills, 2014)

Palmoplantar keratoderma ile karakterize ve hem süt dişlerini hem de kalıcı dişleri etkileyen hızlı ilerleyen periodontitis ile karakterize Papillon-Lefevre sendromu gibi ağır kalıtsal keratinizasyon bozukluklarında retinoid tedavisinin dermatolojik belirtileri iyileştirdiği bildirilmektedir. Bununla birlikte alveolar kemik kaybının ve diş mobilitesinin agresif ilerlemesini yönetmedeki etkinliği belirsizdir, olumlu bir etkiye ilişkin yalnızca 2 sınırlı kısa dönem vaka raporu bulunmaktadır. (Nazzaro, Blanchet-Bardon, & Mimoz, 1988; Sarma, Ghosh, Kar, & Bazmi, 2015)

A vitamini eksikliği, gelişmiş ülkelerde nadirdir, ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir beslenme sorunudur. Semptomlar genellikle gece körlüğü ve kseroftalmi gibi geri dönüşü olmayan körlükle sonuçlanabilen görme problemleri ve ayrıca bağışıklık fonksiyonunda bozulma, çocuklarda büyüme geriliği, deri hastalıkları ve konjenital malformasyonları içerir. (Organization, 2009)

Çok sayıda ülkedeki 21.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir beslenme araştırmasında Russell ark. (Russell, 1963) periodontal hastalık için yüksek skorlara sahip popülasyonların A vitamini eksikliği eğiliminde olduğu sonucuna varmıştır. Bunun aksine 1960 yılında Waerhaug ve ark. (Waerhaug, 1967), Seylan'da 13-60 yaşları arasındaki 5248 erkek ve 2969 kadın katılımcı üzerinde periodontal bir anket gerçekleştirdi ve kserozis, bitot lekeleri, keratit, kseroptalmi, gece körlüğü ve körlük gibi klinik belirtilerle tanımlanan A vitamini eksikliğinin, periodontal indeks puanlarında bir artışla ilişkili olmadığını bildirildi.

2015 yılında yaptıkları bir çalışmada Dodington ve ark. (Dodington, Fritz, Sullivan, & Ward, 2015), diyetle daha yüksek beta-karoten alımının (7.07 mg / gün), cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra takipte > 3 mm cep derinliği olan bölgelerin anlamlı derecede daha düşük yüzdesi ile ilişkili olduğunu bildirdi. Ayrıca, sigara içmeyen yetişkinlerde, kronik periodontitisli yetişkin sigara içicilerine göre cerrahi tedavi sonrası daha fazla cep derinliği azalması olduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan takiplerde toplam beta karoten alımı (diyet ve takviyeler), diyetteki beta-karotene kıyasla derin cep yüzdesi ile anlamlı, ancak daha zayıf ters ilişki bildirmişlerdir.

A vitamini ile periodontal sağlık arasındaki ilişki de büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmalarda analiz edilmiştir. Üçüncü ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi (NHANES III)'e dayanarak, antioksidan mikrobesinlerin belirli serum konsantrasyonları ile periodontitis prevalansı arasında ters ilişkilerin var olabilceği varsayımında bulunulmuştur. Bununla birlikte, serum A vitamini (retinol) ve lutein için bu doğrulanmamıştır. (Chapple, Milward, & Dietrich, 2007)

Kuzey İrlanda'dan 1258 erkekten (60-70 yaş) oluşan temsili bir örnekte, düşük karotenoid seviyeleri (alfa- ve beta-karoten ve beta-kriptoksantin), önemli ölçüde artmış orta şiddette periodontitis riski ile ilişkilendirilmiş iken sadece beta-karoten ve beta-kriptoksantin seviyesi generalize periodontitis riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yazarlar, bu karotenoidlerin periodontitis ile ters ilişkisinin, antioksidan etkilerinin veya immün modülasyondaki rollerinin bir sonucu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Lutein, likopen veya retinol ve periodontitis seviyelerinde önemli bir ilişki bulunmamıştır. (Linden et al., 2009)

1.1 | Periodontal tedavi ve A vitamini

Birçok epidemiyolojik çalışma, A vitamini durumu ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi incelerken, A vitamininin periodontal tedavideki rolü henüz bildirilmemiştir. Bunun nedeni, aşırı A vitamininin karaciğerde depolanması ve karaciğer toksisitesine neden olduğunun bilinmesi (Organization, 1996) nedeniyle olası monovitamin takviyesi denemelerinin güvenliği konusunda şüphe uyandırması olabilir.

2.KAROTENOİDLER

Proretinoid aktiviteye sahip daha önce tartışılan alfa-karoten, beta-karoten ve beta-kriptoksantinin yanı sıra, lutein, likopen, zeaksantin, astaksantin ve kantaksantin gibi başka önemli karotenoidler de vardır. (Gröber, 2009) Karotenoidler, birçok taze meyve ve sebzede bulunan pigmentlerdir. Lutein ve zeaksantinin ana kaynakları, ıspanak ve lahana gibi yeşil sebzelerdir; kırmızı / turuncu renkli meyve ve sebzeler (hurma, pembe guava, papaya, pembe greyfurt ve kırmızılahana) likopen alımına önemli katkı sağlar. (Gupta, Jawanda, Arora, Mehta, & Yadav, 2015) Meyve ve sebzelerde karotenoidlerin farklı dağılımları, sağlıklı diyetlerin sadece yüksek miktarlarda meyve ve sebze içermesi gerektiğine değil, aynı zamanda bu yiyeceklerin çeşitli renklerde olması gerektiğine dair çeşitli kuruluşların önerilerini desteklemektedir. (Fund & Research, 2007)

Biyolojik olarak, karotenoidlerin reaktif oksijen türlerinin temizlenmesine katılma olasılığı çok yüksektir. Karotenoidlerden likopenin en etkili in vitro tekli oksijen temizleyici olduğu ve hücre zarlarını reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasardan aktif olarak koruduğu öne sürülmüştür. (Estévez-Santiago, Olmedilla-Alonso, Beltrán-de-Miguel, & Cuadrado-Vives, 2016; Stahl et al., 1998) Karotenoidlerin kombinasyonlarının, hücre zarları içinde farklı karotenoidlerin spesifik konumlandırılmasıyla ilişkili olabilecek oksidatif hasarı önlemede tekli bileşiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sinerjistik etki en çok likopen veya lutein mevcut olduğunda belirgindir. (Stahl et al., 1998)

Wood & Johnson (Wood & Johnson, 2004), NHANES III'den aldıkları verilere göre periodontitis ile yüksek konjestif kalp yetmezliği riski arasında bir ilişki bulmuşlardır. Ayrıca, daha yüksek aylık domates tüketimi, kronik periodontitisli hastalarda bu riski azaltmıştır. Açlık kan testleri, daha yüksek serum likopen konsantrasyonlarına sahip kişilerde azalmış C-reaktif protein seviyeleri ve daha yüksek aylık domates tüketim seviyeleri olanların düşük lökosit sayılarına sahip olduklarını ortaya çıkardı.

2.1. |Periodontal tedavi ve karotenoidler

Ambati ve ark. (Ambati et al., 2017), sistemik likopen desteğinin (2 ay boyunca günlük 8 mg likopen yumuşak jel) sistemik olarak sağlıklı orta derecede periodontitisli (35-50 yaş) 20 hastada diş yüzeyi temizliği (SRP)'den önce ve sonra oksidatif stres üzerine etkisini değerlendirmişler. Serum malondialdehit seviyeleri ve klinik periodontal parametrelerde (modifiye gingival indeks, cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi), 2 aylık takipten sonra önemli iyileşmeler gösterirken 6. ayda bu parametrelerde marjinal bir nüks olduğu, ancak yine de bu değerlerin başlangıç değerlerinden daha düşük kaldığı rapor edilmiştir. Oksidatif stresteki belirgin azalma ve klinik parametrelerdeki iyileşme, likopen tedavisinin kesilmesinden sonra 4 aya kadar sürdürülmüştür.

Reddy ve ark. (Reddy, Ambati, & Koduganti, 2015) Tip 2 diabetes mellitus ve periodontitisli hastalarda, tek başına SRP'e kıyasla SRP'ye ek olarak sistemik likopen kullanımının (8 hafta süreyle günde 8 mg) etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları randomize, kontrollü, çift kör bir klinik çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte likopen kullanımının, serum malondialdehit seviyelerini düşürmede, diyabetli hastalarda oksidatif stresin neden olduğu bozulmuş glisemik kontrolü düzenlemede ve sondalama cep derinliklerini azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir.

2 ayrı randomize, plasebo kontrollü, split mouth klinik çalışmada mekanik debridmana ek olarak seçilen periodontal ceplere %2'lik likopen jel lokal olarak uygulanmıştır. (Chandra et al., 2013; Viswa Chandra et al., 2012) Bu çalışmalardan biri (Viswa Chandra et al., 2012), 50 sigara içen ve 50 sigara içmeyen kronik periodontitisli hastada (30-55 yaş), likopen ile tedavi edilen alanların, sigara içme alışkanlığından bağımsız olarak, plasebo jel ile tedavi edilen alanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde sondalama cep derinliği azalması ve daha fazla klinik ataşman kazancı sunduğunu göstermiştir. Ayrıca, oksidatif hasarın bir biyobelirteci olan 8-hidroksideoksiguanozinin serum seviyeleri, cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben azalmıştır. İkinci çalışma (Chandra et al., 2013), 30-55 yaşlarında, kronik periodontitisli 31 sigara içmeyen hastayı içermektedir. Tüm katılımcıların rasgele üç bölgesi SRP veya SRP ve plasebo

jel uygulaması veya SRP ve sonrasında % 2'lik likopen jel uygulamasıyla rastgele tedavi edildi. Sonuçlar, SRP'e ek olarak likopen kullanımının, tek başına SRP'e kıyasla 6 ay sonra sondalamada cep derinliğini daha çok azalttığını gösterdi. Ek olarak, likopenle tedavi edilen alanlar, önemli ölçüde daha fazla klinik ataşman kazancı sundu.

Burada sunulan sonuçlar, likopenin lokal veya sistemik kullanımının periodontal sağlığı iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, etki mekanizmalarının yanı sıra klinik parametreler ve ilgili markerlar üzerindeki uzun vadeli etkilerinin incelenmesi için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.

3.B VİTAMİNİ KOMPLEKSİ: KOBALAMİN VE FOLAT

Suda çözünür B vitamini kompleksi, tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folik asit (B9 veya Bc) ve kobalaminden (B12) oluşmaktadır. Bu vitaminler, metabolizma, kas gelişimi, eritrosit üretimi ve kolajen sentezi dahil olmak üzere birçok işlemde rol oynar. (Dommisch, Kuzmanova, Jönsson, Grant, & Chapple, 2018)

B12 vitamini (kobalamin) esas olarak hayvansal kökenli yiyeceklerde bulunur ve hücre bölünmesi ve kan hücresi gelişimi gibi hücresel süreçler sırasında çok önemlidir ve bu bağlamda pernisiyöz anemi, ciddi B12 vitamini eksikliğinin neden olduğu iyi bilinen bir hastalıktır. (O'Leary & Samman, 2010) Ayrıca, B12 vitamini sinir sisteminin gelişiminde de önemli bir rol oynar ve kobalamin folat döngüsünde metiyonin sentaz için bir kofaktör olduğundan, azalmış B12 vitamini seviyesi nöral tüp defektlerine neden olabilir. (O'Leary & Samman, 2010) Folik asit koyu yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler, et ve sert kabuklu yemişlerden elde edilir. Hücre bölünmesinde ve özellikle DNA üretiminde önemlidir.

Son zamanlarda, düşük serum B12 seviyeleri ile periodontitis arasındaki bağlantı araştırılmıştır. (Hujoel & Lingström, 2017) Serum B12 vitamini seviyeleri prospektif olarak analiz edilmiştir. Artan klinik ataşman kaybı ve daha yüksek diş kaybı riski, B12 vitamininin düşük serum seviyeleri (152 pmol / L) ile ilişkilendirilmiştir. (Zong et al., 2016)

Erdemir ve Bergstrom (Erdemir & Bergstrom, 2006), kronik periodontitis hastalarında sigara içme alışkanlığı ile B12 vitamini arasındaki ilişkiyi incelemiş ve. serum B12 vitamini düzeylerinde farklılık bulunmamasına rağmen, folik asit düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük bulmuşlardır. Sigara içmenin yanı sıra tütün çiğnemenin (Gutkha) etkisi de analiz edilmiştir. İlginç bir şekilde, serum vitamin B12 seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı deneklere kıyasla Gutkha çiğneyen kronik periodontitisli hastalarda önemli ölçüde daha yüksekti. Bununla birlikte,

folik asit seviyeleri Gutkha çiğneyenler ve sağlıklı denekler arasında veya sigara içenler ve kronik periodontitisli içmeyenler arasında farklılık göstermedi. Bunun aksine, folik asit seviyeleri periodontitisli sigara içenlerde sağlıklı deneklere ve kronik periodontitisli sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha düşüktü. (Warad et al., 2014)

3.1.Periodontal tedavi ve B12 Vitamini ve Folat

Bugüne kadar, B12 vitamini ve folatın amaca yönelik takviyesi ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, gingivitis ve periodontitis hastalarında folat içeren gargaranın etkisi araştırılmıştır. 4 hafta boyunca ağızlarını seyreltilmiş folat ile çalkalayan hastaların, aynı süre içinde plasebo gargara kullanan hastalara göre sondalama sırasında daha az kanama ve daha az dişeti kızarıklığı sergilediği bildirilmiştir. (Pack, 1984) Başka bir çalışmada hamilelik boyunca artmış dişeti kanaması göstermiş kadınlarda plasebo grubuna kıyasla folat içeren bir gargara kullananların gingival indeksi önemli ölçüde iyileşmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada, folat içeren gargara kullanımı plak indeksinde iyileşme ile sonuçlanmamıştır. (Pack & Thomson, 1980)

Neiva ve ark. (Neiva, Al-Shammari, Nociti Jr, Soehren, & Wang, 2005), bir B vitamini kompleksinin (vitamin B12, folat, tiamin HCl, riboflavin, niasinamid, d-kalsiyum pantotenat, piridoksin HCl ve D-biotin) kronik periodontitisli hastalarda periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkisini incelemişler ve vitamin B kompleksi içeren kapsül ile takviyenin ardından, hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla daha fazla klinik ataşman kazancı olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, sondalama kanama değerleri ve mikrobiyolojik sonuçlarda herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada, klinik ataşman seviyesine olan etkiye B vitamini kompleksindeki bir aktif bileşenin mi yoksa farklı mikro besinlerin bir kombinasyonunun mu neden olduğu açık değildir.

Folat sistemik olarak uygulandığında da benzer bulgular gösterilebilir. (Vogel, Fink, Schneider, Frank, & Baker, 1976) Genel olarak, periodontitis gelişimi sırasında B12 vitamini ve folatın rolünü ve ayrıca periodontitis için potansiyel bir tedavi stratejisi olduğunu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.C VİTAMİNİ

C vitamini (askorbik asit), birçok sebze ve meyvede bulunan suda çözünür bir vitamindir ve kolajen sentezi (lizin ve prolin kalıntılarının hidroksilasyonu; üçlü sarmal oluşumu ve stabilizasyon), tirozin metabolizması ve norepinefrin sentezi sırasında etkili bir antioksidan olarak önemli bir rol oynar. (Beneš, Ďuračková, & Ferenčik, 1999)

İndirgenmiş glutatyon, periodontal enflamasyonla ilgili proinflamatuar yanıtlar sonucu oluşan hücre içi redoks durumunu kontrol eden önemli bir antioksidandır. Yüksek hücre içi glutatyon seviyesi, nükleer faktör kappa B (NF-κB) geni transkripsiyon faktörünün redüklenmesine ve ardından proinflamatuar mediatörlerin sentezine katkıda bulunur. (Chapple, 1996) Askorbik asit, çeşitli enzimler için bir elektron vericisi olarak işlev görür ve oksitlenebildiği için bir indirgeme ajanı görevi görebilir. Askorbik asidin oksidasyonunu takiben askorbil radikali dehidroaskorbik aside parçalanır ve bu da daha sonra indirgenmiş glutatyon varlığında hücre içi olarak askorbik aside geri dönüştürülebilir. (Beneš et al., 1999)

18. yüzyılda, deniz ticareti ve keşif denizciliği sırasında, denizcilerde uzayan C vitamini eksikliğinin skorbüte yol açtığı görülmüştür. Skorbüt kolajen sentezinde bozulma (Glickman, 1948) nedeniyle diş eti kanaması ve diş mobilitesine (Sutton, 2003) neden olan bir C vitamini eksikliği hastalığı olarak tanımlanır. Klinik olarak skorbüt, serum askorbat seviyeleri 11 µM ‘ün altına düştüğünde teşhis edilir, halbuki normal aralık 23-50 µM’dür. Skorbüt gelişmiş toplumlarda nadirdir, ancak C vitamini hipovitaminozu (plazma C vitamini konsantrasyonu < 28.4 µmol /L)(Lykkesfeldt & Poulsen, 2010) genel popülasyonun yaklaşık% 10’unda (Lindblad, Tveden-Nyborg, & Lykkesfeldt, 2013), sigara içenlerin yaklaşık% 30’unda(Pfeiffer, Sternberg, Schleicher, & Rybak, 2013) , hastanede yatanların yaklaşık 60’ında (Amaliya et al., 2015) görülür.

Nötrofilik polimorfonüveli lökosit (PMNL)’ler, mononükleer hücreler, trombositler ve endotel hücreleri yüksek konsantrasyonda askorbik asit depolarlar. (Evans, Currie, & Campbell, 1982) PMNL’ler ve makrofajlar, plazmadan 10-40 kat daha yüksek hücre içi askorbik asit konsantrasyonuna sahiptirler. (Oberritter, Glatthaar, Moser, & Schmidt, 1986) Lökositlerde yüksek askorbik asit seviyelerinin bu hücrelerin iltihabi uyaranlara tepki verme kabiliyetine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. (Boxer et al., 1979) C vitamini PMNL’lerin ve monosit/makrofajların bakterisidal aktivitelerine yardımcı olur ve nitrik oksitin sentezini arttırır.V itamin C konağın infeksiyöz hastalıklara duyarlılığını etkileyen immünmodülatör etkilere sahiptir. (Bhaskaram, 2002)

Askorbik asit eksikliği olan bireylerin, hipovitaminozu veya normal serum seviyeleri olan bireylerden daha fazla ataşman kaybına sahip olduğu (Amaliya et al., 2015) ayrıca plazma C vitamini seviyesi ile *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *P.gingivalis* ‘e karşı serum antikor seviyesinin negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. (Pussinen, Laatikainen, Alfthan, Asikainen, & Jousilahti, 2003)

Birçok çalışmada, C vitamini serum seviyesi ile periodontal durum arasındaki ilişki araştırılmıştır. (Van der Velden, Kuzmanova, & Chapple,

2011) Plazma ve lökositlerde, gingivitis (Gokhale, Acharya, Patil, Trivedi, & Thakur, 2013) ve periodontitis (Pussinen et al., 2003) hastalarında daha düşük bir C vitamini konsantrasyonu bulunmuştur. Dişeti dokusunda yeterli bir C vitamini seviyesi, bakteriyel saldırılara karşı sağlıklı bir dişeti homeostazına katkıda bulunabilir. (Abou Sulaiman & Shehadeh, 2010; Pussinen et al., 2003)

Askorbik asidin çeşitli fonksiyonları arasında periodontal hastalığa ilişkin üç temel fonksiyon vardır:

- Rejenere periodontal lifler, kan damarları ve alveolar kemikte kolajen sentezinin arttırılması (Ishikawa, Iwasaki, Komaki, & Ishikawa, 2004)
- İmmünmodülatör fonksiyonların yerine getirilmesi: Lökositler, plazmada bulunandan çok yüksek konsantrasyonlarda askorbik asit içerirler. Askorbik asit aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin neden olduğu zararı kontrol altında tutmak için bir düzenleyici etkiye sahiptir. (Moser, 1987)
- Diş eti iltihabında histaminin detoksifikasyonunu sağlar. Bunu histaminin parçalanmasından sorumlu histamin-N-metil transferaz ve diğer enzimlerin artışına neden olarak uygun siklik AMP seviyelerinin elde edilmesini sağlayarak düzenler. Askorbik asit eksikliği bu nedenlerle kapiller damarlarda permeabilite artışıyla karakterizedir. (Nakamoto, McCroskey, & Mallek, 1984)

Literatürde C vitamininin tümör nekroz faktör (TNF)-α bağımlı NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek, NF-kB-DNA bağlanma aktivitesini modüle etme kabiliyeti nedeniyle antienflamatuar özelliğinin de olduğu rapor edilmiştir. (Bowie & O'Neill, 2000; Cárcamo, Bórquez-Ojeda, & Golde, 2002)

Kore Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yürütülen Dördüncü Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (Park, Lee, Lee, Jin, & Bae, 2017), serum C vitamini seviyesi ile periodontitis arasında negatif ilişki bulunmuştur. NHANES III araştırmasının verilerini kullanarak Chapple ve ark.(Chapple et al., 2007) 11480 kişinin dahil edildiği çalışmalarında serum C vitamini konsantrasyonları ile periodontitis prevelansı arasında güçlü ve tutarlı bir ters ilişki bulmuştur. Ayrıca hiç sigara kullanmamış olan subgrup ile diğer tüm gruplar arasında serum C vitamini konsantrasyonları ile periodontitis prevelansı arasında güçlü ve tutarlı bir ters ilişki bulunmuştur.

Transmembran C vitamini taşıyıcısını kodlayan gen olan SLC23A1'de bir varyasyon (tek nükleotid polimorfizmi, rs6596473), Alman ve Hollanda popülasyonunda agresif periodontitis ile ilişkilendirilmiştir. (de Jong

et al., 2014) Bu nedenle, azalmış serum C vitamini seviyesinin, agresif periodontitisli hastalarda görülen hızlı doku yıkımını daha da arttırması düşünülebilir. Genel olarak, sigara içenlerde plazma C vitamini düzeylerinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. 134 sağlıklı katılımcıdan oluşan bir çalışmada bireyler 64 sağlıklı, 49 sigara içmeyen kronik periodontitisli ve 85 sigara içen kronik periodontitis hastası olmak üzere 3 farklı alt gruptan oluşan bir çalışmada serum C vitamini düzeyleri analiz edilmiştir. Yazarlar, sigara içen kronik periodontitislilerin, sadece sağlıklı ve sigara içmeyenlere göre değil, aynı zamanda kronik periodontitisli sigara içmeyenlere göre de daha düşük C vitamini düzeyine sahip olduğunu açıkça göstermiştir. (Aziz et al., 2013)

Amarasena ve ark. (Amarasena, Ogawa, Yoshihara, Hanada, & Miyazaki, 2005) Japonya'da yaşlı bir popülasyonda, sigara, şeker hastalığı, oral hijyen, cinsiyet veya mevcut diş sayısından bağımsız olarak serum C vitamini düzeyleri ile ataşman kaybı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Staudte ve ark. (Staudte, Sigusch, & Glockmann, 2005) periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı kontrollerin plazma c vitamini düzeylerinin karşılaştırmış sırasıyla 0.49 ve 1.07 mg/dl olarak bulmuşlardır. Periodontitisli bireylerin sağlıklı kontrollere göre serum c vitamini seviyeleri oldukça düşük bulunmuştur.

Pussinen ve ark. (Pussinen et al., 2003) Finli ve Rus erkeklerden aldıkları kan örneklerinde yaş, diş sayısı, diş dolgusu, içilen sigara sayısını lineer regresyon analizi ile eşitleyerek plazma c vitamini değeri ile *P.gingivalis* antikor seviyesi arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. İsmail ve arkadaşları yaş, cinsiyet, ırk, eğitim seviyesi, gelir ve oral hijyen gibi değişkenleri elimine ettikten sonra diyetle alınan c vitamini ve periodontal hastalık arasında zayıf ancak negatif bir korelasyon bulmuşlardır. (Ismail, Burt, & Eklund, 1983)

4.1.Periodontal tedavi ve C vitamini

Hastanın genel sağlığını geliştiren bir antioksidan olarak askorbik asidin yararlı etkisi geniş çapta tanımlanmıştır ve bu nedenle C vitamini ek takviyesinin periodontal tedavinin sonucu üzerindeki potansiyel olumlu etkisinin araştırılması ihtiyacı açıktır. Avrupa Federasyonundan gelen son konsensus raporunda, mikro besinlerin rolü sistematik olarak gözden geçirilmiş ve C vitamininin periodontal hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. (Chapple et al., 2017)

Yaşlılarda yeterli ve dengeli beslenme çok önemlidir. 413 Japon vatandaşından oluşan bir popülasyonda, düşük serum C vitamini düzeyine sahip bireylerin % 4 daha fazla klinik ataşman kaybı sergilediği bulunmuştur. (Amarasena et al., 2005) İlginç bir şekilde, 4 yıllık bir süre için-

de, yüksek C vitamini alımı, yaşlıların kalça kemiklerinde daha az kemik kaybına neden olduğu ve C vitamini meyvelerden elde edildiğinde diyet takviyelerinden elde edilenden daha üstün olduğu gösterilmiştir. (Sahni et al., 2008) Bunun nedeni, meyvelerde indirgenmiş ve oksitlenmiş mikrobesin formlarının dengeli olması, diyet takviyelerinde ise bu dengenin olmaması olabilir. (Herbert, 1994) Bu gözlemleri bir arada ele alırsak, periodontal hastalık prevalansının arttığı yaşlılarda periodontal sağlığın korunması için yeterli C vitamini alımı çok önemli olabilir.

Yetişkinlerde, C vitamini alımının (diyet takviyeleri veya meyveler yoluyla) sigara içmeyenlerde serum C vitamini düzeylerini artırdığı, ancak sigara içen kronik periodontitislilerde artmadığı görüldü. Ayrıca gingivitisli hastalarda ve kronik periodontitisli diyabetiklerde daha az sulküler kanamaya neden olduğu gösterilmiştir. (Dodington et al., 2015)

Chitsazi ve ark. (Chitsazi, Faramarzie, Sadighi, Shirmohammadi, & Hashemzadeh, 2017)'nın yaptıkları bir klinik çalışmada kronik periodontitisli bireylere cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan grup, cerrahi periodontal tedaviye ek olarak sistemik melatonin desteği alan grup, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik olarak melatonin+c vitamini desteği alan grup olmak üzere 3 farklı tedavi prosedürü uygulamışlardır. Sadece melatonin+c vitamini grubunda tedaviden sonra 6.aydaki sondalamada cep derinliği ve klinik ataşman kaybının 3.ayla karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Abou Sulaiman ve ark. (Abou Sulaiman & Shehadeh, 2010) çalışmalarında cerrahi olmayan tedaviye ek olarak günde 2 gr c vitamini desteği alan kronik periodontitisli grupta klinik ataşman seviyesi, cep derinliği ve sondalamada kanama gibi klinik ölçümler, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra başlangıca göre anlamlı derecede iyileşme göstermiştir ancak bu değerler sadece periodontal tedavi uygulanan gruba kıyasla anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu çalışmanın aksine, sistemik C vitamini uygulamasının, yüksek kolesterol diyetinin indüklediği periodontitis modelinde alveolar kemik kaybını önlemede yararlı olabileceği öne sürülmüştür. (Sanbe et al., 2009; Tomofuji et al., 2009) Ek olarak, Yussif ve ark. (Yussif, Abdul Aziz, & Abdel Rahman, 2016) faz 1 periodontal tedaviden sonra lokal C vitamini tedavisi uyguladıklarında klinik ve histolojik olarak, C vitamininin çeşitli derecelerde kronik gingival enflamasyonu azaltmada etkili bir yardımcı tedavi olabileceğini göstermişlerdir.

5.D VİTAMİNİ

"D vitamini", cildin güneş ışığına maruz kalmasıyla vücutta üretilen, yağlı balıklar gibi yiyeceklerden alınması yoluyla veya gıda takviyesi olarak tüketilebilen bir grup yağda çözünen bileşiğe atfedilen bir isimdir.

(Holick, 2007) Provitamin D (7-dehidrokolesteterol), ultraviyole ışığa yanıt olarak ciltte previtamin D3'e dönüştürülür. D3 vitamini, previtamin D3'ün izomerizasyonu ile elde edilir. D3 vitamini ve D2 vitamini, yağ hücrelerine taşınabilir ve burada depolanabilir ve daha sonra salınabilir. Dolaşımdaki D vitamini, onu karaciğere taşıyan D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır ve burada 25-hidroksi D vitamini tarafından 25-hidroksi D vitaminine (kalsifediol) dönüştürülür. 25-hidroksi D vitamini, D vitamini seviyelerini değerlendirmek için rutin olarak ölçülen D vitamini formudur. Bununla birlikte, 25-hidroksi D vitamini biyolojik olarak inaktifdir ve böbreklerde ve daha az ölçüde de lökositlerde hidroksilasyon yoluyla daha az kararlı, ancak biyolojik olarak aktif olan 1,25-dihidroksi vitamin D'e (kalsitriol) dönüştürülmelidir. (Fritsche, Mondal, Ehrnsperger, Andreesen, & Kreutz, 2003)

D vitamini adaptif immün-inflamatuar yanıt üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. D vitamini ve özellikle aktif formu olan $1,25(OH)_2D_3$'ün, immün hücreler tarafından üretilen inflamatuar sitokinlerin modülasyonu ve monosit-makrofaj tipi hücrelerin antibakteriyel etkisi ile antibakteriyel peptit üretimini uyararak antimikrobiyal ve antienflamatuar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Liu et al., 2006) Wang ve ark. (Wang et al., 2004), antibakteriyel peptidlerden olan katelisidin ve bazı defensinlerin üretiminin, dolaşımdaki D vitamini seviyesinin yeterliliğiyle ilişkili olduğu ve $1,25(OH)_2D_3$'ün keratinositlerde (Weber, 2005) ve diğer hücre tiplerinde katelisidin ekspresyonunu indükleyebileceği rapor edilmiştir. (Yim, Dhawan, Ragunath, Christakos, & Diamond, 2007)

D vitamini periodontal sağlığın korunmasında pek çok role sahiptir. $1,25(OH)_2D_3$, epitel hücrelerde tight-adherens ve gap-junctionlar için gerekli olan proteinleri kodlayan 1α-hidroksilaz enzimi aracılığı ile genlerin up-regulasyonunda görev alır. (Gniadecki, Gajkowska, & Hansen, 1997) Bu, epitel hücreler tarafından sağlanan fiziksel bariyeri geliştirir ve güçlendirir, hücre-hücre iletişimini arttırır.

D vitamini ayrıca makrofaj fenotiplerini de etkiler. Makrofajlar M1 ve M2 olmak üzere 2 fenotipe ayrılabilir. M1 proinflamatuardır ve nitrik oksit, TNF-α ve interlökin-1beta üretir. M2 ise antiinflamatuardır ve interlökin-10 üretir. D vitamini, makrofaj fenotipini M1'den M2'ye değiştirme kapasitesine sahiptir. (Zhang, Zhou, Guo, Song, & Liu, 2015)

$1,25(OH)_2D_3$, makrofajlarda TNF-α, IL-6 ve IL-1 mRNA sentezini inhibe edebilir. (Zittermann, 2003) D vitamini, immün hücrelerde IL-17'nin üretimini ve IL-4'ün artmış üretimini azaltır. (Colin et al., 2010) Xu ve ark.(Xu, Soruri, Gieseler, & Peters, 1993) D vitamininin makrofaj kemotaksisini ve fagositik kapasiteyi arttırdığını bildirmişlerdir. D vita-

mininin bakteriyel uyaranlara karşı cevabı destekleyici özellikleri, periodontal hastalığın yönetiminde önemlidir.

D vitamini, hem B hem de T hücre fonksiyonu ve proliferasyonunu antiinflamatuar bir şekilde etkiler. Interlökin-2, hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu için çok önemli bir sitokindir. Interlökin-2'nin promotor bölgesi, vitamin D'ye duyarlı elementler içerir ve D vitamini, interlökin-2 üzerinde doğrudan inhibe edici bir etkiye sahiptir ve bu mekanizma yoluyla hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin inhibisyonuna neden olur. (Alroy, Towers, & Freedman, 1995)

D vitamininin, T helper (Th) 2 hücrelerini uyararak anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) üretimini indüklerken, Th1 ve Th17 hücreleri uyararak proinflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini inhibe ettiğine dair kanıtlar vardır. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önler ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder. (Chen et al., 2007)

Sağlıklı kemik metabolizması için kemiğin yapı taşları, yani kalsiyum ve fosfor gereklidir. D vitamini eksikliğinde (25-hidroksi D vitamini seviyeleri <30 ng / mL) diyetteki kalsiyumun sadece % 10-15'i ve fosforun yaklaşık% 60'ı emilir. Yeterli D vitamini varlığında ise diyet kalsiyumunun yaklaşık% 30-40'ı ve fosforun yaklaşık% 80'i emilir. (DeLuca, 2004) 25-hidroksi D vitamini seviyesi, maksimum kemik yoğunluğu ile ve kemik mineral yoğunluğu ile doğrudan ilişkilidir. (Bischoff-Ferrari, Giovannucci, Willett, Dietrich, & Dawson-Hughes, 2006)

RANKL geninin promoteri, D vitamini içerir ve çalışmalar, D vitamini-D vitamini reseptörü kompleksinin, osteoblast ve kemik iliği menşeyli stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu uyardığını göstermiştir. (Kitazawa, Kajimoto, Kondo, & Kitazawa, 2003) D vitamini, OPG'yi down-regüle edebilir. D vitamininin neden olduğu yükselmiş RANKL ekspresyonu ve azalmış OPG ekspresyonunun bu durumu, osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu lehine olur bu da kemik rezorbsiyonunu arttırır. (Kitazawa et al., 2003; Kondo, Kitazawa, Maeda, & Kitazawa, 2004) Ancak, düşük D vitamini seviyesi, dolaylı yoldan kemik rezorbsiyonunu stimüle eden ve serum kalsiyum seviyesini arttırabilen paratiroid hormonun dolaşımdaki seviyesini arttırabilir. (Bashutski et al., 2011)

Kondo ve ark.(Kondo et al., 2004) D vitaminin başlangıçta OPG'yi baskıladığını, uzun süreli D vitamini maruziyetinin ise OPG ekspresyonunda iyileşmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Bu yüzden, D vitamini kemik yıkımını uyarıyor gibi davranmakla birlikte uzun süreli maruz kalma sonrası, osteoblast fenotipiyle ilişkili çeşitli genleri up-regüle ederek osteoblast farklılaşmasını ve çoğalmasını kolaylaştırabilir. D vitamini, ayrıca inflamasyon üzerindeki rolüyle kemik metabolizmasını etkileyebilir. Çe-

şitli çalışmalarda D vitamininin, kemik rezorpsiyonuna neden olan kronik inflamasyon durumlarında, antiinflamatuvar rol oynayarak kemik seviyesi üzerine pozitif etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. (Bullón et al., 2014)

Serum 25(OH)D vitamini ve 1,25$(OH)_2$D seviyeleri ile periodontal sağlık arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ve serum 1,25$(OH)_2$D seviyesi, periodontal sağlık durumuyla ilişkili bulunurken, 25(OH)D vitamini seviyesi ilişkili bulunmadı.(Antonoglou et al., 2015) Hiremath ve ark. (Hiremath, Rao, Naik, & Prasad, 2013), farklı dozlarda D vitamininin gingivitis üzerine etkilerini incelendikleri bir çalışmada, gingivitis skorlarının D vitamini desteğinin dozuyla orantılı olarak değiştiği ve D vitamini desteğinden sonra önemli antienflamatuar etkiler gözlendiğini rapor etmişlerdir. Jimenez ve ark.(Jimenez, Giovannucci, Kaye, Joshipura, & Dietrich, 2014), plazma 25(OH)D vitamini seviyesi ile periodontitis ve diş kaybı arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada hastalar 20 sene takip edilmiştir. 25(OH)D vitamini seviyesi ve diş kaybı sıklığı arasında doza bağımlı önemli derecede ters ilişki bildirilmiştir.

Alshouibi ve ark. (Alshouibi, Kaye, Cabral, Leone, & Garcia, 2013), yaşlı erkeklerde periodontal sağlık ve D vitamini alımı arasındaki ilişkiyi inceledi. Günlük D vitamini alımı 400 IU'den az olanlar, 400 IU'e eşit ya da daha fazla fakat 800 IU'den az olanlar ve 800 IU'e eşit ya da daha fazla olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Çalışma sonunda, toplam D vitamini alımı ≥800 IU olanlarda, şiddetli periodontal hastalığa yakalanma olasılığının düşük olduğu rapor edilirken, günlük 400 IU ve altı D vitamini alımı orta şiddetli alveoler kemik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada D vitamini alımının, periodontal hastalığın ilerlemesine karşı koruyucu olabileceği sonucuna varıldı.

Dietrich ve ark. (Dietrich, Nunn, Dawson-Hughes, & Bischoff-Ferrari, 2005) NHANES III kriterleri kullanılarak serum D vitamini seviyesi ve ataçman kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve ters bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre, sigara ve diyabet gibi faktörlerden bağımsız olarak düşük D vitamini seviyesine sahip bireylerde ataçman kaybının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. NHANES III'ün kriterleri kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise, en yüksek 25(OH)D vitamini değerine sahip bireylerde en düşük seviyeye sahip bireylere göre %20 daha az sondalamada kanama tespit edilmiştir D vitamininin antienflamatuar etkilerini kullanarak dişeti inflamasyonu riskini azaltılabileceği öne sürülmüştür.

Boggess ve ark. (Boggess et al., 2011) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yetersiz maternal D vitamininin hamilelik sırasında periodontal hastalık için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Orta-şiddetli periodontal hastalığa sahip hamilelerin periodontal olarak sağlıklı kadınlarla

karşılaştırıldığında, daha düşük 25(OH)D vitamini seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir.

5.1.Periodontal tedavi ve D vitamini

Son dönemde periodontal sağlık, D vitamini ve kalsiyum alımı arasında önemli ilişkiler olduğu gösterilmiştir. (Alshouibi et al., 2013) Kalsiyum ve D vitamininin diyetle takviye edilmesi periodontal sağlığı ve mandibulada kemik mineral yoğunluğunu arttırırken alveolar kemik rezorbsiyonunu engeller.

Garcia ve ark. (Garcia et al., 2011)'nın postmenopozal kadınlar ve 50-80 yaş arası erkeklerden oluşan orta-şiddetli kronik periodontitise sahip bireyler üzerinde yapmış olduğu çalışmada D vitamini takviyesinin periodontal sağlığa etkisi araştırıldı. Periodontal ölçümler başlangıçta, 6 ayda ve 12 ayda yapıldı. Zamanla klinik parametrelerde, her iki grupta da iyileşmeler görüldü. Kalsiyum ve D vitamini desteğini periodontal sağlık üzerine olumlu etkiye sahip olduğu ve yüksek dozlarda D vitamininin periodontal hastalığın şiddetini azaltıcı etkilere sahip olabileceği sonucuna varıldı.

Yapılan bazı çalışmalara göre, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin, periodontal sağlığı iyileştirebileceği, mandibulada kemik mineral yoğunluğunu arttırabileceği ve alveolar kemik kaybını engelleyebileceği öne sürülmüştür. (Miley et al., 2009) Ayrıca kalsiyum ve D vitamini alan hastaların, diğerleriyle karşılaştırıldığında daha iyi periodontal sağlığa (sığ sondalama cep derinliği, düşük gingival indeks değerleri, daha az furkasyon tutulumu, daha az klinik ataçman kaybı ve daha az alveoler kemik kaybı) sahip olduğu bildirilmiştir. (Garcia et al., 2011)

Bashutski ve ark. (Bashutski et al., 2011)'nın yaptığı klinik bir çalışmada şiddetli kronik periodontitise sahip 40 bireye cerrahi işlem uygulanarak bir yıl takip edilmiştir. Bireylere, günlük Ca ve D vitamini desteği ya da plasebo verilmiş. Serum 25(OH)D vitamini değeri başlangıçta, operasyon sonrası 6.hafta ve 6.ayda değerlendirilmiş. Başlangıçta D vitamini yetersiz olan ve plasebo alan hastalarda, D vitamini yeterli olanlara göre, klinik ataçman kaybı ve cep derinliğinde azalma anlamlı derecede daha az bulunmuştur. D vitamini yetersizliğinin periodontal cerrahinin sonuçlarını olumsuz etkilediği rapor edilmiştir. Bunun aksine Perayıl ve ark. (Perayil et al., 2015)'nın, yaptığı kronik periodontitis hastalarının dahil edildiği klinik bir çalışmada bir gruba SRP'ye ek olarak D vitamini ve kalsiyum desteği verilirken diğer gruba sadece SRP uygulanmıştır. Başlangıçta ve 3 ayda periodontal kayıtlar alınmış. İki grupta da periodontal parametrelerde ve kemik yoğunluğunda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

D vitamini ve periodontitis üzerine iyi tasarlanmış, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır; ancak, tasarımları ne yazık ki diyetle alınan D vitamini seviyeleri ve güneş ışığına maruz kalmadaki değişikliklerden kaynaklanan değişken D vitamini seviyeleri nedeniyle karmaşıktır. Güneşli bir iklimde bir haftalık tatil, önceki haftanın D vitamini düzeylerini geçersiz kılabilir ve bu da takviyeyi çok zor hale getirir.

6.E VİTAMİNİ

E vitamini terimi, 4 tokoferol (alfa, beta, gama ve delta) ve 4 tokotrienol (alfa, beta, gama ve delta) olmak üzere doğal olarak oluşan 8 lipid çözünür antioksidan mikro besin grubunu tanımlar. Bununla birlikte, çeşitli E vitamini formları insanlarda birbirine dönüştürülemez ve bu nedenle metabolik olarak aynı şekilde davranmaz. α-tokoferol, doğada en bol bulunan formdur, en yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir ve insanlarda E vitamini eksikliğine bağlı semptomları tersine çevirir. (Brigelius-Flohé & Traber, 1999) Sentetik α-tokoferol formları, güçlendirilmiş gıdalarda ve α-tokoferol esterleri olarak bilinen vitamin takviyelerinde mevcuttur.

E vitamini, eritrositlerin ve bağışıklık hücrelerinin hücre zarlarında bulunan ve protein glikasyonuna karşı çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir role sahip en önemli lipidde çözünür (zincir kırma) antioksidan olarak kabul edilir. (Brigelius-Flohé & Traber, 1999) Siklooksijenaz, lipoksijenaz ve fosfolipaz A2'yi inhibe eder böylece prostaglandin E2, lökotrien B4 ve tromboksan A2 sentezinin azalmasına neden olur; NF-κB ile protein kinaz C aktivitesini ve TNF-α oluşumunu inhibe eder; ve C-reaktif proteinin sentezini azaltır ve bu nedenle antienflamatuar ve antitrombotik etkiye sahiptir. (Brigelius-Flohé & Traber, 1999; Warad et al., 2014)

Peroksil radikalleri ile reaksiyona girdikten sonra oluşan tokoferoksil radikali, C vitamini ve glutatyon gibi antioksidanlar ile tokoferole geri indirgenebilir. Ancak bu "antioksidan ağ", suda çözünmüş antioksidanların varlığına ve hücrelerin metabolik aktivitesine bağlıdır. (Dawson III, Branch-Mays, Gonzalez, & Ebersole, 2014)

E vitamininin başlıca besin kaynakları, sebze yağları, işlenmemiş tahıl taneleri, meyveler, sebzeler, etler ve daha az miktarda kuruyemişlerdir. (EFSA Panel on Dietetic Products & Allergies, 2015) α-tokoferol, insan plazmasında bulunan tek E vitamini türüdür. Bu nedenle, tek başına E vitamini gereksinimlerini tahmin etmek ve günlük E vitamini alımına ilişkin öneriler için kullanılır, çünkü doğal olarak oluşan diğer E vitamini formları insanlarda α-tokoferole dönüştürülmez ve karaciğerdeki alfa-tokoferol transfer proteini tarafından zayıf bir şekilde tanınır. (Krinsky, Beecher, Burk, Chan, Erdman, & Jacob, 2000)

E vitamini ile periodontitis arasındaki ilişki onlarca yıldır incelenmektedir. Slade ve ark. (Slade, Bartuska, Rose, & Cohen, 1976), 12 sağlıklı birey ile karşılaştırıldığında periodontitisli 12 hastada serum E vitamini seviyelerinde önemli bir farklılık bulamamıştır. Papillon-Lefevre sendromlu deneklerde düşük E vitamini ve koenzim Q10 seviyeleri ve anormal derecede yüksek hidroperoksit seviyeleri ile antioksidan kapasitede bozulma bildirmiştir. (Bullón et al., 2014)

Chapple ve ark. (Chapple et al., 2007), 480 katılımcıya dayanan NHANES III verilerini analiz etmişler ve serum E vitamini seviyeleri ile periodontitis arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Kuzey İrlanda'dan 60-70 yaşlarındaki 1258 erkeği kapsayan bir araştırma, α-tokoferol, gama-tokoferol ve periodontal sağlık arasında önemli bir ilişki olmadığını bildirmiştir. (Pfeiffer et al., 2013) Bununla birlikte, 1999'dan 4708 katılımcıyı içeren daha yeni bir kesitsel çalışmada NHANES III verilerine göre serum alfa-tokoferol ile periodontitisin şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (Zong et al., 2015)

Iwasaki ve ark. (Masanori Iwasaki et al., 2013), 75 yaşındaki 264 Niigata vatandaşı üzerinde 2 yıl takipli prospektif toplum temelli bir çalışma yürütmüştür. Önceki aydaki beslenme alışkanlıkları, diyet geçmişi anketi kullanılarak değerlendirilmiş vetüm ağız klinik ataşman seviyesi başlangıçta ve yıllık takip muayenelerinde kaydedilmiştir. Periodontal hastalık ilerlemesi, her diş için bir interproksimal bölgede 2 yıllık çalışma süresi boyunca ≥3 mm'lik ataşman kaybı olarak tanımlandı. Sonuçlar, daha yüksek E vitamini alımının periodontal hastalık ilerlemesiyle ilişkili olan diş kaybı ile ters orantılı olduğunu gösterdi. Ayrıca, yüksek miktarda meyve ve sebze alımı periodontal hastalığa karşı koruyucuydu. 71 yaşındaki 224 Niigata vatandaşı üzerinde yapılan başka bir prospektif araştırma, düşük serum α-tokoferol seviyesinin daha yüksek oranda periodontitis görülmesi ile önemli derecede ilişkili olduğunu ve Japon yaşlılarda periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. (M Iwasaki, Manz, Taylor, Yoshihara, & Miyazaki, 2012)

Panjamurthy ve ark. (Panjamurthy, Manoharan, & Ramachandran, 2005), bir vaka kontrol çalışmasında, periodontitis hastalarının daha yüksek bir oksidatif stres seviyesi sergilediğini göstermişlerdir. 25-35 yaş arasında 25 bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, periodontitisli 25 hastada plazma, eritrosit, eritrosit membranları ve dişeti dokularında enzimatik olmayan antioksidanların önemli ölçüde daha düşük konsantrasyonları gözlenmiştir. E vitamini konsantrasyonu, periodontitis hastalarının plazma ve eritrosit membranlarında kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.

6.1.Periodontal tedavi ve E vitamini

Diyetle daha yüksek α-tokoferol alımı (5.9 mg / gün), SRP sonrasında periodontal iyileşme üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir. Dodington ve ark. (Dodington et al., 2015) tarafından yapılan bir çalışmada, alfa-tokoferol, sigara içmeyenlerde daha fazla cep derinliği azalması ile ilişkilendirilmiştir, ancak sigara içenler için aynı durum geçerli değildir.

Singh ve ark. (Singh, Chander Narula, Kumar Sharma, Tewari, & Kumar Sehgal, 2014), kronik periodontitisli hastalarda sistemik E vitamini desteğinin SRP'ye ek olarak, hastaların periodontal durumu üzerindeki etkisini değerlendirmek için randomize bir klinik çalışma yürütmüştür. 38 hastadan oluşan bu çalışmada hastalar rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta hastalara SRP, ikinci grupta ise 3 ay boyunca günlük 200 mg (300 IU) E vitamini ile SRP uygulandı. 3 aylık takipte periodontal parametrelerdeki iyileşme, E vitamini takviyesi uygulanan grupta, sadece SRP olan gruptan anlamlı derecede daha yüksekti. Yazarlar, E vitamini desteğinin, daha iyi bir iyileşme yanıtıyla ortaya çıkan periodontal inflamasyonun çözünmesinde ek bir rol oynamış olabileceğini öne sürdüler. Cerna ve ark. (Cerna, Fiala, Fingerová, Pohanka, & Szwarcova, 1984), periodontitisli kadın hastalarda 12 haftalık E vitamini takviyesinin bir sonucu olarak periodontal inflamasyonda azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Pek çok E vitamini takviyesi denemesi, başlangıçtaki vitamin seviyeleri veya oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun biyobelirteçleri hakkında veri bulunmaması, suboptimal dozlar veya ilaç uygulama yolları ile açıklanabilecek bir planlama eksikliği olduğunu göstermektedir. (Traber & Stevens, 2011) Vitamin seviyelerinin ölçümü, yaşlılar ve hastanede yatan hastalar gibi daha düşük başlangıç vitamin seviyeleri olan hastalarda önemlidir. Düşük seviyelerde oksidatif stres ve/veya yeterli diyet antioksidan tüketimi olan nispeten sağlıklı katılımcıların dahil edilmesi, takviyelerin olası potansiyel faydasını ortadan kaldırabilir.

7.SONUÇ

Mevcut veriler ışığında hızla gelişen “beslenme genetiği” alanı, spesifik gen polimorfizmlerinin her bireyin belirli bir beslenme müdahalesine biyolojik tepkisini etkilediği gerçeğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, spesifik beslenme tedavilerinden fayda görebilecek risk altındaki grupları belirlemek için genetik testlerin gerekli olacağı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde vitaminlerin periodontal doku yıkımının engellenmesinde ve homeostazisin sürdürülmesinde önemli rol oynadıkları görülmektedir. Sonuç olarak, mevcut veriler, mikro besinlerin

periodontal hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli olduğunu, ancak mekanizmaları, risk gruplarını ve potansiyel müdahale stratejilerini tanımlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

Abou Sulaiman, A. E., & Shehadeh, R. M. (2010). Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of periodontology, 81*(11), 1547-1554.

Additives, J. F. W. E. C. o. F., Meeting, J. F. W. E. C. o. F. A., & Organization, W. H. (2002). *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Fifty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Vol. 57): World Health Organization.

Alroy, I., Towers, T. L., & Freedman, L. P. (1995). Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Molecular and cellular biology, 15*(10), 5789-5799.

Alshouibi, E., Kaye, E., Cabral, H., Leone, C., & Garcia, R. (2013). Vitamin D and periodontal health in older men. *Journal of Dental Research, 92*(8), 689-693.

Amaliya, A., Laine, M. L., Delanghe, J. R., Loos, B. G., Van Wijk, A. J., & Van der Velden, U. (2015). Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions. *Journal of clinical periodontology, 42*(4), 325-332.

Amarasena, N., Ogawa, H., Yoshihara, A., Hanada, N., & Miyazaki, H. (2005). Serum vitamin C–periodontal relationship in community-dwelling elderly Japanese. *Journal of clinical periodontology, 32*(1), 93-97.

Ambati, M., Rani, K. R., Reddy, P. V., Suryaprasanna, J., Dasari, R., & Gireddy, H. (2017). Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *Journal of natural science, biology, and medicine, 8*(1), 99.

Antonoglou, G., Knuuttila, M., Niemelä, O., Raunio, T., Karttunen, R., Vainio, O., . . . Tervonen, T. (2015). Low serum level of 1, 25 (OH) 2D is associated with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research, 50*(2), 274-280.

Aziz, A. S., Kalekar, M. G., Suryakar, A. N., Benjamin, T., Prakashan, M. J., Ahmed, B. M. N., & Sayyad, M. (2013). Assessment of some biochemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry, 28*(4), 374-380.

Bashutski, J., Eber, R., Kinney, J., Benavides, E., Maitra, S., Braun, T., . . . McCauley, L. (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *Journal of Dental Research, 90*(8), 1007-1012.

Beneš, L., Ďuračková, Z., & Ferenčik, M. (1999). Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life sciences, 65*(18-19), 1865-1874.

Bhaskaram, P. (2002). Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutrition reviews, 60*(suppl_5), S40-S45.

Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition, 84*(1), 18-28.

Boggess, K. A., Espinola, J. A., Moss, K., Beck, J., Offenbacher, S., & Camargo Jr, C. A. (2011). Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *Journal of periodontology, 82*(2), 195-200.

Bowie, A. G., & O'Neill, L. A. (2000). Vitamin C inhibits NF-κB activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *The Journal of Immunology, 165*(12), 7180-7188.

Boxer, L. A., Vanderbilt, B., Bonsib, S., Jersild, R., Yang, H. H., & Baehner, R. L. (1979). Enhancement of chemotactic response and microtubule assembly in human leukocytes by ascorbic acid. *Journal of Cellular Physiology, 100*(1), 119-126.

Brigelius-Flohé, R., & Traber, M. G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB Journal, 13*(10), 1145-1155.

Bullón, P., Morillo, J., Thakker, N., Veeramachaneni, R., Quiles, J., Ramírez-Tortosa, M., . . . Battino, M. (2014). Confirmation of oxidative stress and fatty acid disturbances in two further P apillon–L efèvre syndrome families with identification of a new mutation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 28*(8), 1049-1056.

Cárcamo, J. M., Bórquez-Ojeda, O., & Golde, D. W. (2002). Vitamin C inhibits granulocyte macrophage–colony-stimulating factor–induced signaling pathways. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 99*(9), 3205-3212.

Cerna, H., Fiala, B., Fingerová, H., Pohanka, J., & Szwarcova, E. (1984). Contribution to indication of total therapy with vitamin E in chronic periodontal disease (pilot study). *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae, 107*, 167.

Chandra, R. V., Srinivas, G., Reddy, A. A., Reddy, B. H., Reddy, C., Nagarajan, S., & Naveen, A. (2013). Locally delivered antioxidant gel as an adjunct to nonsurgical therapy improves measures of oxidative stress and periodontal disease. *Journal of periodontal & implant science, 43*(3), 121-129.

Chapple, I. L. (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology, 49*(5), M247.

Chapple, I. L., Bouchard, P., Cagetti, M. G., Campus, G., Carra, M. C., Cocco, F., . . . Lingström, P. (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology, 44*, S39-S51.

Chapple, I. L., Milward, M. R., & Dietrich, T. (2007). The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *The Journal of nutrition, 137*(3), 657-664.

Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology, 179*(3), 1634-1647.

Chitsazi, M., Faramarzie, M., Sadighi, M., Shirmohammadi, A., & Hashemzadeh, A. (2017). Effects of adjective use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 11*(4), 236.

Colin, E., Asmawidjaja, P., van Hamburg, J. P., Mus, A., van Driel, M., Hazes, J., . . . Lubberts, E. (2010). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 62*(1), 132-142.

Dawson III, D. R., Branch-Mays, G., Gonzalez, O. A., & Ebersole, J. L. (2014). Dietary modulation of the inflammatory cascade. *Periodontology 2000, 64*(1), 161-197.

de Jong, T. M., Jochens, A., Jockel-Schneider, Y., Harks, I., Dommisch, H., Graetz, C., . . . Folwaczny, M. (2014). SLC 23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT 1 is associated with aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology, 41*(6), 531-540.

DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition, 80*(6), 1689S-1696S.

Dietrich, T., Nunn, M., Dawson-Hughes, B., & Bischoff-Ferrari, H. A. (2005). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation–. *The American journal of clinical nutrition, 82*(3), 575-580.

Dodington, D. W., Fritz, P. C., Sullivan, P. J., & Ward, W. E. (2015). Higher intakes of fruits and vegetables, β-carotene, vitamin C, α-tocopherol, EPA, and DHA are positively associated with periodontal healing after nonsurgical periodontal therapy in nonsmokers but not in smokers. *The Journal of nutrition, 145*(11), 2512-2519.

Dommisch, H., Kuzmanova, D., Jönsson, D., Grant, M., & Chapple, I. (2018). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontology 2000, 78*(1), 129-153.

EFSA Panel on Dietetic Products, N., & Allergies. (2015). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. *EFSA Journal, 13*(3), 4028.

Erdemir, E. O., & Bergstrom, J. (2006). Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *Journal of clinical periodontology, 33*(12), 878-884.

Estévez-Santiago, R., Olmedilla-Alonso, B., Beltrán-de-Miguel, B., & Cuadrado-Vives, C. (2016). Lutein and zeaxanthin supplied by red/orange foods and fruits are more closely associated with macular pigment optical density than those from green vegetables in Spanish subjects. *Nutrition Research, 36*(11), 1210-1221.

Evans, R. M., Currie, L., & Campbell, A. (1982). The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *British Journal of Nutrition, 47*(3), 473-482.

Fritsche, J., Mondal, K., Ehrnsperger, A., Andreesen, R., & Kreutz, M. (2003). Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase and production of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood, 102*(9), 3314-3316.

Fund, W. C. R., & Research, A. I. f. C. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective* (Vol. 1): Amer Inst for Cancer Research.

Garcia, M. N., Hildebolt, C. F., Miley, D. D., Dixon, D. A., Couture, R. A., Anderson Spearie, C. L., . . . Mueller, C. (2011). One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *Journal of periodontology, 82*(1), 25-32.

Glickman, I. (1948). Acute vitamin C deficiency and periodontal disease: i. the periodontal tissues of the guinea pig in acute vitamin C deficiency. *Journal of Dental Research, 27*(1), 9-23.

Gniadecki, R., Gajkowska, B., & Hansen, M. (1997). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the assembly of adherens junctions in keratinocytes: involvement of protein kinase C. *Endocrinology, 138*(6), 2241-2248.

Gokhale, N. H., Acharya, A. B., Patil, V. S., Trivedi, D. J., & Thakur, S. L. (2013). A short-term evaluation of the relationship between plasma ascorbic acid levels and periodontal disease in systemically healthy and type 2 diabetes mellitus subjects. *Journal of dietary supplements, 10*(2), 93-104.

Gröber, U. (2009). Micronutrients: Metabolic tuning-prevention-therapy. *Drug Metabolism and Drug Interactions, 24*(2-4), 331-331.

Gupta, S., Jawanda, M. K., Arora, V., Mehta, N., & Yadav, V. (2015). Role of lycopene in preventing oral diseases as a nonsurgical aid of treatment. *International journal of preventive medicine, 6*.

Herbert, V. (1994). The antioxidant supplement myth. *The American journal of clinical nutrition, 60*(2), 157-158.

Hiremath, V. P., Rao, C. B., Naik, V., & Prasad, K. V. (2013). Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health Prev Dent, 11*(1), 61-69.

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med, 357*(3), 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553

Hujoel, P. P., & Lingström, P. (2017). Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *Journal of clinical periodontology, 44*, S79-S84.

Ishikawa, S., Iwasaki, K., Komaki, M., & Ishikawa, I. (2004). Role of ascorbic acid in periodontal ligament cell differentiation. *Journal of periodontology, 75*(5), 709-716.

Ismail, A. I., Burt, B. A., & Eklund, S. A. (1983). Relation between ascorbic acid intake and periodontal disease in the United States. *Journal of the American Dental Association (1939), 107*(6), 927.

Iwasaki, M., Manz, M., Taylor, G., Yoshihara, A., & Miyazaki, H. (2012). Relations of serum ascorbic acid and α-tocopherol to periodontal disease. *Journal of Dental Research, 91*(2), 167-172.

Iwasaki, M., Moynihan, P., Manz, M. C., Taylor, G. W., Yoshihara, A., Muramatsu, K., . . . Miyazaki, H. (2013). Dietary antioxidants and periodontal disease in community-based older Japanese: a 2-year follow-up study. *Public health nutrition, 16*(2), 330-338.

Jimenez, M., Giovannucci, E., Kaye, E. K., Joshipura, K. J., & Dietrich, T. (2014). Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public health nutrition, 17*(4), 844-852.

Kitazawa, S., Kajimoto, K., Kondo, T., & Kitazawa, R. (2003). Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *Journal of cellular biochemistry, 89*(4), 771-777.

Kondo, T., Kitazawa, R., Maeda, S., & Kitazawa, S. (2004). 1α, 25 dihydroxyvitamin D3 rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *Journal of Bone and Mineral Research, 19*(9), 1411-1419.

Krinsky, N. I., Beecher, G., Burk, R., Chan, A., Erdman, j. J., Jacob, R., . . . Taylor Mayne, P. R. (2000). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Institute of Medicine*.

Krinsky, N. I., Beecher, G. R., Burk, R. F., Chan, A. C., Erdman, J., & Jacob, R. A. (2000). Panel on dietary antioxidants and related compounds. *Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, National Academy Press*.

Lindblad, M., Tveden-Nyborg, P., & Lykkesfeldt, J. (2013). Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients, 5*(8), 2860-2879.

Linden, G. J., McClean, K. M., Woodside, J. V., Patterson, C. C., Evans, A., Young, I. S., & Kee, F. (2009). Antioxidants and periodontitis in 60–70-year-old men. *Journal of clinical periodontology, 36*(10), 843-849.

Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., . . . Meinken, C. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science, 311*(5768), 1770-1773.

Lykkesfeldt, J., & Poulsen, H. E. (2010). Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition, 103*(9), 1251-1259.

Miley, D. D., Garcia, M. N., Hildebolt, C. F., Shannon, W. D., Couture, R. A., Anderson Spearie, C. L., . . . Civitelli, R. (2009). Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *Journal of periodontology, 80*(9), 1433-1439.

Moser, U. (1987). Uptake of ascorbic acid by leukocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences, 498*(1), 200-215.

Nakamoto, T., McCroskey, M., & Mallek, H. M. (1984). The role of ascorbic acid deficiency in human gingivitis—a new hypothesis. *Journal of theoretical biology, 108*(2), 163-171.

Nazzaro, V., Blanchet-Bardon, C., & Mimoz, C. (1988). Ultrastructural study and successful treatment with acitretin. *Arch Dermatol, 124*, 533-539.

Neiva, R. F., Al-Shammari, K., Nociti Jr, F. H., Soehren, S., & Wang, H. L. (2005). Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *Journal of periodontology, 76*(7), 1084-1091.

O'Leary, F., & Samman, S. (2010). Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients, 2*(3), 299-316.

Oberritter, H., Glatthaar, B., Moser, U., & Schmidt, K. (1986). Effect of functional stimulation on ascorbate content in phagocytes under physiological and pathological conditions. *International Archives of Allergy and Immunology, 81*(1), 46-50.

Organization, W. H. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*: World Health Organization.

Organization, W. H. (2009). Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency.

Pack, A. R. (1984). Folate mouthwash: effects on established gingivitis in periodontal patients. *Journal of clinical periodontology, 11*(9), 619-628.

Pack, A. R., & Thomson, M. E. (1980). Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *Journal of clinical periodontology, 7*(5), 402-414.

Panjamurthy, K., Manoharan, S., & Ramachandran, C. R. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett, 10*(2), 255-264.

Park, J.-A., Lee, J.-H., Lee, H.-J., Jin, B.-H., & Bae, K.-H. (2017). Association of some vitamins and minerals with periodontitis in a nationally representative sample of Korean young adults. *Biological Trace Element Research, 178*(2), 171-179.

Perayil, J., Menon, K. S., Kurup, S., Thomas, A. E., Fenol, A., Vyloppillil, R., . . . Megha, S. (2015). Influence of Vitamin D & Calcium Supplementati-

on in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res, 9*(6), Zc35-38. doi:10.7860/jcdr/2015/12292.6091

Pfeiffer, C. M., Sternberg, M. R., Schleicher, R. L., & Rybak, M. E. (2013). Dietary supplement use and smoking are important correlates of biomarkers of water-soluble vitamin status after adjusting for sociodemographic and lifestyle variables in a representative sample of US adults. *The Journal of nutrition, 143*(6), 957S-965S.

Pussinen, P. J., Laatikainen, T., Alfthan, G., Asikainen, S., & Jousilahti, P. (2003). Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma. *Clinical and diagnostic laboratory immunology, 10*(5), 897-902.

Raverdeau, M., & Mills, K. H. (2014). Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic Acid. *J Immunol, 192*(7), 2953-2958. doi:10.4049/jimmunol.1303245

Reddy, P. V. N., Ambati, M., & Koduganti, R. (2015). Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry, 5*(Suppl 1), S25.

Russell, A. (1963). International nutrition surveys: a summary of preliminary dental findings. *Journal of Dental Research, 42*(1), 233-244.

Sahni, S., Hannan, M. T., Gagnon, D., Blumberg, J., Cupples, L. A., Kiel, D. P., & Tucker, K. L. (2008). High vitamin C intake is associated with lower 4-year bone loss in elderly men. *The Journal of nutrition, 138*(10), 1931-1938.

Sanbe, T., Tomofuji, T., Ekuni, D., Azuma, T., Irie, K., Tamaki, N., . . . Morita, M. (2009). Vitamin C intake inhibits serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone in rats fed on a high-cholesterol diet. *Archives of Oral Biology, 54*(3), 235-240.

Sarma, N., Ghosh, C., Kar, S., & Bazmi, B. A. (2015). Low-dose acitretin in P apillon–L efèvre syndrome: treatment and 1-year follow-up. *Dermatologic therapy, 28*(1), 28-31.

Singh, N., Chander Narula, S., Kumar Sharma, R., Tewari, S., & Kumar Sehgal, P. (2014). Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology, 85*(2), 242-249.

Slade, J. E., Bartuska, D., Rose, L. F., & Cohen, D. W. (1976). Vitamin E and periodontal disease. *Journal of periodontology, 47*(6), 352-354.

Stahl, W., Junghans, A., de Boer, B., Driomina, E. S., Briviba, K., & Sies, H. (1998). Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS letters, 427*(2), 305-308.

Staudte, H., Sigusch, B., & Glockmann, E. (2005). Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *British dental journal, 199*(4), 213-217.

Sutton, G. (2003). Putrid gums and 'dead men's cloaths': James Lind aboard the Salisbury. *Journal of the Royal Society of Medicine, 96*(12), 605-608.

Tomofuji, T., Ekuni, D., Sanbe, T., Irie, K., Azuma, T., Maruyama, T., . . . Yamamoto, T. (2009). Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine, 46*(2), 163-168.

Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radical Biology and Medicine, 51*(5), 1000-1013.

Van der Velden, U., Kuzmanova, D., & Chapple, I. (2011). Micronutritional approaches to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology, 38*, 142-158.

Viswa Chandra, R., Sandhya, Y. P., Nagarajan, S., Harish Reddy, B., Naveen, A., & Murthy, K. R. V. (2012). Efficacy of lycopene as a locally delivered gel in the treatment of chronic periodontitis: Smokers vs nonsmokers. *Quintessence International, 43*(5).

Vogel, R. I., Fink, R. A., Schneider, L. C., Frank, O., & Baker, H. (1976). The effect of folic acid on gingival health. *Journal of periodontology, 47*(11), 667-668.

Waerhaug, J. (1967). Prevalence of Periodontal Disease IR Ceylon: Association with Age, Sex, Oral Hygiene, Socio-Economic Factors, Vitamin Deficiencies, Malnutrition, Betel and Tobacco Consumption and Ethnic Group Final Report. *Acta Odontologica Scandinavica, 25*(2), 205-230.

Wang, T.-T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., . . . Mader, S. (2004). Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology, 173*(5), 2909-2912.

Warad, S., Kalburgi, N. B., Manak, M., Kalburgi, V. C., Koregol, A. C., Patanashetti, J., . . . Kokatnur, M. V. (2014). Determining the effect of gutkha on serum levels of vitamin B12 and folic acid as compared to smoking among chronic periodontitis subjects: a cross-sectional study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 8*(12), ZC85.

Weber, G. (2005). Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *Journal of Investigative Dermatology, 124*, 1080-1082.

Wood, N., & Johnson, R. B. (2004). The relationship between tomato intake and congestive heart failure risk in periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology, 31*(7), 574-580.

Xu, H., Soruri, A., Gieseler, R., & Peters, J. (1993). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, acces-

sory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scandinavian journal of immunology, 38*(6), 535-540.

Yim, S., Dhawan, P., Ragunath, C., Christakos, S., & Diamond, G. (2007). Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Cystic Fibrosis, 6*(6), 403-410.

Yussif, N. M., Abdul Aziz, M. A., & Abdel Rahman, A. R. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory effect of locally delivered vitamin C in the treatment of persistent gingival inflammation: clinical and histopathological study. *Journal of Nutrition and Metabolism, 2016*.

Zhang, X., Zhou, M., Guo, Y., Song, Z., & Liu, B. (2015). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPAR Signaling Pathway. *BioMed research international, 2015*.

Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition, 89*(5), 552-572.

Zong, G., Holtfreter, B., Scott, A. E., Völzke, H., Petersmann, A., Dietrich, T., . . . Kocher, T. (2016). Serum vitamin B12 is inversely associated with periodontal progression and risk of tooth loss: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology, 43*(1), 2-9.

Zong, G., Scott, A. E., Griffiths, H. R., Zock, P. L., Dietrich, T., & Newson, R. S. (2015). Serum α-tocopherol has a nonlinear inverse association with periodontitis among US adults. *The Journal of nutrition, 145*(5), 893-899.

Bölüm 27

EBEVEYNLİK, ANNELİK VE BABALIK ROLÜNE UYUMU KOLAYLAŞTIRMADA EBELİK YAKLAŞIMI

Feride ÇEVİK[1]
Ebru ERTAŞ[2]

1 Feride ÇEVİK, Araştırma Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
2 Ebru ERTAŞ, Araştırma Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

GİRİŞ

Ebeveynlik serüveni, aile olmanın da ötesinde aileye yeni katılmış bir üyenin, tüm bakım ve sorumluluklarını üstlenmektir. Bu dönemde aile oldukça olumlu, haz veren, aile bağlarının sağlamlaştığı bir süreç yaşayabileceği gibi; çıkmazların, baş edememenin yaşandığı bir kriz dönemi olarak da yaşayabilmektedir (Beydağ, 2007). Sürecin algılanma durumu kişiden kişiye ve duruma göre değişiklik göstermektedir. Postpartum dönemde anne ve bebeğin bakımından sorumlu ebelerin, anne- baba-bebek arasında mutluluk ve haz verici bir etkileşimin gelişmesi, sevgi ve bağlanmanın güçlenmesi için ebeveynlik davranışlarının dikkatle izlemesi ve değerlendirmesi oldukça önemlidir (Koç ve ark., 2016). Ebeveynlik rolü sağlıklı gelişim gösteren çocuklar yetiştirmede anahtar bir belirleyicidir. Çocuğun fiziksel, psikolojik, sosyal, dil ve cinsel yönden sağlıklı gelişmesi için ebevenylerin önemli rolleri vardır (Güleşen ve ark., 2013; Gül, 2019). Bu nedenle; toplumun temel birimi olan ailenin sağlığı ve genelde toplum sağlığı için, ebeveynlik rolünü benimsenmesinde ve uygulanmasında, uygulanırken anne ve babanın karşılaşabileceği gitmezliklere destek verilmesinde, gerekli eğitim ve danışmanlığın verilmesinde aynı zamanda sonuçlarının da kontrol edilmesinde kilit rol ebelerdedir.

EBEVEYNLİK

İnsan yaşamında ki en önemli dönüm noktası olan ebeveynlik; çiftlerin çocuk sahibi olmaya karar vermeleri ile başlayıp, gebeliğin oluşmasından sonra ömür boyu süregelen yaşam deneyimidir. Ebeveynlik ‘gelişmeye ve hayatta kalmaya ihtiyacı olan bir çocuğun bakımını, ihtiyaçlarını sürekli olarak sağlamak’ veya ‘çocuğun yetiştirilmesini desteklemek için üstlenilen rol ve sorumluluk’ şeklinde tanımlanmaktadır (Aksoy, 2005; Özkan ve ark., 2013).

Ebeveynlerin asıl sorumluluğu; sadece çocukların hayatını devam ettirmesine destek olmak ya da bazı disiplin yöntem ve kurallarını kullanmak değil, aynı zamanda gerek aile içi gerekse aile dışında çocukların tüm yönleriyle tam kapasite gelişmelerine imkan sağlayan koşulları ortaya çıkarmaktır. Bu görüş sayesinde ebeveynliğe farklı ve geniş bir pencereden bakma imkanı doğmuştur (Aksoy, 2005). Ebeveynlik rolü sağlıklı gelişim gösteren çocuklar yetiştirmede anahtar bir belirleyicidir. Çocuğun fiziksel, psikolojik, sosyal, dil ve cinsel yönden sağlıklı gelişmesi için ebevenylerin önemli rolleri vardır (Güleşen ve ark., 2013; Gül, 2019). Etkili ebeveynlik, annelik ve babalık rolünü benimsemek ve yerine getirebilmek olduğu kadar, çocuğun içinde yaşamını sürdürdüğü alanları ve şartları da ayarlayabilmektir. Çocukların tüm gelişim alanlarında ihtiyaçlarını karşılayabilmek, çocukların fiziksel ve zihinsel gelişimini olumlu yönde etkilemektedir. Tam tersi olarak ebeveynin çocukların gelişim ve

ihtiyaçlarına duyarsız olmaları da fiziksel ve zihinsel gelişim açısından risk faktörü oluşturmaktadır (Tezel Şahin ve Özbey, 2007).

Gebelik kararı vermiş çiftler ebeveynlik rolünü üstlenmiş bulunmaktadır. Ancak her zaman gebelik veya ebeveyn olma kararı bilinçli ve planlı olarak oluşmayabilmektedir. Çoğu zaman kişiler, gebeliğe karar verirken kendilerini motive eden faktörlerin farkında değildirler. Çiftler, bulundukları toplumda belirli bir statüye sahip olmak, eğer bir kayıp varsa bunun yerini doldurmak, cinsel yönden aktif olduğunu ispat etmek için veya kültürel baskılardan ötürü gebelik isteyebilirler. Bu gibi durumlarda ebeveynlik rolünü benimsemek daha zor olmaktadır (Beydağ, 2007).

Ebeveynlik rolüne karar verme ve bu rolü benimsemekte etkili olan bir çok faktör vardır. Çalışma durumu, eğitim düzeyi ve gelir düzeyine göre tanımlanan sosyo-ekonomik durum ebeveyn olma kararı ve bunu benimseme üzerinde etkili olmaktadır (Türkçüer, 2020). Bazen kişiler ekonomik durumlarının iyileşmesini bekleyerek evlenme yaşını ve ilk doğumlarını öteleyebilmektedirler (Beydağ, 2007). Ebeveynliğe geçiş dönemi kadın ve erkeklerde farklı algılanmakta, erkeklerin bu duruma daha zor geçiş yaptıkları ortaya konulmaktadır (Beydağ, 2007). Bu durumda elbette hormonlarda etkili olmaktadır. Kadının gebeliğinin başladığı andan itibaren östrojen ve progesteron hormonu yükselmeye başlar. Gebeliğin ilerlemesiyle hormonlardaki bu artış hızla devam eder. Doğumun başlamasıyla oksitosin hormonu devreye girer ve doğumun gerçekleşmesinin ardından süt salgısını uyaran prolaktin hormonu salgılanır. Bu hormonlar sayesinde anne bebeğine hali hazırda bağlanmışlık hisseder ve kendisini bebeğine adar. Erkeklerde böyle bir hormonal bağlanma durumu söz konusu değildir. Erkekler ebeveynlik rolünü, bebekle birlikte vakit geçirip onun bakımını üstlendikçe benimsemektedir.

Doğum sonrası bebeğin anne ve babasıyla ilk buluşmasında, annenin ya da babanın bebeğe verdiği ilk tepkiler '*ilk ebeveynlik davranışı'* olarak tanımlanmaktadır. Bebeği inceleme, el ve ayaklarına dokunma, öpme, saçlarını okşama, bebekle konuşup göz temasında bulunma, gibi tepkiler ilk ebeveynlik davranışına örnektir (Özkan ve ark., 2013). Doğum sonrası altın saatler olarak tanımlanan ilk saatler ve günler anne-bebek bağlanması açısından çok önemlidir. Normal şartlarda anne ve bebeğin birkaç günde birbirleriyle uyum içinde ve birlikteliklerinden haz duymaları beklenmektedir. Postpartum dönemde anne ve bebeğin bakımından sorumlu ebelerin, anne ile bebek arasında mutluluk ve haz verici bir etkileşimin gelişmesi, sevgi ve bağlanmanın güçlenmesi için ebeveynlik davranışlarının dikkatle izlemesi ve değerlendirmesi oldukça önemlidir (Koç ve ark., 2016). Bağlanmanın gerçekleşmesiyle, annelerde emzirme davranışının artış gösterdiği bilinmektedir. Hem emzirmeye erken dönemde başlamak hem de daha uzun süre emzirmeyi devam ettirmek için bağlanmanın des-

teklenmesi gerekmektedir. Bu durumda annenin en büyük destekçisi baba olacağı için babanın da duruma dahil edilmesi şarttır.

Doğum sonu dönem, ebeveynlerin;

- yeni rol geçişine alışması,
- bebekle etkileşim kurması,
- bebeğe gerekli ve yeterli bakımı zamanında vermesi,
- aynı zamanda kişisel zaman ayırarak kendi ihtiyaçlarını gidermesi,
- aile kavramını oturtması,
- bebekle ilgili herhangi bir problemle baş etmesini gerektiren, sıradanmış gibi görünse de oldukça karmaşık bir dönemdir.

Bu dönemde aile oldukça olumlu, haz veren, aile bağlarının sağlamlaştığı bir süreç yaşayabileceği gibi; çıkmazların, baş edememenin yaşandığı bir kriz dönemi olarak da yaşayabilmektedir (Beydağ, 2007). Ebeveynler doğum sonrası ilk dönemde yeni sorumluluklarının üstlenilmiş olmasıyla kendilerini bunalmış hissedebilir, yetersizlik duygusu ve öz güven eksikliği hissedebilir, ebeveynlik davranışları hakkındaki yorum ve eleştirilere karşı aşırı duyarlılık gösterebilirler. Bu nedenlerden dolayı ebeveynlere, doğum sonrası bebekleriyle bağlanma sürecinde hem olumlu hem de olumsuz duygular yaşayabileceklerini, ebeveyn-bebek bağlanmasının zamanla gerçekleştiğini açıklamak gerekir (Yıldız ve Akbayrak, 2014). Ebeveynler, kendileri için yeni olan bu yaşam deneyiminde bilgilenme ihtiyacı duymakta ve özellikle çok fazla gelişimsel değişikliklerin görüldüğü yenidoğan döneminde ve 1-3 yaş aralığında, normal büyüme ve gelişme hakkında eğitim ve danışmanlık alabilecekleri yerlere çok sık başvurmaktadırlar. Bu eğitim ve danışmanlık ihtiyacını karşılayacak olan ebelerle, bilgi ihtiyacı olan ebeveynler arasında bebek bakımı ile ilgili bilgi paylaşımı, ebeveynlerin ileriki zamanlarda karşılaşacağı problemleri çözme ve doğru tercih yapmalarına yardımcı olmakta, çoğu konuda temel bilişsel yapıların gelişmesine yardımcı olmaktadır (Yıldız, 2008). İlk kez doğum yapan annelerin, postpartum dönemde annelik rolüne uyum veya bebek bakımı ile ilgili, verilen eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin sonucunda, annelerin aldıkları bilgiden çok memnun kaldıkları ve kaygı düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (Mercan ve Tezel Şahin, 2017; Yıldız, 2008; Türkçüer, 2020).

Ebeveyn olmaya ve bir bebeğe sahip olma kararı ile gebeliğin planlanması, kadın ve erkek için mutluluk verici bir durumdur. Aynı zamanda yeni rol ve sorumlulukları da beraberinde getirmesi süreci karmaşık bir hale getirebilmektedir (Çelebioğlu, 2004; Koç ve ark., 2016). Ebeveynlik rollerinin öğrenilmesi ebeveyn olmanın karışık sürecine yardım edeceği

için ebeler bu konuda ebevenylere gerekli eğitim ve desteği sağlamalıdır (Aksoy, 2005).

ANNELİK ROLÜ

Annelik rolünün kazanım süreci, kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte 1-10 ay arası oluşurken, ortalama 4 ay sürmektedir . Annelik rolüne uyum süreci kazanımı, her yeni doğmuş bebekle beraber ortaya çıkar ve 4 evrede gerçekleşir (Beydağ, 2007; Mercer, 2004; Özkan ve Polat, 2011).

Annelik Rol Kazanım Evreleri

1) Beklentiler Evresi: Gebelik döneminde başlar. Annelik rolüne uyum sürecinin ilk evresi gebeliğin planlanması ve ya gebelik düşüncesinin kabullenilmesi, rutin yaşam döngüsüne gebeliğin yerleştirilmesidir. Kadın, bu evrede; gebeliği ya da doğacak bebeği hakkında hayal kurarak ve kendi rolü ile ilgili fikirler üreterek rolünü oynamaya başlayabilir. Bebeğin boyunu kilosunu, karnında nasıl durduğunu, sesini duyup duymadığını, doğunca nasıl görüneceğini, fiziksel özelliklerini merak edebilir. Bebeğinin odasını ve kıyafetlerini hazırlamaya başlar. Doğum yaklaştıkça bebeğini kucağına alıp sarılma hayali ile daha da bağlanır, bebeğini emzirdiğinin onun banyosunu yaptırdığının hayali kurar (Özkan ve Polat, 2011).

2)Formal (resmi) Evre: Bebeğin doğumasıyla başlayan formal evrede; anne, çevresinde gördüğü anneleri rol model alarak, etrafın kendisinden beklediği gibi davranışlar ortaya koyar ve rolünü gerçekleştirmeye çalışır. Postpartum dönemde annenin iyileşme sürecinin hızlı ve sağlıklı olarak ilerlemesi, rol kazanım sürecini kolaylaştırır (Özkan ve Polat, 2011).

Postpartum dönemde ki anne, fizyolojik ve anatomik değişiklikler ve iyileşme süreciyle baş etmeye çalışırken aynı zamanda yeni rol ve sorumlulukları üstlenmek durumunda olduğu için desteklenmesi gereken bir süreç yaşar (Türkçüer, 2020; Özkan ve Polat, 2011). Anneler, deneyimledikleri bu hayat değişikliği sırasında yeni rollerini benimsemek, bebekle etkileşim kurmak, bebeğin bakımını vermek, bebekle ilgili problemlerle baş etmek zorundadır (Beydağ, 2007). Hali hazırda kendiside iyileşme sürecinde olan anne için, yenidoğan bebeğin bakımını sağlamak tüm işleri ile ilgilenmek ilk günler için yorucu olabileceğinden eş, arkadaş ve ya aile üyelerinden yardım isteyebilir. Bu aşamada sosyal destek anne-bebek uyumu için çok önemlidir (Razurel et al., 2009).

Özellikle ilk kez anne olacak kadınlara, yenidoğanın özellikleri ve bakımı hakkında bilgi verilmesi, annenin rolünü kazanmasına yardım etmesi bakımından önemlidir (Beydağ, 2007; Türkçüer, 2020). Aynı zaman-

da annenin postpartum dönemde bakımını veren ebelerin iyileşme sürecini desteklemeleri anneliğe uyum sürecini olumlu etkilemektedir.

3)İnformal (resmi olmayan) Evre: Yeni rolünü uygulamaya başlayan anne artık kendi fikirlerini geliştirir. Nasıl bir annelik rolüne bürüneceğini gözden geçirir. Sosyal yaşamında ki ve çekirdek ailesindeki diğer rol ve sorumluluklarını da yerine getirir (Özkan ve Polat, 2011). Annenin kafasında annelik rolü tam olarak oturmuştur.

4)Kişisel Evre: Kişisel evreye kadar ulaşmış olan kadın, annelik rolünün rahatlığını yaşar ve kendi fikirlerini ve davranışlarını ortaya koyar. Anne-bebek bağlanması gerçekleşmiş ve iletişimden haz almayı öğrenmiştir. Annelik rolünü nasıl gerçekleştirmesi gerektiği konusunda ustalık kazanmıştır. Kendine olan güvenin artmasıyla kişisel durum aşamasına gelir ve böylece son noktaya ulaşmış. Kazandığı annelik rolünü, hayatının sonuna kadar devam ettirir (Özkan ve Polat, 2011).

Annelik Rolüne Geçişi Etkileyen Faktörler

Annenin rolüne uyum sağlamasını etkileyen faktörler şunlardır;

- erken ve ya ileri yaş anneliği
- toplam gebelik sayısı
- eğitim durumu
- sosyo-ekonomik durum
- gebeliğin planlı/plansız olması
- içinde bulunulan ailenin özellikleri
- doğum öncesi bakım alma durumu
- eşin desteği
- sağlık profesyonellerinin desteği
- stres ve anksiyete faktörlerinin varlığı.

Gebeliğinde ve doğum sonu dönemde karşılaştığı problemler/hastalıklar, yaşadığı beden imgesi değişimi, ailedeki yeni düzene uyum sağlamak, aynı zamanda bakıma muhtaç olan bir bebeğin bakımının sorumlusu olmak kadın için oldukça zor bir dönemdir. Bu dönemdeki psikolojik problemler; anneliğe hazır bulunmama, aile içi görev ve sorumlulukların yeterince paylaşılamayıp yükün daha çok annede olması, annenin fiziksel yorgunluğu ve yeterince dinlenememe, uyku düzeninin bozulması gibi nedenlerle ortaya çıkabilir (Mercer, 2004). Normalde rahatça baş edebileceği durumlara karşı anne, değişen hormonal denge nedeniyle oldukça duyarlı hale gelir.

Hormonal değişikliklerin yanı sıra gebelik ve doğum, uyku düzeninin değişmesi, alışılmamış durumlar, bebeği, eşi ya da diğer çocuklarına karşı olan sorulukları ve kaygı nedeni ile kadının fiziksel gücü azalır (Çelebioğlu, 2004).

Annelik rolüne geçişi etkileyen faktörler ile ilgili yapılan bazı araştırmaların sonuçlarına göre;

• Gebeliğin planlı ve isteniyor olması, algılanan sosyal destek düzeyi annelik rolüne uyum sürecini etkilemektedir (Havutçu, 2019). Gebelik oluşmadan önce planlanması dahi ebeveynliğe hazır bulunuşluğun göstergesidir. Planlı olmayan gebeliğe karşı verilen tepki de aynı şekilde hazır bulunuşlukla ilgilidir. Bazısı gebeliği normal karşılayıp kabullenmişken bazısı hiç kabullenemeyecektir. Kişiden kişiye değişiklik gösteren bu durumun değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kadının çevresinde eş, arkadaş, anne gibi destekleyici faktörlerin varlığı da anneliğe uyum sürecini kolaylaştıracaktır.

• Gebeliği ve doğumu riskli olanlar ve erken yaşta gebelik geçirenler daha uzun sürede annelik rolünü kazanmaktadır (Havutçu, 2019; Türkçüer, 2020). Riskli gebelik geçirmiş ve doğumu problemli geçmiş kadınlar kendinin ve bebeğinin sağlığı hakkında oldukça strese gireceği için, annelik rolüne odaklanması güç olacaktır. Erken yaşta gebelik ve doğumu deneyimlemiş olan kadınların annelik rolüne uyumunun güç olmasının nedeni ise; gerek fiziksel ve anatomik olarak gerekse psikolojik olarak gelişimini tamamlamamış olan bu kişilerin aynı zamanda diğer rolleri ve gebeliğin getirdiği sorumluluklarla baş edebilmesinin zor olmasından kaynaklanmaktadır (Havutçu, 2019; Türkçüer, 2020).

• Kadınların primipar ya da multipar oluşu annelik rolüne uyum sürecini etkilemektedir. Primipar olan kadınlar annelik rolüne uyum sürecini daha zor geçirmektedir (Havutçu, 2019; Türkçüer, 2020). İlk kez doğum yapmış olan kadınlar ne gibi durumlarla karşı karşıya kalacaklarını bilememenin vermiş olduğu anksiyete yükü ile, daha önce aynı süreçten geçmiş gebeliği, doğumu ve bebek bakımını deneyimlemiş kadınların annelik uyumuna süreci farklı olacaktır.

• Doğumun normal ve ya sezaryen ile gerçekleşmiş olması, postpartum dönemde annelik rolüne uyum sürecini etkilemekte, doğumu sezaryen ile gerçekleşenler uyum sürecinde daha çok zorluk yaşamaktadır. Sezaryen ile doğum yapmış olanların normal doğum yapmış olanlara göre, doğumlarını daha travmatik algılaması, sezaryen sonunda kesi yerinde ki ağrı ve rahatsızlık hissi, iyileşme ve sosyal hayata geçişin daha uzun olması, kadınların anneliğe geçişini olumsuz etkilemektedir (Havutçu, 2019; Türkçüer, 2020).

• Annenin kendi annelik rolünü değerlendirmesi ve bebeğini nasıl hayal ettiği, nasıl bir anne olacağı hakkında ki düşünceleri annelik rolüne uyum sürecini etkiler (Beydağ, 2007). Kadının annelik rolüne uyumu iyide olsa kötüde olsa burada ki en önemli nokta kadının bunu nasıl değerlendirdiğidir. Kadının hayalini kurduğu şeyleri gerçekleştirebiliyor olması da annelik sürecine uyumu olumlu etkilemektedir.

Annelik Rolüne Geçişi Kolaylaştırmada Ebelik Yaklaşımı

❖ Ebeler, gebelik öncesi, gebelik, doğum ve doğum sonu süreçlerinde kadının ve bebeğin sağlık bakımını veren ve sürekli olarak destek olan sağlık profesyonelleridir. Bu nedenle gebe kalmayı planlayan, hali hazırda gebe ve ya doğum yapmış kadınların başarılı bir annelik rolü geliştirebilmelerini sağlamak için gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonu dönemlerde; tüm bu süreçlerle ilgili bilgilendirme, ebeveynlik rolü ve buna uyum sağlayabilme hakkında hazırlanmalı ve eğitim verilmelidir (Koç ve ark., 2016; Özkan ve Polat, 2011).

❖ Kadının çevresinde olan kişilerden; eş, anne, abla ve ya arkadaşına anne ve bebeğine nasıl destek olabilecekleri konusunda ve ebeveyn olma sürecinde meydana gelebilecek değişiklikler hakkında bilgilendirme yapılır ve anneye rolüne geçişte yardımcı olmaları sağlanır (Mercer, 2006). Annenin sosyal destek sistemi ne kadar güçlendirilirse, anne bebeğine ve kendine daha çok odaklanır bağlanma rahatlıkla gerçekleşir.

❖ Doğum gerçekleştiği andan itibaren anne ve bebeğin herhangi bir sağlık problemi yoksa bebeği annenin kucağına yerleştirip sürekli ten tene temas sağlanmasının , erken emzirmeye başlama ve emzirmenin devam ettirilmesinde oldukça önemli bir adım olduğu ortaya konmaktadır. Aynı zamanda anne-bebek bağlanmasında da oldukça etkili olduğundan annelik rolüne uyumu kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle özellikle doğumhanede çalışan ebelerin ten tene teması ve emzirmeyi desteklemeleri, oldukça önemlidir (Britton et al., 2001; Bryanton et al., 2009).

❖ Doğumun gerçekleştiği ilk saatlerden itibaren anne-baba-bebek üçlüsünün bir araya getirilip, ilk ebeveyn davranışları dikkatlice gözlenmelidir. Ebeler gözlemledikleri davranışları not alarak değerlendirilmeli, desteklenmesi gereken bir durum sezinlediğinde gerekli destek sistemlerini devreye sokmalıdır (Havutçu, 2019).

❖ Postpartum erken dönemde anne ve bebeğin sağlığını değerlendirerek bakım gereksinimlerini karşılayan ebeler, anne ve bebek arasındaki etkileşimi başlatmak, annenin bebeğine karşı koruyucu, güven verici ve uyaran sağlayıcı davranışlar geliştirmesini sağlamak için anne ve babayı desteklemelidir (Özkan ve Polat, 2011; Türkçüer, 2020).

❖ Ebeler özellikle primipar annelere doğum sonrasında bebeklerine nasıl bakım vereceklerini, gereksinimlerine nasıl cevap verebileceklerini ve kendi yetilerini geliştirme konusunda yardım sağlamalıdır. Bilgi gereksinimi fark edildiğinde gerekli ve yeterli bilgi verilmeli, anneye istediği zaman soru sorabileceği açıkça ifade edilmelidir (Havutçu, 2019).

❖ Kadınlar, annelik rolüne uyum sağlayabilmek, kendisinin ve yenidoğanın ihtiyaçlarını gidermek ve bakımını devam ettirebilmek için eğitim ve danışmanlık almaya ihtiyaç duyarlar. Anne ve yenidoğan sağlığını koruma ve geliştirmeye yönelik eğitim ve danışmanlık rolleri bulunan ebeler, annelere ihtiyaçları olan bu eğitim ve danışmanlık hizmetini verecek en yakın sağlık profesyonelidir. Kadınlara, kendileri ile ilgili olarak, dinlenme-uyku düzeni, genital hijyen, emzirme ve meme bakımı, uterus masajı, involüsyon sürecindeki değişiklikler, aile planlaması gibi konularda eğitim ve danışmanlık verilmelidir. Bebeğe yönelik olarak ise; yenidoğanın beslenmesi, bez değişimi, banyosu, saç bakımı, giydirilmesi, normal gelişim aşamaları ve hastalık durumlarında ne yapılması gerektiği gibi konularda eğitim ve danışmanlık verilmelidir (Beydağ, 2007; Havutçu, 2019; Türkçüer, 2020).

❖ Gereksinimlere yeterli cevap verilmesi yeni anne olanların büyük çoğunluğunun memnuniyetini kazanacaktır (Jansson et al., 2002). Verilen danışmanlığın sürekli olması, ebe ile annenin devamlı iletişimde olması daha verimli olacaktır (Frei et al., 2009). Bu nedenle her gebe için tüm süreçlerinde yanında olan sürekli destek sağlayacak iki ebe olacak şekilde sistem düzenlenmelidir.

❖ Ebeler, kanıta dayalı uygulamalar ışığında anneliğe geçiş sürecini kolaylaştıracak tüm bu uygulamaları hayata geçirmekte ki anahtar kişidir.

BABALIK ROLÜ

Ailenin yapıtaşlarından biride babadır. Günümüzde babalara, sadece maddi gelir sağlama ve ya koruyucu rolünden daha fazla rol ve sorumluluk düşmektedir (Aksoy ve Tatlı, 2019). Çocukların, bilişsel, fiziksel, cinsel, duygusal-sosyal ve dil gelişimlerini sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmeleri için, anne kadar baba figürüne, babalarıyla sağlıklı etkileşim içinde olmaya da gereksinim duyarlar. Çünkü babalar, çocuklarının yaşamlarında oldukça önemli bir etkiye sahiptir (Gül, 2019). Babaların çocuklarının yaşamı üzerinde ki etkisi düşünüldüğünde, babalık rolü algısı değer kazanmaktadır (Mercan veTezel Şahin, 2017; Taşkın, 2011; Kızıl Sürücüler, 2019).

Babalık rolü, eşinin gebeliğini öğrendiği andan itibaren başlar. Gebelikle başlayan bu süreç doğumun gerçekleşmesinden sonra ki yaklaşık üç yıllık süreçte gelişir. Babalık rolüne uyum, zamanla değişiklik gösteren

baba-çocuk ilişkisi ve çocuğun baba ile bağlanması üzerinde etkisi olduğu düşünülen bir süreçtir. Baba ile bebek arasındaki bağlanmanın gerçekleşmesinin, çocuğun gelişiminde önemli bir etkisi vardır. Babanın bebeğiyle birlikte olması, tüm ihtiyaçlarına duyarlı olması, dokunması, okşaması, onunla konuşması, oyun oynaması, çocuğu hakkında çeşitli kararlara aktif olarak katılması çocuğuyla arasında güçlü bir bağın oluşmasının önünü açmakta ve çocuğun daha sonraki baba ile olan ilişkisinin devamını sağlamaktadır (Özkan ve ark., 2016; Aksoy ve Tatlı, 2019).

Babayla doğduğu andan itibaren etkileşimde olan çocukların duygusal, bilişsel ve sosyal becerilerinin diğer çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (Özkan ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda babasıyla iletişim kurabilen çocukların akademik başarılarının, babasıyla iletişim kuramayan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Bebeğin beslenmesiyle ilgilenen, oyun oynayıp ve kaliteli vakit geçiren bebeklerin bilişsel ve dil gelişimlerinin daha iyi olduğu ve daha yüksek IQ puanı aldıkları belirtilmektedir (Taşkın, 2011). Baba ile etkileşim kuramamış çocuklarda, akademik başarı düşüklüğü, madde bağımlılığı, ruhsal ve davranışsal problemler gibi problemler görülmektedir (Gül, 2019).

Anneye düşen rol ile babaya düşen rol birbirinden ayrıdır, anne ile baba birbirlerinin yerini dolduramazlar. Her geçen gün büyüyen bir çocuğun örnek alabileceği bir kadın, bir de erkek modeline gereksinimi vardır. Anne ya da baba bu rollerin ikisini birden gerçekleştiremez (Taşkın, 2011). Bazı durumlarda doğum sonu erken dönemde baba beklenenden daha az sorumluluk almakta, fakat birinci yılın sonunda özellikle oyun aktiviteleri olmak üzere daha çok sorumluluk üstlendiği belirtilmektedir (Yıldız, 2008).

Baba olmak bir erkeğin hayatının her alanında etki yaratacak nitelikte olup kalıcı değişiklik yaratan bir olaydır. Doğum sonrası dönemde, özellikle ilk kez baba olanlar kendi babalık rolünü uygulamaya geçirmek için zor bir süreçle baş başa kalırlar (Özkan ve ark., 2016; Kaya ve Çetinkaya, 2019). Babaların üstlenmek durumunda oldukları yeni rolü, kendi benlik imajı ile çakışan tarafları olduğunda başa çıkmakta zorlandıkları ve red duygusunu çok çabuk ortaya koydukları bildirilmektedir. Bu nedenle ebeler, doğumdan sonrası dönemde babaları da olaya dahil ederek, anne-baba-bebek bağlanmasının gerçekleşebileceği uygun ortam ve koşulları sağlayarak, çocuğun hayatında babanın yerini ve neden önemli olduğunun altını çizerek babalık rolünü kabullenmesinde destek olunmalıdır (Özkan ve ark., 2016; Kara ve Çetinkaya, 2019).

Bireylerin kendisi ve toplum yapısının babalık rolünü nasıl algıladığı ve tanımlandığına göre, kişinin ortaya koyduğu babalık rolüne ve uyum sürecine etki eder. Erkeklerin babalık rolüne bakışını ele alınan çalışma-

larda, babalık rolüne dair algıların gebelik sürecinden etkilendiği, gebelikte olumsuz durumlarla karşı karşıya kalmış olan babaların, babalık rolüne uyumlarının güç olduğu belirtilmiştir (Mercan ve Tezel Şahin, 2017). Eğer gebelik riskli ilerlemiş, sorunlarla geçmiş; doğum acı travmalara sebep olmuşsa babalık ve annelik rolüne geçiş olumsuz etkilenmektedir (Figueiredo et al., 2009; Havutçu, 2019). Gebelik sürecinde sağlık bakımının ve eğitimlerin sadece anneye yönelik olması, babanın yeni rolüne ilişkin hazırlanmaması, babalık rolüne geçişi zorlaştırmaktadır (Türkçüer, 2020).

Babalık rolünü kabullenmede etkili diğer faktörler (Özkan ve ark., 2016; Gül, 2019; Kara ve Çetinkaya, 2019);

- eğitim durumu,
- evlilik uyumu,
- çocuk sayısı,
- eşinden aldığı destek,
- gebeliği isteme durumu,
- aile tipi,
- ekonomik durum,
- iş yoğunluğu/vakit ayırabilme durumu olarak sayılabilir.

Babalık Rolüne Geçişi Kolaylaştırmada Ebelik Yaklaşımı

❖ Baba adaylarına, başarılı ebeveynlik davranışları geliştirmelerini sağlamak için gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde babalık rolüne uyum konusunda eğitim ve danışmanlık verilmelidir.

❖ Ebeler, baba-bebek bağlanmasının erken dönemde başlatılması için rutin gebelik kontrollerine beraber gidilmesi önermelidir.

❖ Doğum sürecinde babanın da bulunması, eşine destek olması, ona masaj yapması ve bebeğinin doğumuna şahitlik etmesi babalığa uyumunu kolaylaştıracağından ve aile bağlarını güçlendireceğinden böyle bir ortam sağlanmalıdır.

❖ Doğum sonu süreçte anne-baba-bebek üçlüsünün sürekli birlikte olabilmesi ve erken etkileşimin desteklenmesi için uygun ortam ve koşulların sağlanması desteklenmelidir.

❖ Gebeliği boyunca kadına verilen tüm eğitimlerde babanın da kadının yanında olması ve aynı eğitim ve danışmanlığı alabilmesi için durumun önemi anlatılmalıdır.

❖ Gebeliğin riskli ilerlediği durumlarda ebeler, daha dikkatli olmalı ve anne-babaya gerekli bilgilendirmeyi yapmalıdır.

❖ Ebeler bilgi ihtiyacının olduğu her durumda babanın da istediği zaman açıkca soru sorabileceğini ve danışmanlık alabileceğini anlatmalıdır.

SONUÇ

Sağlıklı toplum temelleri atılmasında, duygusal ve sosyal anlamda yeterince gelişmiş, geleceğin yetişkinleri olacak çocukların, anne-babalarıyla bağlanmalarını kolaylaştırıcı etmenlerle desteklemek gerekmektedir (Kızıl Sürücüler, 2019). Ebeveynlerin bebekleriyle etkileşimlerinden ve yeni rollerinden memnuniyet duymalarını sağlamaya yardım etmek, ebeveynlik sorumluluklarına ilişkin, ebeveynlere rehberlik etmek, bu konuda onları dinlemek ve rahatlatmak ebelerin görevlerindendir (Türkçüer, 2020; Havutçu, 2019). Annelerin fiziksel sağlığına ve gebelik öncesi fiziksel durumuna dönmeye odaklanan postpartum egzersizler, epizyo/perine bakımı, beslenme, emzirme; yenidoğanın özellikleri, bakımı, banyosu, masajı, beslenmesi, emniyeti, hastalık bulguları ve ne zaman sağlık kuruluşuna gidileceği; bebeğin gelişiminde babanın aktif rol alması gerektiğini belirten geniş kapsamlı bir danışmanlık verilmelidir. Bu eğitimlerin sadece anneye yönelik değil, babayı da kapsayacak şekilde verilmesi, babanın da duruma uyum sağlamasını ve ebeveynlik rolünü benimseyip uygulamaya geçirmesini kolaylaştıracaktır (Beydağ, 2007; Güleşen ve Yıldız, 2013; Özkan ve ark., 2011; Özkan ve ark., 2016; Yıldız, 2008).

KAYNAKLAR

Aksoy, A. (2005). Farklı Kültürlerde Ebeveynlik. Kastamonu Eğitim Dergisi. 13(2): 333-338.

Aksoy, A.B., Tatlı, S. (2019). Okul öncesi dönem çocuğu olan babaların çocuklarıyla olan ilişkileri ile babalık rolü algıları arasındaki ilişkinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. ÇKÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 10(1): 1-22.

Beydağ, K.D. ,(2007). Doğum Sonu Dönemde Anneliğe Uyum ve Hemşirenin Rolü. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 6(6): 479-484.

Britton, H. et al. (2001). Maternal postpartum behaviors and mother-infant relationship during the first year of life. The Journal of Pediatrics. 138: 905-909.

Bryanton, J. et al. (2009). Does Perception of the Childbirth Experience Predict Women's Early Parenting Behaviors?. Research in Nursing & Health. 32: 191–203.

Çelebioğlu, A. (2004). Yenidoğanın Hastaneye Kabulünde Ebeveynlerin Duyguları ve Hemşirelik Yaklaşımı. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi. ISSN: 1303-5134.

Figueiredo, B. et al. (2009). Mother-to-Infant Emotional Involvement at Birth. Matern Child Health Journal. 13: 539–549.

Frei I.A. et al. (2011). The Relationship Between First-time Mothers and Care Providers in the Early Postnatal Phase: an Ethnographic Study in a Swiss Postnatal Unit. Midwifery .27: 716–722.

Gül, Ş. (2019). 3-6 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin babalık rolüne ilişkin algılarının ve babalık rolünün yeterliliğine dair görüşlerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Programı, Ankara

Güleşen, A. , Yıldız, D. (2013). Erken Postpartum Dönemde Anne Bebek Bağlanmasının Kanıta Dayalı Uygulamalar ile İncelenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 12(2): 177-182.

Havutçu, G. (2019). Yüksek riskli gebeliklerin doğum öncesi ebeveyn bağlanmasına etkisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Yüksek Lisans Programı, Aydın

Jansson, A. et al. (2002). First-time Mothers' Satisfaction With Early Encounters With the Nurse in Child Healthcare: Home Visit or Visit to the Clinic?. Acta Pediatr. 91: 571-577.

Kara, M., Çetinkaya, Ş. (2019). Türk toplumunda babalık kavramı ve baba-bebek bağlanmasında hemşirelik. Turkiye Klinikleri J Nurs Sci. 11(2): 200-210. DOI: 10.5336/nurses.2018-62565

Kızıl Sürücüler, H. (2019). 6-12 aylık bebeği olan babalara verilen eğitimin baba-bebek bağlanma durumuna etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Balıkesir

Koç, Ö. ve ark. (2016). Annelik Rolü ve Ebeveynlik Davranışı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 6(2): 143-150.

Mercan, Z. , Tezel Şahin, F. (2017). Babalık Rolü ve Farklı Kültürlerde Babalık Rolü Algısı. Uluslararası Erken Çocukluk Eğitimi Çalışmaları Dergisi/ International Journal of Early Childhood Education Studies. 2(2): 1-10.

Mercer, R.T. (2004). Becoming a Mother Versus Maternal Role Attainment. Journal of Nursing Scholarship. 36(3): 226-232.

Mercer, R.T. (2006). Nursing Support of the Process of Becoming a Mother. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses(*JOGNN). 35: 649-651.*

Özkan, H. , Polat, S. (2011). Annelik Davranışını Öğrenme Süreci ve Hemşirelik Desteği. Bozok Tıp Dergisi. 3: 35-39.

Özkan, H. ve ark. (2013). Annelerin Doğum Sonu Dönemde Ebeveynlik Davranışlarının Değerlendirilmesi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 47(3): 117-121.

Özkan, H. ve ark. (2016). Doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 6(3): 191-196.

Razurel, C. et al. (2009). Stressful events, social support and coping strategies of primiparous women during the postpartum period: a qualitative study . Midwifery. 27: 237-242.

Taşkın, N. (2011). Çocukların Gelişiminde Katkıları Unutulanlar: Babalar. Eğitim-Bir-Sen. 7(20): 43-47.

Tezel Şahin, F. , Özbey, S. (2007). Aile Eğitim Programlarına Niçin Gereksinim Duyulmuştur? Aile Eğitim Programları Neden Önemlidir?. Aile ve Toplum Eğitim, Kültür ve Araştırma Dergisi. 3(12): 7-12.

Türkçüer, N. (2020). Postpartum dönemde baba-bebek bağlanmasının fonksiyonel duruma etkisi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Denizli

Yıldız, D. (2008). Doğum Sonrası Dönemde Annelerin Bebek Bakımı Konusunda Danışmanlık Gereksinimleri ve Yaklaşımlar. Gülhane Tıp Dergisi. 50: 294-298.

Yıldız, D. , Akbayrak, N. (2014). Doğum Sonrası Primipar Annelere Verilen Eğitim ve Danışmanlık Hizmetlerinin Bebek Bakımı, Kaygı Düzeyleri ve Annelik Rolüne Etkisi. Gülhane Tıp Dergisi. 56: 36-41.

Bölüm 28

RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN KAVİTE DEZENFEKTANLARI

Dilber BİLGİLİ CAN[3]

3 Dr. Öğr. Üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim dalı

Kavite preperasyonu sırasında meydana gelen, kavite duvarlarında kalan bakteriler, restoratif tedavinin başarısını etkileyebilir. Kavite preparasyonu esnasında oluşan smear tabakasından kaynaklanan rezidüel bakteriler, özellikle mikro sızıntı varlığında canlılıklarını koruyabilirler ve çoğalabilirler. Bu çoğalan bakteriler, restorasyonun başarısızlığına sebep olan, pulpada iritasyona, rekürrent çürük riskine ve / veya postoperatif hassasiyete neden olabilirler (Nedeljkovic, Teughels, De Munck, Van Meerbeek, & Van Landuyt, 2015). Derin dentin çürüğünün yalnızca mekanik yollarla tamamen uzaklaştırılması, pulpanın açığa çıkmasına ve / veya diş yapısının büyük ölçüde kaybına neden olabilir (de Almeida Neves, Coutinho, Cardoso, Lambrechts, & Van Meerbeek, 2011).

Antimikrobiyal ajanların ve bunların pulpa üzerindeki etkilerinin araştırılması 1970'lerin başında gerçekleşmeye başlamıştır. İlk olarak Brännström ve Nyborg antibakteriyel ajanlar aracılığıyla çürük uzaklaştırıldıktan sonra mine ve dentini içeren kavite duvarlarında kalan bakterilerin ortadan kaldırılmasının önemini vurgulamışlardır ve restorasyon yapılmadan önce hazırlanan kavitenin dezenfekte edilmesini önermişlerdir (Brännström & Nyborg, 1973).

Daha sonra, bakteri eliminasyonuna yardımcı olmak için kavite preparasyonunun antibakteriyel ajanlarla temizlenmesi diş hekimleri arasında geniş çapta kabul görmeye başladı (Al-Omari, Al-Omari, & Omar, 2006). Klinik diş hekimliğinde, kavite hazırlığı sırasında ve dental restorasyonların yerleştirilmesinden önce bakterileri azaltmak veya ortadan kaldırmak için birden fazla dezenfektan kullanılmıştır. Bu ajanlardan bazılarının doğal kimyasal özellikleri nedeniyle pulpa irritasyonuna neden olduğu ve bu nedenle kullanım dışı kaldıkları bildirilmiştir (Shafiei & Memarpour, 2012).

Steril kavite hazırlamadaki etkinliklerine ek olarak, kavite dezenfeksiyonu için kullanılan ajanların ve tekniklerin restorasyonlar üzerindeki etkileri, özellikle dişe bağlanma kuvveti, araştırmacılar için önemli bir endişe kaynağı olmuştur. Kavite hazırlığı sırasında kullanıldığı bildirilen farklı dezenfektan materyalleri ve teknikleri ile bunların antimikrobiyal ajanlar olarak etkinlikleri ve dental restorasyonlar üzerinde bildirilen etkileri aşağıda açıklanmaktadır:

Klorheksidin

Klorheksidin diglükonat (CHX), dental plağın oluşumunu ve ilerlemesini inhibe eden ve 1970'lerden beri oral antimikrobiyal ajan olarak kullanılan bir biguanid biyosittir. Şu anda, CHX ağız sağlığında en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlardan biridir ve oral antiseptiklerin "altın standardı" olarak kabul edilmektedir. Klorheksidinin % 0,12 ila 0,2 oranlarında ağız gargaraları, % 2 oranında kavite temizleme solüsyonları ve %

0,5 ila 1 oranında jel olarak farklı konsantrasyonları ve formları kullanılmaktadır. % 2'lik solüsyonun klinik diş hekimliği ve dental araştırmalarda en yaygın kullanılan CHX formu olduğu bildirilmiştir (Dionysopoulos, 2016).

Antimikrobiyal Etkinliği

Kuvvetli bazik özellik gösteren bir materyal olan klorheksidin, pozitif yüklü olduğu için negatif yüklü olan bakteri hücre duvarına, bakteriyel ekstrasellüler polisakkarite ve hidroksiapatite afinitesi yüksektir. Bu nedenle bakteri hücre membranına bağlanması güçlüdür. Ayrıca içerdiği fosfat grupları sayesinde diş yüzeylerine de yüksek afinite göstererek diş yüzeylerine de rahatça bağlanabilme özelliği mevcuttur (Fardal & Turnbull, 1986).

Klorheksidinin hem Gram pozitif, özellikle Streptococcus mutans (S. mutans) ve Gram negatif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. CHX'in S. mutans'ın büyümesini baskıladığı açıkça bildirilmiştir (Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012). CHX, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki ve düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etki gösterir. CHX, düşük konsantrasyonlarda klorheksidinin etkileri geri dönüşümlüdür ve hücre duvarını tahrip ederek sitoplazmik membrana saldırırken, yüksek konsantrasyonlarda sitoplazmik konjugasyona neden olarak hücre içi bileşenlerin pıhtılaşmasına neden olur (Varoni et al., 2012). Glikoziltransferaz enzimi ile fosfoenolpiruvat fosfotransferaz sistemini baskılayıp, bakteri metabolizmasını inhibe ederek, bakteri ölümünü gerçekleştirmektedir. Her iki mekanizma da klorheksidinin çürük önleyici etkisinde rol oynamaktadır (Fardal & Turnbull, 1986). Ayrıca CHX, dentin matriksine bağlı matriks metalloproteinazları (MMP) ve sistein katepsinleri inhibe ederek reçine ve dentinin bağ kuvvetini artırmada önemli bir rol oynayabilmektedir (Gendron, Grenier, Sorsa, & Mayrand, 1999).

Literatürde CHX'in geniş uygulama süreleri bildirilmiştir. Uygulama aralığı ilk zamanlarda 5 ila 120 dakika arasında değişmiştir. Bununla birlikte, zamanla CHX'i 60 saniye boyunca uygulama yapılmasına rağmen 20 saniyelik uygulamanın yeterli olacağı bildirilmiştir (Bin-Shuwaish, 2016; Ercan et al., 2009).

Pulpa Üzerindeki Etkileri

% 2 sulu çözelti formundaki klorheksidin diglukonat biyouyumlu ve toksikolojik olarak güvenli bir dezenfektan olarak kabul edilmiştir. Restoratif tedavi sırasında derin çürük lezyonlarına uygulanan klorheksidin diglukonat, hem direkt hem de indirekt pulpa kapatma prosedürlerinin klinik başarısını artırdığı bildirilmiştir (Bin-Shuwaish, 2016) .

Pameijer ve Stanley, ekspoze olan pulpanın kontaminasyonundan hemen sonra 60 saniye süreyle uygulanan% 2 CHX'in etkili bir hemostatik ajan olduğunu ve dentin köprüsü oluşumuna yardımcı olduğunu bulmuşlardır (Pameijer & Stanley, 1998).

Restoratif Tedaviye Etkileri

Farklı konsantrasyonlarda CHX'in restoratif tedavi üzerindeki bildirilen etkileri, kullanılan adeziv sistemin türüne, CHX'in formuna ve konsantrasyonuna ve yaşlanma sürecine göre değişiklik göstermiştir.

Kompozit restorasyonundan önce % 2 çözelti şeklinde klorheksidin diglukonat uygulamasının, etch and rinse adeziv sistemleri ile kullanıldığında bağlanma gücünü 6 aya kadar başarıyla koruduğu gösterilmiştir (Gunaydin, Yazici, & Cehreli, 2016). Manfro ve arkadaşları (Manfro, Reis, Loguercio, Imparato, & Raggio, 2012) ve Breschi ve arkadaşları (Breschi et al., 2009), CHX uygulanmış numunelerdeki bağlanmanın, 12 aylık yaşlandırmanın ardından işlem görmemiş numunelerden önemli ölçüde daha güçlü olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda, CHX uygulamasından hemen sonra ölçülen mikrotensil bağ kuvveti (µTBS) değerlerinin etkilenmediği bulunmuştur. Bu sonuçların tersine, Günaydın ve arkadaşları CHX uygulanmamış numunelerin µTBS'sinin, CHX uygulanmış dentin örneklerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Gunaydin et al., 2016).

CHX kullanımıyla ilişkili korunmuş bağ arayüzü, CHX'in asitle aşındırılmış dentinde bulunan matris metaloproteinazlara (MMP'ler) karşı inhibe etme kabiliyeti ile açıklanabilir. Dentindeki matriks metaloproteinazların, hibrid tabaka içindeki açığa çıkmış kolajen fibrillerin degradasyonunda bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, CHX gibi MMP inhibitörleri, rezinin dentine bağlanmasının uzun ömürlülüğünde rol oynayabilir (Gendron et al., 1999).

CHX uygulamasından sonra self-etch sistemleri yerine etch-and-rinse adeziv sistemleri kullanıldığında, kompozit rezinin dentine daha yüksek bağlanma mukavemetini bildiren birçok çalışma vardır. Bir çalışmada (Campos, Correr, Leonardi, Pizzatto, & Morais, 2009), sığır dişlerine % 0,12 ve% 2 oranlarında CHX uygulamasının µTBS üzerindeki etkileri, iki etch and rinse (Adper Scotchbond Multipurpose ve Adper Single-Bond) ve iki self-etch adeziv (Clearfil SE Bond ve Clearfil Tri S Bond) sistemleri kullanılarak etkileri değerlendirildi. Etch and rinse adezivleri için, CHX çözeltileri bir asitle uygulama prosedüründen önce veya sonra uygulanmıştır. Yazarlar, self-etch adezivler için % 2 CHX'in daha düşük µTBS sergilediğini bulmuşlardır. Bununla birlikte, etch and rinse adeziv gruplarında bağlanma kuvveti önemli ölçüde etkilenmemiştir. Di Hipólito ve arkadaşları (Di Hipólito et al., 2012), self adeziv simanların (RelyX U100

ve Multilink Sprint) % 0.2 veya % 2 CHX uygulamasının dentine bağlanma kuvvetinin olumsuz etkilendiğini bulmuşlardır.

% 2 CHX çözeltileri ile ilişkili self-etch adeziv sistemleri ve simanların bağlanma kuvveti üzerindeki olumsuz etkisi, self-etch adeziv sistemlerinin rezin bağlayıcısındaki fonksiyonel monomer olan, CHX bağından etkilenebilen, 10-metakriloiloksidesil dihidrojenfosfat (MDP) varlığı ile açıklanabilir (Shafiei & Memarpour, 2012). Diğer bir faktör de, bağlanan yüzeyi kontamine eden ve self-etch sistemdeki hidrofilik rezinin dentini kapatma yeteneğini değiştiren % 2 CHX çözeltisinden kalan nemdir (Singla, Aggarwal, & Kumar, 2011). Bu aynı zamanda, çeşitli çalışmalarda bildirilen self-etch adeziv sistemleri kullanılmadan önce diş-rezin arayüzündeki bağın % 1 CHX jel uygulamasıyla neden değişmediğini de açıklayabilir. Dezenfektanın jel formu dentin yüzeyini ıslatmaz ve solüsyonun oluşturduğu gibi dentin tübüllerine nüfuz etmez (Ercan et al., 2009; Singla et al., 2011).

Son zamanlarda bir self-etch adeziv kullanan in vitro bir çalışmada CHX uygulamasının bağlanma gücünü azalttığı bulunmuştur. Araştırmacılar, klorheksidinin dentin yüzeyinden yıkanmaması nedeniyle dentin yüzeyinde ve tübüllerde kalan kalıntıların, bağ kuvvetinde azalmaya neden olabileceğini belirtmişlerdir (Suma, Shashibhushan, & Reddy, 2017).

Bazı yazarlar, self-etch adeziv sistemlerinin % 2 CHX uygulamasından sonra bağlanma gücünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (de-Melo, Goes Dda, de-Moraes, Santiago, & Rodrigues, 2013; Mobarak, El-Korashy, & Pashley, 2010). Bir çalışmada Sampaio de-Melo ve ark. (de-Melo et al., 2013), bir self-etch adeziv sistemi (All-Bond SE) varlığında, CHX'in kompozit rezin restorasyonlarının µTBS'si üzerindeki etkisini sağlam ve demineralize dentin (yapay olarak etkilenen dentin oluşturarak) üzerinde değerlendirdi ve CHX uygulamasının bağ gücünü etkilemediğini buldu. Mobarak ve arkadaşları (Mobarak, 2011; Mobarak et al., 2010) tarafından da, bir self-etch bonding sistemi (Clearfil SE Bond) ile bağlanan dentinin mikro-kesme bağ kuvveti (µSBS) üzerinde CHX uygulamasının olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar, self-etch sistemleri ile etch-and-rinse adeziv sistemlerini tam anlamıyla karşılaştırmamaktadır.

Kalıcı dişlerde CHX uygulamasının etch-and-rinse adeziv sistemleri ile bağlanan restorasyonların mikro sızıntısını önemli ölçüde etkilemediği bildirilmiştir. % 2 CHX uygulamasının iki etch-and-rinse adeziv sisteminin (Prime & Bond NT ve Adper Single Bond 2) nanosızıntısı üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, 24 aylık yaşlanma sonrasında CHX uygulanmayan gruplarda nanosızıntıda bir artış rapor edilmiştir (Loguercio et al., 2016).

Çalışmalar, self-etch adeziv sistemleri kullanıldığında CHX'in mikro sızıntı üzerindeki etkilerine dair tartışmalı sonuçlar bildirmiştir (Arslan et al., 2012; Singla et al., 2011). Arslan ve arkadaşları (Arslan et al., 2012) dentin kenarlarında self-etch ve etch-and-rinse arasında önemli bir fark bulamadılar. Bununla birlikte, mine kenarlarında, etch and rinse adezivler kullanıldığında önemli ölçüde daha az mikro sızıntı sergilediğini bulmuşlardır. Buna karşılık, Singla ve arkadaşları (Singla et al., 2011) tarafından yapılan bir in vitro çalışma, % 2 CHX kavite dezenfektanı uygulanan örneklerde tek şişeli bir self-etching adeziv kullanıldığında nanohybrid kompozit restorasyonların mikro sızıntısında artış olduğunu bildirilmiştir.

Amalgam restorasyonlarda ve amalgamın yerleştirilmesinden önce,% 2 CHX ön işleminin mikro sızıntıyı ve postoperatif hassasiyeti azalttığı gösterilmiştir (Al-Omari et al., 2006).

Dezavantajlar ve Yan Etkileri

Klorheksidin diglukonatın dişlerde kahverengimsi lekelenmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu etki, gargara kullanımında olduğu gibi uzun süreli kullanımdan sonra görülmüştür. CHX alerjisi nadir olmasına rağmen, CHX kontakt dermatite, deskuamatif gingivitise veya tat değişikliğine neden olabilir. Yüksek konsantrasyondaki (% 18) CHX'in toksik etkileri olduğu da bildirilmiştir. % 10'a varan konsantrasyonların doku ile temas için uygun olduğu belirtilmiştir (Bin-Shuwaish, 2016).

Sodyum Hipoklorit

Sodyum hipoklorit (NaOCl), endodontide antimikrobiyal irrigan olarak ilk kez kullanıldıktan sonra (1920) klinik diş hekimliğinde temizleyici ajan olarak yaygın kullanılan etkili bir organik çözücüdür. Sodyum hipoklorit hücre proteinlerini oksidize ve hidrolize edebilme yeteneğinden dolayı antimikrobiyel etkiye sahiptir. Dentin yüzeyiyle temas ettiğinde NaOCl, sodyum klorür ve oksijene parçalanır ve dentin matriksinin oksidasyon sürecine neden olur (Perdigão, Lopes, Geraldeli, Lopes, & García-Godoy, 2000).

Antimikrobiyal Etkinliği

Sodyum hipokloritin mükemmel doku çözme etkisine ve residüel bakteriler üzerinde güçlü antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu belgelenmiştir. Vianna ve arkadaşları Staphylococcus aureus, Candida albicans, Porphyromonas endodontalis, Porphyromonas gingivalis ve Prevotella intermedia'yı ortadan kaldırmak için 15 saniye boyuca % 5,25 NaOCl çözeltisinin uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, NaOCl'nin antimikrobiyal aktivitesinin, çözeltinin konsantrasyonundan etkilendiği bildirilmiştir (Perdigão et al., 2000; Vianna et al., 2004).

Pulpaya Etkisi

Sodyum hipokloritin hücre kültürlerinde sitotoksik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Pulpa kaplamasının başarısı üzerine yapılan bir derlemede (Hilton, 2009), NaOCl kullanımından sonra pulpal inflamatuar yanıtın arrtığı bildirilmiştir. Ayrıca, Pascon ve arkadaşları (Pascon, Kantovitz, Sacramento, Nobre-dos-Santos, & Puppin-Rontani, 2009), NaOCl'nin kaviteleri dezenfekte etmek için kullanılmasını önermemiştir. Bu sonuçların aksine, NaOCl'nin pulpa ile biyolojik olarak uyumlu olduğu ve derin pulpa dokularını etkilemeden yüzeysel hücrelerle sınırlı inflamatuar etkilerle pulpa iyileşmesini desteklediği tanımlanmıştır (Akcay, Sari, Duruturk, & Gunhan, 2015).

Restoratif Tedaviye Etkisi

NaOCl'nin rezin bağlantısı üzerindeki etkisine ilişkin tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı yazarlar bu uygulamanın hibrit tabakayı ve dolayısıyla ortaya çıkan bağlanma kuvvetini ve mikro sızıntıyı olumsuz etkilediğini bulurken, bazı araştırmacılar ise bağlanma kuvveti üzerinde hiçbir etkisi olmadığını belirtmiştir (Bin-Shuwaish, 2016). Bununla birlikte, NaOCl uygulamasının kompozit rezinin bağlanma kuvveti üzerindeki etkisinin kullanılan adeziv sistemine bağlı olduğuna inanılmaktadır (Ercan et al., 2009; Fawzy, Amer, & El-Askary, 2008). Ercan ve arkadaşları (Ercan et al., 2009),% 2,5 NaOCl uygulamasının self-etch bonding sistemlerinin makaslama bağ kuvvetini (SBS) olumsuz etkilediğini bu nedenle NaOCl dezenfektanın etch-and-rinse bonding sistemleri ile birlikte kullanılmasını önermişlerdir. Fawzy ve arkadaşları da (Fawzy et al., 2008) 2 dakikalık bir % 5,25 NaOCl uygulamasında benzer sonuçlar bildirmiştir. Self-etch adeziv sistemleriyle tensile bağ kuvvetinin (TBS) NaOCl uygulamasından olumsuz etkilendiğini bununla birlikte etch and rinse adezivlerle kullanıldığında önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ancak Correr ve arkadaşları süt dişlerinde, 60 saniye boyunca % 10 NaOCl uygulamasının, kullanılan adeziv sistemden bağımsız olarak makaslama bağ dayanımını önemli ölçüde etkilemediğini bulmuşlardır (Correr, Puppin-Rontani, Correr-Sobrinho, Sinhoret, & Consani, 2004).

Bir in vivo pilot çalışmada, Saboia ve arkadaşları asitlemeden sonra ve Prime & Bond 2.1 veya Single Bond SB kullanımından önce, % 10 NaOCl çözeltisinin kollajen uzaklaştırmasının kompozit restorasyonların özellikleri üzerindeki 2 yıllık etkisini değerlendimişlerdir. NaOCl uygulamasının restorasyonların klinik performansını önemli ölçüde etkilemediğini bulmuşlardır (Saboia Vde, Almeida, Rittet, Swift, & Pimenta, 2006).

Buna karşılık Shinohara ve arkadaşları,% 10 NaOCl jel uygulamasının ardından Single Bond, Prime & Bond NT veya Gluma One Bond'un

dentin arayüzünde mikro sızıntıyı önemli ölçüde artırdığını bulmuştur (Shinohara, Bedran-de-Castro, Amaral, & Pimenta, 2004).

Dezavantajları ve Yan Etkileri

Sodyum hipoklorit çözeltisi, aşındırıcı bir reaksiyon oluşturan çok güçlü bir oksitleyicidir; bu nedenle büyük bir özenle uygulanmalıdır. Giysileri ağartma eğiliminin yanı sıra kötü bir tada sahiptir ve özellikle yüksek konsantrasyonlarda çevre doku üzerinde tahriş edici etkilere sahiptir (Bin-Shuwaish, 2016).

Benzalkonyum Klorür

Benzalkonyum klorür, alkilbenzildimetil amonyum klorürlerin bir karışımıdır ve geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip bir kuaterner amonyum grubu içeren azotlu katyonik bir ajandır. Tubulicid (Global Dental Products, Bellmore, NY, ABD), üç şekilde gelen etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren bir kuaterner amonyum bileşiğidir: Tubulicid Red, üretici tarafından smear tabakasını kaldırmadan temizlik için kullanılması tavsiye edilen% 1,0 sodyum florür içerir; Tubulicid Blue, kronların veya köprülerin simantasyonundan önce tüm dişi veya birden fazla dişi dezenfekte etmek için kullanılır; ve Tubulicid Plus'ın daha güçlü bir temizleyici olduğu ve smear tabakasını uzaklaştırmak ve dentin tübüllerini açmak için bir kök kanalı irriganı olarak kullanıldığı iddia edilmiştir.

Antimikrobiyal Etkinliği

Genellikle %0,4- 1,6' lık konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Bakteri hücre duvarını erittikten sonra, bakteri hücre proteinlerini denatüre edip, sitoplazmik membranın işlevinini bozarak etki göstermektedir. Benzalkonyum klorür, S. mutans, Streptococcus salivarius ve S. aureus gibi mikroorganizmalara karşı güçlü bir antibakteriyel ajan olarak tanımlanmıştır. Ancak aktivitesinin CHX'ten daha az olduğu bildirilmiştir (Turkun, Ozata, Uzer, & Ates, 2005).

Pulpaya Etkisi

Bir kavite dezenfektanı olarak benzalkonyum klorürün pulpa ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Klorheksidinde olduğu gibi, benzalkonyum klorürün, rezin restorasyonunun dentin ile adeziv bağını koruyabilen etkili bir MMP inhibitörü olduğu belgelenmiştir (Sabatini & Patel, 2013; Shafiei & Memarpour, 2012; Sharma, Nainan, & Shivanna, 2009).

Sabatini ve Patel (Sabatini & Patel, 2013), iki etch and rinse adeziv (Optibond Solo Plus ve All-Bond 3) kullanarak farklı benzalkonyum klorür konsantrasyonlarının adeziv arayüzlerin korunması üzerindeki etkilerini değerlendimiştir. % 0,5 ve% 1,0 konsantrasyonlarda benzalkonyum klorür uygulanan Optibond Solo Plus kullanılan gruplarda ve % 0,25

ve% 0,5 konsantırasyonlarda benzalkonyum klorür uygulanan, All-Bond 3 kullanılan gruplarda bağ gücünde iyileşme bildirilmiştir. Tüm konsantrasyonlarda benzalkonyum klorürün 18 ay sonra bağ stabilitesini artırdığını bulmuşlardır. Sharma ve arkadaşları iki in vitro çalışmaya dayanarak, kavite dezenfektanı olarak Tubulicid Red kullanıldığında sadece etch-and-rinse bonding sistemlerinin kullanılmasını önermiştir (Sharma et al., 2009).

Sharma ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine, Türkün ve arkadaşları (Türkün, Türkün, & Kalender, 2004) Tubulicid Red'in Clearfil SE Bond ve Prompt L-Pop'un (her ikisi de self etch adeziv) sızdırmazlık özelliğini önemli ölçüde etkilemediğini bulmuşlardır. Pappas ve arkadaşlarının kavite dezenfektanlarının dentine makaslama bağlanma kuvvetlerini değerlendirdikleri bir çalışmada, dişlere %4' lük klorheksidin (Dial Surgical), Tubulicid Red ve %6' lık NaOCl solüsyonlarını uygulayarak etch and rinse adeziv sistemi ile restorasyonlarını tamamlamışlardır. Çalışmada hiçbir kavite dezenfeksiyon yöntemi uygulanmayan kontrol grubunda makaslama bağlanma kuvveti, işlem uygulanan gruplara göre anlamlı derecede düşük görülmüştür (Pappas, Burns, Moon, & Coffey, 2005).

Dezavantajları ve Yan Etkileri

Yüksek konsantrasyondaki benzalkonyum klorür çözeltileri, alerjik reaksiyonlara ve toksik etkilere neden olabilir ve% 10 veya daha fazla bir konsantrasyon yutulduğunda, ölüme bile yol açabilecek ciddi komplikasyonlar meydana gelebilir (Bin-Shuwaish, 2016).

İyodin solüsyonları

İyot esaslı dezenfektanlar, mikroorganizmalar üzerinde geniş kapsamlı etkileri olan değişken çözümlerdir. Bu ajanların antibakteriyel etkileri, bu solüsyonlarda bulunan moleküler iyot (I2) varlığına bağlanmaktadır (Xu et al., 2009). ORA- 5 (Canker Sore Medicine), piyasada bulunan ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan iyot esaslı dezenfektandır. İçeriğinde bakır sülfat ve iyot bulunmaktadır. Esasen ağız içi yaralarda ve aftlarda dezenfeksiyon amaçlı kullanılmasına rağmen kavite dezenfektanı olarak kullanılan çalışmalar da mevcuttur (Uygun, 2007).

Antimikrobiyal Etkinliği

İyot dezenfektanlar, bakterisidal biyositlerdir. İyot, bakteri hücresinin proteinlerine, nükleotidlerine ve yağ asitlerine saldırarak onları yok etme özelliğine sahiptir. Plaktaki bakterileri ortaya çıkardığı ve ortadan kaldırdığı bildirilmiştir ve bunların karyojenik bakterilere karşı etkinliği de belgelenmiştir (Simratvir, Singh, Chopra, & Thomas, 2010; Xu et al., 2009). Hızlı ve güçlü bir etkinliğe sahiptir. Etkinliği uygulama süresine,

ısıya, pH'sına ve konsantrasyona bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Uygun, 2007).

Simratvir ve arkadaşları (Simratvir et al., 2010) erken çocukluk çağı çürükleri olan çocuklarda S. mutans sayımlarında % 10 konsantrasyonunda iyot solüsyonunun etkinliğini değerlendirmiş ve 12 aylık tedaviden sonra S. mutans seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Xu ve arkadaşları (Xu et al., 2009), çürük lezyonları olan 6-9 yaş arası çocuklarda tükrükteki S. mutanları 6 ay boyunca önemli ölçüde azaltmak için PVP-I / florür köpüğü uygulamasının etkili olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, 1 yıl sonra, PVP-I / florür köpüğü, normal florür köpüğü ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılıklar göstermemiştir.

Restoratif Tedaviye Etkisi

İyot dezenfektanların restoratif tedavi üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, bu etkiler kullanılan materyalin türüne göre değişiklik göstermektedir (Cunningham & Meiers, 1997; da Silva et al., 2006; Türkün et al., 2004). da Silva ve arkadaşları (da Silva et al., 2006),% 2 konsantrasyonnunda bir iyot solüsyonunun farklı adeziv sistemlerin µTBS'si üzerindeki etkisinin materyale göre değiştiğini belirtmişlerdir. Etanol ve su esaslı adeziv sistemleri (Single Bond, Clearfil SE Bond ve Opti-Bond Plus) kullanıldığında µTBS'nin önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, aseton esaslı bir adeziv sistemi (Prime & Bond NT) ile kullanıldığında ise bağlanma gücünün etkilenmediğini belirtmişlerdir.

Bir başka çalışmada, Cunningham ve Meiers (Cunningham & Meiers, 1997) sağlam dentin için rezin modifiye cam iyonomer simanların (Fuji II LC, Photac-Fil, and Vitremer) makaslama bağ dayanımı üzerindeki % 0.11'lik iyot solüsyonunun (I2-KI / CuSO4) etkisini % 2 CHX ile karşılaştırmış ve iyot solüsyonunun Vitremer ve Fuji II LC'nin dentine bağlanma kuvvetlerini önemli ölçüde düşürdüğünü buldular. Bunun tersine, CHX'in test edilen materyallerden herhangi birinin dentine bağlanmasını önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür.

Ora-5 (Mchenry Laboratories, Edna, TX, ABD),% 0.3 iyot,% 0.15 potasyum iyodür ve% 5.5 bakır sülfattan oluşan ticari olarak temin edilebilen I2-KI / CuSO4 esaslı bir oral dezenfektandır. CHX ve benzalkonyum klorür içerikli dezenfektanlarla karşılaştırıldığında Ora-5'in, Clearfil SE Bond ile bağlanmadan önce dentine uygulandığında kompozit restorasyonların sızdırmazlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Sharma et al., 2009). Bu sonuçlar, Ora-5'in Clearfil SE Bond veya Prompt L-Pop (self-etch bonding sistemleri) ile uygun bir dezenfektan olmadığını tanımlayan ve diğer dezenfektanlarla kıyasla (2% CHX

and benzalkonyum klorür) bağ arayüzünde boşluk oluşumlarına neden olan Türkün ve arkadaşlarının (Türkün et al., 2004) sonuçlarıyla uyumluydu. Meiers ve Shook (Meiers & Shook, 1996), Syntac adeziv sistemi kullanıldığında Ora-5'in kompozitin dentine makaslama bağ dayanımını olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir. Ancak, Tenure adeziv sistemi ile olumsuz etkiler bildirmemişlerdir.

Dezavantajları ve yan etkileri

İyot aşırı duyarlılığı, bu ürünler kullanıldığında dikkat edilmesi gereken belgelenmiş bir yan etkidir. İyotun gebelikte kullanılması kontrendikedir ve metabolik komplikasyonlara neden olabileceği için tiroid patozlu hastalarda da kontrendikedir (Bin-Shuwaish, 2016).

Lazerler

Lazerler, farklı dalga boylarında ışınlar yayan cihazlardır. "LAZER" kelimesinin açılımı 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radition'dur. Bir lazer cihazında, aktif ortam, stimülasyon üzerine ışınları oluşturmaktan sorumludur. Işınları oluşturan farklı aktif ortamlar ile farklı türlerde lazerler üretilmiştir. Bu ortam, erbiyum ytriyum, alüminyum ve garnet lazerlerde olduğu gibi katı halde (Er: YAG); karbondioksit (CO2) lazerlerde olduğu gibi gaz; veya diyot lazerlerdeki gibi yarı iletken olabilir. 1960'larda klinik diş hekimliğine girişlerinden bu yana, diş hekimliğinde oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Çürük temizliği ve kavite preperasyonu, periodontal cerrahi, estetik tedaviler, dişeti şekillendirilmesi, postoperatiş diş hassasiyetleri, sert ve yumuşak dokulardaki cerrahi girişimler, implant ve periimpaltitis tedavileri, kök kanallarının sterilizasyonu gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Verma, Maheshwari, Singh, & Chaudhari, 2012).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Er: YAG ve Er, Cr: YSGG lazerlerinin diş yapılarını kesmek için onay vermesinden sonra, bu lazerler restoratif diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmış ve araştırılmıştır. Er: YAG, Er, Cr: YSGG, CO2 ve Nd: YAG gibi lazerlerin debris ve smear tabakasını kaldırmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (Pohlhaus, 2012).

Antimikrobiyal Etkinliği

Lazer ışınlaması, bakteri hücresinin intratübüler sıvının genişlemesine neden olarak bakteriler üzerinde termal ve foto yıkıcı etkilere yol açar. Bu durum da bakteri hücresinin büyümesinde bozulmaya ve parçalanmaya neden olur (Mohan, Uloopi, Vinay, & Rao, 2016). de Sousa Farias ve arkadaşları, düşük seviyeli bir lazerle antimikrobiyal fotodinamik terapinin (aPDT) S. mutans biyofilmindeki canlı bakteri sayısını önemli ölçüde azalttığını bulmuştur (de Sousa Farias, Nemezio, Corona, Aires, & Borsatto, 2016).

Mohan ve arkadaşları (Mohan et al., 2016), farklı dezenfektanların (diyot lazer dahil) antimikrobiyal aktivitelerini karşılaştırmak için oklüzal çürük lezyonu olan 80 adet daimi azı dişini kullanarak yaptıkları çalışmalarında S. mutans ve Lactobacilli'de diyot lazer grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli düşüşler gösterdiğini bulmuşlardır. Bununla birlikte bu antimikrobiyal aktivite, % 2 CHX ile elde edilenden önemli ölçüde farklı değildi. Türkün ve arkadaşları, Er, Cr: YSGG lazeri 0.75 W ve 1W güç çıkışında kullanıldığında, S. mutans'a karşı antibakteriyel etkisini değerlendiren çalışmalarında Er, Cr: YSGG lazerin glukonat bazlı kavite dezenfektanına benzer etkide olduğunu bulmuşlardır. 0.75 W güç ayarlarında bile Er, Cr: YSGG lazer ile yeterli dezenfeksiyonun sağlanabileceği gösterilmiştir (Türkün, Türkün, Celik, & Ateş, 2006).

Pulpaya Etkisi

Lazer ışınlamasının pulpal dokular ve çevreleyen yumuşak dokular üzerindeki zararlı etkisi, absorbe edilen enerjinin sıcaklığı ve büyüklüğü, dalga boyu ve uygulanma süresi gibi birçok faktörden etkilenir. Bu zararlı etkileri en aza indirmek için önerilen ayarlara uyulmalı ve önlemler alınmalıdır. Örneğin, Er: YAG lazerleri kullanırken pulpal irritasyonu önlemek için su her zaman lazer ile birlikte kullanılmalıdır (Kimura et al., 2003).

Restoratif Tedaviye Etkisi

Literatürde, adeziv sistemlerin lazerle ışınlanmış dentinin bağlanma etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda lazer ışınlamasından sonra bağ kuvveti değerlerinde azalma bildirilirken, diğerleri (Mobarak et al., 2010) arttığını bulmuştur (Celik, Ozel, Bağiş, & Erkut, 2010; Pameijer & Stanley, 1998). Kavite dezenfeksiyonu olarak Er, Cr: YSGG lazerin kullanıldığı bir çalışmada, lazer ışımasının mikrotensil bağ kuvvetini artırdığı bulunmuştur (Pameijer & Stanley, 1998). Çelik ve arkadaşları (Celik et al., 2010) Er, Cr: YSGG lazerin etch-and-rinse (Adper Single Bond 2) adeziv sistemi ile kavite dezenfektanı olarak kullanımını, önceden lazerle ışınlanmamış gruplara veya self-etch adeziv kullanılan gruplara (Clearfil Bond) kıyasla µTBS'nin önemli ölçüde arttığını bulmuştur. Öznurhan ve arkadaşları (Oznurhan, Ozturk, & Ekci, 2015), Prime&Bond NT adeziv uygulanmadan önce KTP ile ışınlanmış dişlerin, lazer ışınlaması olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek µTBS sergilediğini bulmuşlardır.

Dezavantajları ve Yan Etkileri

Lazerler, pahalı bir tedavi yöntemi olmanın yanı sıra, intraoral olarak kullanılmadan önce personelin özel eğitimini gerektirir ve uygulanırken belirli güvenlik önlemleri alınmalıdır. Olası herhangi bir göz hasarını ön-

lemek için göz koruması hastalar, diş hekimleri ve personel için zorunlu olmalıdır. Sert / yumuşak dokular veya pulpa üzerinde herhangi bir yan etkiden kaçınmak için gerçekleştirilen her prosedür için üreticinin talimatlarına kesinlikle uyulmalıdır (Pohlhaus, 2012).

Ozon

Ozon (O_3), oksijenin aktive edilmiş oksijen atomlarına foto-ayrışması ile doğal olarak üretilen ve daha sonra başka oksijen molekülleri ile reaksiyona giren açık, kararsız bir gazdır. Dental uygulamalarında ozon, gaz, su veya yağ olarak farklı formlarda kullanılabilir. Ozon ilk olarak 1920'lerde Dr Parr tarafından klinik uygulamada dezenfektan olarak kullanılmıştır. 1950 yılında Dr. Fisch, Almanya'da diş hekimliği prosedürleri için ozonlanmış suyu ilk kullanan kişi oldu (Naik, K, Kohli, Zohabhasan, & Bhatia, 2016).

Antimikrobiyal Etkinliği

Ozonun güçlü bir oksitleyici olduğu bilinmektedir. Oksitleyici özelliği sayesinde bakteri hücre duvarını ve sitoplazmik zarını bozarak ve dolayısıyla mikroorganizmayı yok ederek antibakteriyel aktivite göstermektedir Oksitleme potansiyelinin klorürünkinden 1.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Naik et al., 2016).

Ozonun oral mikroorganizmalara, özellikle S. mutans'a karşı antimikrobiyal etkinliği literatürde belgelenmiştir (Baysan & Lynch, 2004; Fagrell, Dietz, Lingström, Steiniger, & Norén, 2008; Polydorou, Pelz, & Hahn, 2006). Bir in vitro çalışmada, 2,100 ppm, 80 san ozon uygulamasıyla enfekte bir kavitedeki mikroorganizmaların sayısını azalttığı, böylece ozonun çürük kavitelerini dezenfekte etme potansiyeline sahip olduğu varsayılmıştır (Polydorou et al., 2006). Ozonun çeşitli sürelerde uygulanmasıyla dezenfektan etkisi araştırılmış, etkili antimikrobiyal aktivite için ozon uygulama sürelerinin 10 ila 60 saniye arasında olduğu bildirilmiştir. 20 saniye ve daha uzun süre ozon uygulamasının oral mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında etkili olduğu belirtilmiştir. (Baysan & Lynch, 2004; Fagrell et al., 2008).

Baysan ve arkadaşları da (Baysan & Lynch, 2004), 20 saniye ozon uygulamasının birincil çürük lezyonlarında mikroorganizmaların% 99,9'unu ortadan kaldırabildiğini bulmuşlardır. 10 saniyelik uygulama için ozon, S. mutans ve Streptococcus sobrinus'un sayısını azaltabilmiştir. Benzer şekilde, Fagrell ve arkadaşları (Fagrell et al., 2008), 20 saniye veya daha uzun süre ozon tedavisinin farklı oral mikroorganizmaları in vitro olarak ortadan kaldırmada etkili olduğunu bulmuştur.

Restoratif Tedaviye Etkisi

Ozonun dental kompozitlerin bağlanma kuvveti üzerindeki etkisi birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları, pit ve fissür örtücülerde olduğu gibi, ozon uygulamasının mine üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve mine bağlanma kuvveti veya mikro sızıntısı üzerinde hiçbir etki bildirmemiştir (Marchesi et al., 2012). Ayrıca, pit ve fissürlerin örtülmesinden önce ozonun profilaktik uygulaması için uygun olduğu bildirilmiştir. Marchesi ve arkadaşları (Marchesi et al., 2012) 80 saniyelik ozon uygulamasının fissür örtücüler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, Concise ve UltraSeal XT Plus fissür örtücülerin minedeki makaslama bağ dayanımına ve mikro sızıntıya etkisinin ozon uygulaması yapılan ve yapılmayan gruplarda önemli ölçüde bir farklılık bulunmamıştır. Ozonun mine bağ kuvvetini olumsuz etkilemediğini veya mikro sızıntıda bir artışa neden olmadığını belirtmişlerdir.

Ozonu farklı kavite dezenfektanlarla karşılaştıran, Günes ve arkadaşları (Güneş et al., 2014) ozonun kavite dezenfektanı olarak geleneksel yöntemlere göre daha başarılı olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarında, kontrol grubu ve CHX, BAC, NaOCl ve diyot lazerlerle tedavi edilen gruplara kıyasla ozon ile tedavi edilen grupta en az mikro sızıntı gözlendiğini belirtmişlerdir.

Bununla birlikte, Cehreli ve arkadaşları (Cehreli, Yalcinkaya, Guven-Polat, & Cehreli, 2010), ozon uygulamasının mikro sızıntı miktarını önemli ölçüde azalttığını ve fissür örtücülerin daha iyi adaptasyonunu gösterdiğini bulmuşlardır. Schmidlin ve arkadaşları (Schmidlin, Zimmermann, & Bindl, 2005) yaptıkları çalışmaya göre 60 saniye süreyle ozon uygulamasının, tek başına veya ardından florür ve ksilitol içeren bir antioksidan uygulaması ile minedeki makaslama bağ dayanımınında önemli bir artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Pires ve arkadaşları da (Pires, Ferreira, Oliveira, Silva, & Melo, 2013), 20 saniyelik ozon uygulamasından sonra makaslama bağ dayanımının etch and rinse adeziv sistemi için self-etch sistemden daha yüksek olduğunu bulmuştur.

Bununla birlikte, Rodrigues ve arkadaşları (Rodrigues, Souza, Soares, Lopes, & Estrela, 2011) tarafından asitle aşındırma öncesi ozon uygulamasının etkisi üzerine yapılan bir çalışma, asit uygulama sonrası ozon ile tedavi edilen gruba veya olmayan gruba kıyasla dentin-kompozit rezin arayüzünde µTBS azaldığını bildirmiştir. Benzer bulgular Dalkılıc ve arkadaşları tarfından da bulunmuştur. Dentin mikrotensil bağ kuvvetini 60 saniye ozon uygulaması ile değerlendirmiş ve ozon uygulamasının bağ kuvvetini düşürdüğünü belirtmişlerdir (Dalkilic, Arisu, Kivanc, Uctasli, & Omurlu, 2012). Bağ kuvvetinde meydana gelen bu azalma, polimerizasyon sırasında meydana gelen oksijen varlığının, polimerizasyonu

etkileyerek serbest radikallerle reaksiyona girebilmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu nedenle, yüksek dengesizliği nedeniyle, ozon hızla oksijene dönüşür ve adeziv materyalin polimerleşmesini önleyerek rezin dentinin bağlanmasını azaltabilir. Bunun nedeni, oksijenin reaktivitesinin monomerinkinden çok daha büyük olmasından kaynaklanır. Benzer şekilde, hidrojen peroksit veya karbamid peroksit gibi diş beyazlatmadan sonra, rezidüel oksijen varlığına bağlı olarak bağ kuvvetinde azalma görülmüştür (Rodrigues et al., 2011).

Dezavantajları ve Yan Etkileri

Ozon, lazerlerde olduğu gibi klinik diş hekimliğinde umut verici bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, bu cihazlar geleneksel dezenfektanlarla karşılaştırıldığında oldukça pahalıdır. Ozon cihazları, güçlü oksitleyici etkisi ve potansiyel toksisitesi nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır; bu nedenle, yönetim için üretici tarafından önerilen protokole kesinlikle uyulmalıdır (Naik et al., 2016).

Propolis

Diş hekimliği uygulamalarında geleneksel tıbbın tamamlayıcısı olarak doğal terapötiklerin kullanımına olan ilginin son yıllarda arttığı bildirilmiştir (Akca et al., 2016; Kalyoncuoğlu, Gönülol, Özsezer Demiryürek, & Bodrumlu, 2015). Doğal olarak türetilmiş farklı dezenfektanlar kullanılmış ve antimikrobiyal aktiviteleri ve restoratif prosedürler üzerindeki etkileri açısından test edilmiştir. Bunlardan biri de propolistir. Propolis, bazı ağaç tomurcuklarında bulunan ve bal arıları tarafından toplanan rezin benzeri bir malzemedir ve bu nedenle arı ürünlerini içerir (Akca et al., 2016).

Antimikrobiyal etkinliği

Propolisin S. mutans ve diğer oral patojenlere karşı antimikrobiyal etkinliği olduğu belgelenmiştir. Akca ve arkadaşlarının (Akca et al., 2016) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada, hem CHX hem de propolisin streptokoların biyofilmlerine eşit etki ettikleri bulunmuştur ve yazarlar ayrıca propolisin Gram-pozitif bakterileri Gram-negatif bakterilere göre inhibe etmede daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Restotarif Tedaviye Etkisi

Propolis özü dezenfektanlarının restoratif tedavi üzerindeki etkilerini değerlendiren birkaç çalışma vardır (Arslan et al., 2012; Kalyoncuoğlu et al., 2015; Oznurhan et al., 2015; Perote, Kamozaki, Gutierrez, Tay, & Pucci, 2015). Arslan ve arkadaşları (Arslan et al., 2012), etch and rinse adeziv sistemi (Adper Single Bond 2) kullanıldığında% 30 propolis ekstraktının diğer dezenfektanlardan önemli ölçüde farklı olmadığını bul-

muşlardır. Bununla birlikte, self-etch adeziv sistem gruplarında (All Bond SE) propolis grubu, dentin kenarlarında kontrol grubuna göre daha fazla mikro sızıntı göstermiştir. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada Kalyoncuoğlu ve arkadaşları (Kalyoncuoğlu et al., 2015), self-etch adeziv sistem (Clearfil SE Bond) varlığında, kök kanalı irrigantı olarak% 20 propolis ekstraktının dentin µSBS üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

MMP inhibitörleri olarak propolis ekstraktlarının etkisi yakın zamanda Perote ve arkadaşları (Perote et al., 2015) tarafından araştırılmıştır. Çalışmalarında, asitlemeden sonra ve Adper Single Bond 2 uygulamasından önce 60 saniye boyunca farklı propolis ekstraktları (% 10 etanol, sulu ekstrakt ve% 70 etanol ekstresi) uyguladılar. Sonuçlar, bu propolis solüsyonlarının µTBS üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermediğini; bununla birlikte, bu solüsyonların 6 aylık yaşlandırma sonrasında bağlanma arayüzünde herhangi bir kayba engel olmadığını da bulmuşlardır.

SONUÇ

Farklı dezenfektanların antibakteriyel etkinlikleri yapılan çaışmalarda iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bununla birlikte bazı ajanların antimikrobiyal etkinliği, uygulama yüzdesine ve süresine göre değişmektedir.

Kavite dezenfektanının seçimi kullanılan adeziv sistemin türüne göre olmalıdır.

Dezenfektan uygulamasının diş / restorasyon bağlanması üzerindeki etkisinin materyale bağlı olduğuna inanılmasına rağmen, literatürde etch and rinse adeziv sistemleri kullanıldığında % 2 CHX solüsyonlarının kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Lazer ve ozon cihazları gibi modern dezenfeksiyon yöntemleri, adeziv sistemler ve restoratif materyaller ile biyouyumluluk açısından umut verici sonuçlar sergilemektedir. Bununla birlikte, herhangi bir yan etkiden kaçınmak için bu cihazlar dikkatle kullanılmalıdır.

Propolis gibi doğal dezenfektanların kullanımına ilişkin yeterli klinik ve laboratuar kanıt yoktur; bu nedenle, bu ürünleri değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Akca, A. E., Akca, G., Topçu, F. T., Macit, E., Pikdöken, L., & Özgen, I. (2016). The Comparative Evaluation of the Antimicrobial Effect of Propolis with Chlorhexidine against Oral Pathogens: An In Vitro Study. *Biomed Res Int, 2016*, 3627463. doi: 10.1155/2016/3627463

Akcay, M., Sari, S., Duruturk, L., & Gunhan, O. (2015). Effects of sodium hypoclorite as disinfectant material previous to pulpotomies in primary teeth. *Clin Oral Investig, 19*(4), 803-811. doi: 10.1007/s00784-014-1296-0

Al-Omari, W. M., Al-Omari, Q. D., & Omar, R. (2006). Effect of cavity disinfection on postoperative sensitivity associated with amalgam restorations. *Oper Dent, 31*(2), 165-170. doi: 10.2341/05-8

Arslan, S., Yazici, A. R., Görücü, J., Pala, K., Antonson, D. E., Antonson, S. A., & Silici, S. (2012). Comparison of the effects of Er,Cr:YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives. *Lasers Med Sci, 27*(4), 805-811. doi: 10.1007/s10103-011-0980-4

Baysan, A., & Lynch, E. (2004). Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *Am J Dent, 17*(1), 56-60.

Bin-Shuwaish, M. S. (2016). Effects and Effectiveness of Cavity Disinfectants in Operative Dentistry: A Literature Review. *J Contemp Dent Pract, 17*(10), 867-879. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1946

Brännström, M., & Nyborg, H. (1973). Cavity treatment with a microbicidal fluoride solution: growth of bacteria and effect on the pulp. *J Prosthet Dent, 30*(3), 303-310. doi: 10.1016/0022-3913(73)90187-x

Breschi, L., Cammelli, F., Visintini, E., Mazzoni, A., Vita, F., Carrilho, M., . . . Pashley, D. (2009). Influence of chlorhexidine concentration on the durability of etch-and-rinse dentin bonds: a 12-month in vitro study. *J Adhes Dent, 11*(3), 191-198.

Campos, E. A., Correr, G. M., Leonardi, D. P., Pizzatto, E., & Morais, E. C. (2009). Influence of chlorhexidine concentration on microtensile bond strength of contemporary adhesive systems. *Braz Oral Res, 23*(3), 340-345. doi: 10.1590/s1806-83242009000300019

Cehreli, S. B., Yalcinkaya, Z., Guven-Polat, G., & Cehreli, Z. C. (2010). Effect of ozone pretreatment on the microleakage of pit and fissure sealants. *J Clin Pediatr Dent, 35*(2), 187-190. doi: 10.17796/jcpd.35.2.v2gn643k3774j014

Celik, C., Ozel, Y., Bağiş, B., & Erkut, S. (2010). Effect of laser irradiation and cavity disinfectant application on the microtensile bond strength of different adhesive systems. *Photomed Laser Surg, 28*(2), 267-272. doi: 10.1089/pho.2009.2509

Correr, G. M., Puppin-Rontani, R. M., Correr-Sobrinho, L., Sinhoret, M. A., & Consani, S. (2004). Effect of sodium hypochlorite on dentin bonding in primary teeth. *J Adhes Dent, 6*(4), 307-312.

Cunningham, M. P., & Meiers, J. C. (1997). The effect of dentin disinfectants on shear bond strength of resin-modified glass-ionomer materials. *Quintessence Int, 28*(8), 545-551.

da Silva, N. R., Calamia, C. S., Coelho, P. G., Carrilho, M. R., de Carvalho, R. M., Caufield, P., & Thompson, V. P. (2006). Effect of 2% iodine disinfecting solution on bond strength to dentin. *J Appl Oral Sci, 14*(6), 399-404. doi: 10.1590/s1678-77572006000600003

Dalkilic, E. E., Arisu, H. D., Kivanc, B. H., Uctasli, M. B., & Omurlu, H. (2012). Effect of different disinfectant methods on the initial microtensile bond strength of a self-etch adhesive to dentin. *Lasers Med Sci, 27*(4), 819-825. doi: 10.1007/s10103-011-0987-x

de-Melo, M. A., Goes Dda, C., de-Moraes, M. D., Santiago, S. L., & Rodrigues, L. K. (2013). Effect of chlorhexidine on the bond strength of a self-etch adhesive system to sound and demineralized dentin. *Braz Oral Res, 27*(3), 218-224. doi: 10.1590/s1806-83242013005000008

de Almeida Neves, A., Coutinho, E., Cardoso, M. V., Lambrechts, P., & Van Meerbeek, B. (2011). Current concepts and techniques for caries excavation and adhesion to residual dentin. *J Adhes Dent, 13*(1), 7-22. doi: 10.3290/j.jad.a18443

de Sousa Farias, S. S., Nemezio, M. A., Corona, S. A., Aires, C. P., & Borsatto, M. C. (2016). Effects of low-level laser therapy combined with toluidine blue on polysaccharides and biofilm of Streptococcus mutans. *Lasers Med Sci, 31*(5), 1011-1016. doi: 10.1007/s10103-016-1944-5

Di Hipólito, V., Rodrigues, F. P., Piveta, F. B., Azevedo Lda, C., Bruschi Alonso, R. C., Silikas, N., . . . Perlatti D'Alpino, P. H. (2012). Effectiveness of self-adhesive luting cements in bonding to chlorhexidine-treated dentin. *Dent Mater, 28*(5), 495-501. doi: 10.1016/j.dental.2011.11.027

Dionysopoulos, D. (2016). Effect of digluconate chlorhexidine on bond strength between dental adhesive systems and dentin: A systematic review. *J Conserv Dent, 19*(1), 11-16. doi: 10.4103/0972-0707.173185

Ercan, E., Erdemir, A., Zorba, Y. O., Eldeniz, A. U., Dalli, M., Ince, B., & Kalaycioglu, B. (2009). Effect of different cavity disinfectants on shear bond strength of composite resin to dentin. *J Adhes Dent, 11*(5), 343-346.

Fagrell, T. G., Dietz, W., Lingström, P., Steiniger, F., & Norén, J. G. (2008). Effect of ozone treatment on different cariogenic microorganisms in vitro. *Swed Dent J, 32*(3), 139-147.

Fardal, O., & Turnbull, R. S. (1986). A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. *J Am Dent Assoc, 112*(6), 863-869. doi: 10.14219/jada.archive.1986.0118

Fawzy, A. S., Amer, M. A., & El-Askary, F. S. (2008). Sodium hypochlorite as dentin pretreatment for etch-and-rinse single-bottle and two-step self-etc-

hing adhesives: atomic force microscope and tensile bond strength evaluation. *J Adhes Dent, 10*(2), 135-144.

Gendron, R., Grenier, D., Sorsa, T., & Mayrand, D. (1999). Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clin Diagn Lab Immunol, 6*(3), 437-439.

Gunaydin, Z., Yazici, A. R., & Cehreli, Z. C. (2016). In Vivo and In Vitro Effects of Chlorhexidine Pretreatment on Immediate and Aged Dentin Bond Strengths. *Oper Dent, 41*(3), 258-267. doi: 10.2341/14-231-c

Güneş, Ş., Bahsi, E., İnce, B., Çolak, H., Dalli, M., Yavuz, İ., . . . Cangül, S. (2014). Comparative evaluation of the effects of ozone, diode laser, and traditional cavity disinfectants on microleakage. *Ozone: Science & Engineering, 36*(2), 206-211.

Hilton, T. J. (2009). Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Oper Dent, 34*(5), 615-625. doi: 10.2341/09-132-0

Kalyoncuoğlu, E., Gönülol, N., Özsezer Demiryürek, E., & Bodrumlu, E. (2015). Effect of propolis as a root canal irrigant on bond strength to dentin. *J Appl Biomater Funct Mater, 13*(4), e362-366. doi: 10.5301/jabfm.5000240

Kimura, Y., Yonaga, K., Yokoyama, K., Watanabe, H., Wang, X., & Matsumoto, K. (2003). Histopathological changes in dental pulp irradiated by Er:YAG laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Clin Laser Med Surg, 21*(6), 345-350. doi: 10.1089/104454703322650149

Loguercio, A. D., Stanislawczuk, R., Malaquias, P., Gutierrez, M. F., Bauer, J., & Reis, A. (2016). Effect of Minocycline on the Durability of Dentin Bonding Produced with Etch-and-Rinse Adhesives. *Oper Dent, 41*(5), 511-519. doi: 10.2341/15-023-l

Manfro, A. R., Reis, A., Loguercio, A. D., Imparato, J. C., & Raggio, D. P. (2012). Effect of different concentrations of chlorhexidine on bond strength of primary dentin. *Pediatr Dent, 34*(2), e11-15.

Marchesi, G., Petris, L. C., Navarra, C. O., Locatelli, R., Di Lenarda, R., Breschi, L., & Cadenaro, M. (2012). Effect of ozone application on the immediate shear bond strength and microleakage of dental sealants. *Pediatr Dent, 34*(4), 284-288.

Meiers, J. C., & Shook, L. W. (1996). Effect of disinfectants on the bond strength of composite to dentin. *Am J Dent, 9*(1), 11-14.

Mobarak, E. H. (2011). Effect of chlorhexidine pretreatment on bond strength durability of caries-affected dentin over 2-year aging in artificial saliva and under simulated intrapulpal pressure. *Oper Dent, 36*(6), 649-660. doi: 10.2341/11-018-l

Mobarak, E. H., El-Korashy, D. I., & Pashley, D. H. (2010). Effect of chlorhexidine concentrations on micro-shear bond strength of self-etch adhesive to normal and caries-affected dentin. *Am J Dent, 23*(4), 217-222.

Mohan, P. V., Uloopi, K. S., Vinay, C., & Rao, R. C. (2016). In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, Propolis, Diode Laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemp Clin Dent, 7*(1), 45-50. doi: 10.4103/0976-237x.177110

Naik, S. V., K, R., Kohli, S., Zohabhasan, S., & Bhatia, S. (2016). Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth????? *Open Dent J, 10*, 196-206. doi: 10.2174/1874210601610010196

Nedeljkovic, I., Teughels, W., De Munck, J., Van Meerbeek, B., & Van Landuyt, K. L. (2015). Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dent Mater, 31*(11), e247-277. doi: 10.1016/j.dental.2015.09.001

Oznurhan, F., Ozturk, C., & Ekci, E. S. (2015). Effects of different cavity-disinfectants and potassium titanyl phosphate laser on microtensile bond strength to primary dentin. *Niger J Clin Pract, 18*(3), 400-404. doi: 10.4103/1119-3077.151774

Pameijer, C. H., & Stanley, H. R. (1998). The disastrous effects of the "total etch" technique in vital pulp capping in primates. *Am J Dent, 11 Spec No*, S45-54.

Pappas, M., Burns, D. R., Moon, P. C., & Coffey, J. P. (2005). Influence of a 3-step tooth disinfection procedure on dentin bond strength. *J Prosthet Dent, 93*(6), 545-550. doi: 10.1016/j.prosdent.2005.03.005

Pascon, F. M., Kantovitz, K. R., Sacramento, P. A., Nobre-dos-Santos, M., & Puppin-Rontani, R. M. (2009). Effect of sodium hypochlorite on dentine mechanical properties. A review. *J Dent, 37*(12), 903-908. doi: 10.1016/j.jdent.2009.07.004

Perdigão, J., Lopes, M., Geraldeli, S., Lopes, G. C., & García-Godoy, F. (2000). Effect of a sodium hypochlorite gel on dentin bonding. *Dent Mater, 16*(5), 311-323. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00021-x

Perote, L. C., Kamozaki, M. B., Gutierrez, N. C., Tay, F. R., & Pucci, C. R. (2015). Effect of Matrix Metalloproteinase-inhibiting Solutions and Aging Methods on Dentin Bond Strength. *J Adhes Dent, 17*(4), 347-352. doi: 10.3290/j.jad.a34594

Pires, P. T., Ferreira, J. C., Oliveira, S. A., Silva, M. J., & Melo, P. R. (2013). Effect of ozone gas on the shear bond strength to enamel. *J Appl Oral Sci, 21*(2), 177-182. doi: 10.1590/1678-7757201302362

Pohlhaus, S. R. (2012). Lasers in dentistry: minimally invasive instruments for the modern practice. *Retrived, 7*, 2014.

Polydorou, O., Pelz, K., & Hahn, P. (2006). Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *Eur J Oral Sci, 114*(4), 349-353. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00363.x

Rodrigues, P. C., Souza, J. B., Soares, C. J., Lopes, L. G., & Estrela, C. (2011). Effect of ozone application on the resin-dentin microtensile bond strength. *Oper Dent, 36*(5), 537-544. doi: 10.2341/10-062-l

Sabatini, C., & Patel, S. K. (2013). Matrix metalloproteinase inhibitory properties of benzalkonium chloride stabilizes adhesive interfaces. *Eur J Oral Sci, 121*(6), 610-616. doi: 10.1111/eos.12089

Saboia Vde, P., Almeida, P. C., Rittet, A. V., Swift, E. J., Jr., & Pimenta, L. A. (2006). 2-year Clinical evaluation of sodium hypochlorite treatment in the restoration of non-carious cervical lesions: a pilot study. *Oper Dent, 31*(5), 530-535. doi: 10.2341/05-119

Schmidlin, P. R., Zimmermann, J., & Bindl, A. (2005). Effect of ozone on enamel and dentin bond strength. *J Adhes Dent, 7*(1), 29-32.

Shafiei, F., & Memarpour, M. (2012). Antibacterial activity in adhesive dentistry: a literature review. *Gen Dent, 60*(6), e346-356; quiz p.e357-348.

Sharma, V., Nainan, M. T., & Shivanna, V. (2009). The effect of cavity disinfectants on the sealing ability of dentin bonding system: An in vitro study. *J Conserv Dent, 12*(3), 109-113. doi: 10.4103/0972-0707.57634

Shinohara, M. S., Bedran-de-Castro, A. K., Amaral, C. M., & Pimenta, L. A. (2004). The effect of sodium hypochlorite on microleakage of composite resin restorations using three adhesive systems. *J Adhes Dent, 6*(2), 123-127.

Simratvir, M., Singh, N., Chopra, S., & Thomas, A. M. (2010). Efficacy of 10% Povidone Iodine in children affected with early childhood caries: an in vivo study. *J Clin Pediatr Dent, 34*(3), 233-238. doi: 10.17796/jcpd.34.3.l552816527xtv122

Singla, M., Aggarwal, V., & Kumar, N. (2011). Effect of chlorhexidine cavity disinfection on microleakage in cavities restored with composite using a self-etching single bottle adhesive. *J Conserv Dent, 14*(4), 374-377. doi: 10.4103/0972-0707.87201

Suma, N. K., Shashibhushan, K. K., & Reddy, V. S. (2017). Effect of dentin disinfection with 2% chlorhexidine gluconate and 0.3% iodine on dentin bond strength: an in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 10*(3), 223.

Turkun, M., Ozata, F., Uzer, E., & Ates, M. (2005). Antimicrobial substantivity of cavity disinfectants. *Gen Dent, 53*(3), 182-186.

Türkün, M., Türkün, L. S., Celik, E. U., & Ateş, M. (2006). Bactericidal effect of Er,Cr:YSGG laser on Streptococcus mutans. *Dent Mater J, 25*(1), 81-86.

Türkün, M., Türkün, L. S., & Kalender, A. (2004). Effect of cavity disinfectants on the sealing ability of nonrinsing dentin-bonding resins. *Quintessence Int, 35*(6), 469-476.

Uygun, G. (2007). Diş hekimliğinde el hijyeni ve lateks alerjisi. 5. *Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre kitabı*, 648-661.

Varoni, E., Tarce, M., Lodi, G., & Carrassi, A. (2012). Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatol, 61*(9), 399-419.

Verma, S. K., Maheshwari, S., Singh, R. K., & Chaudhari, P. K. (2012). Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. *Natl J Maxillofac Surg, 3*(2), 124-132. doi: 10.4103/0975-5950.111342

Vianna, M. E., Gomes, B. P., Berber, V. B., Zaia, A. A., Ferraz, C. C., & de Souza-Filho, F. J. (2004). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 97*(1), 79-84. doi: 10.1016/s1079-2104(03)00360-3

Xu, X., Li, J. Y., Zhou, X. D., Xie, Q., Zhan, L., & Featherstone, J. D. (2009). Randomized controlled clinical trial on the evaluation of bacteriostatic and cariostatic effects of a novel povidone-iodine/fluoride foam in children with high caries risk. *Quintessence Int, 40*(3), 215-223.

Bölüm 29

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Osman KUKULA[1]

1 Osman Kukula, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Dr. Öğretim Üyesi, okukula@gmail.com. Orcid No: 0000-0001-5503-2462.

Sıtma (Malarya); Plasmodium türü protozoonlar ile oluşan bu enfeksiyon hastalığı nöbetler halinde tekrarlayan ateş yükselmesi ile oluşan enfeksiyon hastalığıdır, sıtmanın özelliği belirtilerin nöbetlerle gelmesidir(1). Nöbet belirtileri başlamadan birkaç gün öncesinden hastada iştahsızlık, başağrısı, halsizlik, neşesizlik, sırt ve bacakta ağrılar oluşur, nöbetler şiddetli titremeyle ve yükselen ateşle başlar terleme ile biter(1).

Hastalığın yayılmasında anofel türü sivrisinekler rol oynar. Kan transfüzyonu ve kötü şırıngalarla hastalığın aktarıldığı bildirilmektedir(2). Malarya re-infeksiyona karşı etkin bir koruyucu immunite sağlamaz. Bunda plasmodiumların antijenik pleomorfizminin katkısı vardır. Ancak malaryalı bölgelerde uzun süre yaşayanlarda kısmi ve yetersiz bir immunite gelişebilir(2).

İnsanda enfeksiyon yapan türler: Plasmodium vivax, plasmodium falciparum, plasmodium malariae, plasmodium ovale'dir(3). Plasmodium falciparumun yaptığı sıtma, malign sıtma; diğerlerinin yaptığı sıtma, selim sıtma olarak da adlandırılır(2). En sık görüleni plasmodium vivaxdır(2). Plasmodium türleri arasında en fazla komplikasyon-ölüm riski gösteren plasmodium falciparumdur aynı zamanda bu tür, klorokine ve diğer bazı ilaçlara da direnç göstermesi nedeniyle sorun oluşturur(2).

Parazitin yaşam siklusu şu şekilde olmaktadır(4);

1-Sivrisineğin ısırması

2-Oluşan sporozoitlerin kana geçmesi

3-Primer eritrosit dışı dönem: Karaciğere geçip sporozitler doku şizontlarına dönüşmek üzere karaciğerde çoğalırlar.

4-Eritrositik dönemi oluşturmak üzere merozoitler halinde karaciğerden kana karışırlar. Bu dönemde eritrositler hedef haline gelir.

5-Kan şizontlarını meydana getirmek için eritrositler içinde çoğalırlar ve sonuçta eritrositleri parçalarlar. Bu bir çok kere tekrar edebilen bir siklustur.

6-Gametositler oluşur ve diğer bir dişi anofel sivrisineği tarafından alınmak üzere dolaşıma salınırlar.

Sıtmada temel tedavi ve proflaksi yaklaşımları şu şekildedir(1):

1. **Nedene yönelik proflaksi**
2. **Supresif tedavi**
3. **Terminal proflaksi**

4. **Radikal tedavi**
5. **Sivrisinek sokmasına karşı korunma**

1-Nedene yönelik proflaksi

Anofel ile alınan parazitlerin elimine edilmesi hedeflenir. Primakin nedene yönelik proflakside özellikle de falciparum sıtmasında yarar sağlayabilir ancak ciddi yan etkileri vardır. Falciparum sıtmasında proguanil ve primetamin nedene yönelik proflakside başarılıdır, fakat vivax sıtmasında etkinlikleri düşüktür.

2 –Baskılayıcı tedavi

Parazitlerin eritrositer dönemde elimine edilmesini amaçlanır. Malarya nöbetlerini önler. Parazitler dokuya geçince sekonder dönem oluşur, bu dönemde parazitleri etkilemez. İlaç bırakılınca tekrar nöbetler meydana gelebilir. Dirençli olan falciparum sıtmasında karaciğerde sekonder doku dönemi çoğunlukla oluşmaz. Bu nedenle baskılayıcı tedavi paraziti elimine edebilir.

3-Terminal proflaksi

Kişinin endemik bölgeyi terk etmesinden kısa bir süre önce veya terk ettikten sonra doku şizontosidi bir ilaç alması suretiyle yapılır.

4-Radikal Tedavi

Hastalık etkeninin vücuttan tamamen atılması hedeflenir. Gerek eritrositler içerisindeki dönem ve gerekse doku dönemi parazitleri elimine edilir. Selim sıtma tedavisi için uygulanabilir. Bu endikasyonda klorokin ve primakin kullanılır. En etkin araç insektisid uygulanan tül cibinlik kullanılmasıdır.

Klorokin fosfat:

- En çok kullanılan sıtma ilacıdır, kan şizontosididir, doku şekillerine etkisizdir.(2).

- Plasmodium vivax‘ın eritrositik formlarına karşı kinin ve mepakrine göre daha güçlü etki yapar. Klorokine duyarlı falsiparum suşlarına karşı da etkilidir. Parazitin doku şekilleri üzerine etkisi yoktur(2).

- Antimalaryal etkisi, parazitin DNA’sında baz-çiftleri arasına bağlanarak replikasyonu bozmasına bağlıdır. Parazitli eritrositlerde birikme eğilimi gösteren bir ilaçtır(2).

- Antimalaryal etkisinden başka etkileri de olan çok yönlü bir ilaçtır. Antiamibik ilaç olarak ve antiinflamatuvar ilaç olarak da kullanılır. Kinidin benzeri antiaritmik etkisi de vardır. Yan tesir olarak retinopati yapabilir(2).

GABA düzeyini azaltarak tonik klonik konvülsiyonlar oluşturabilir. Kinidin benzeri antiaritmik etkisi vardır. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz oluşturabilir. Yan tesir olarak irreversibl retinopati, konvülziyona neden olabilir(2).

Primakin:

- Doku şizontosidi ilaçtır, eritrositik tipler üzerine etkisizdirler(2).
- Selim sıtmanın radikal tedavisinde klorokin+primakin kullanılır(2).
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde şiddetli hemoliz yapabilir. Siyanoz ve methemoglobinemiye sebep olabilir. Nadiren agranülositoza neden olduğu bildirilmiştir. Santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisi nadir görülür(2).

Kinin:

- Kınakına bitkisinin kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir, ilk kullanılan antimalaryal ilaçtır(5).
- Klorokinin tedaviye girmesiyle sonra kullanımında azalma olmuştur ancak klorokine dirençli falciparum sıtmasının artmasıyla birlikte yeniden önem kazanmıştır. Kininin malarya tedavisindeki tek önemi klorokine dirençli plasmodium falciparum malaryasında kullanılmasıdır(6).
- Nöromüsküler bloker ve oksitosik etkisi vardır. Yüksek dozlarda verildiğinde uterusta kasılmalara ve hamilelerde düşüğe neden olur(2).
- Çinkonizm ve trombositopeni yapabilir. Bazı kimseler bilinmeyen nedenlerden ötürü, kinine aşırı duyarlık gösterirler. Bunlarda kinin ufak dozda alındığında bile çinkonizm denilen geçici bir sendroma neden olur. Bunun belirtileri ciltte döküntü, kaşıntı ve kızarma (flushing), kulak çınlaması ve işitme bozukluğu, renk görmede bozukluk, karın ağrısı, ateş yükselmesi ve dispnedir(2).
- Klorokin gibi şizontosid etki gösterir; ancak bu etkisi klorokininkinden daha zayıftır. Parazitlerin doku şekilleri üzerinde etkisi yoktur(2).

Meflokin:

- Kinin gibi kan şizontositidir. Klorokine ve diğer ilaçlara dirençli plasmodium falciparum malaryasının tedavisinde kullanılır(2). Epileptiklerde ve psikiyatrik bozukluğu olanlarda kontrendikedir(7).
- Kinin, kinidin veya kalbi deprese eden ilaçlarla birlikte kullanılırsa belirgin kardiyak yan etkiler meydana gelir(2,8).

Meflokin; plasmodium vivax'a karşı süpresif tedavi sağlar, klorokine dirençli plasmodium vivax'a karşı da etkilidir. Radikal tedavi gerekirse, primakin ile birlikte verilir(2).

Klorokine dirençli sıtmanın bulunduğu bölgelerde süpresif tedavi (önleme) için en tercih edilen ilaçtır(2,3).

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri ve sülfonamidler:

- Primetamin sülfonamidlerle kombine olarak sıtma tedavisinde kullanılır(2).
- Primetamin dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörüdür(7).
- Kandaki şizontlara etkilidir, doku şekillerine etkisi yoktur(2).
- Sülfonamidler, eritrositik formlar üzerinde pirimetamini potansiyalize ederler(2).

Proguanil (kloroguanid):

Bir ön-ilaç olup karaciğerde sitokrom P450 enzimi (CYP2C19) ile etkin şekli olan sikloguanil'e dönüşür, sikloguanil güçlü bir şizontosiddir(2).

Doksisiklin:

- Bir tetrasiklin türevi olan doksisiklin, klorokine dirençli falciparum malaryasında proflaktik olarak kullanılır(3).
- Akut sıtmada kininle kombine olarak kullanılır(2).
- Hamilelerde ve 12 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır(2).

Halofantrin:

- Dört malarya tipinin de eritrositik formuna etkilidir(2).
- EKG'de QT intervalini uzatır(6).
- Dirençli falciparum sıtmasında etkilidir(2).

Atovakuon:

- Plasmodium'un mitekondrial elektron transportunu sitokrom bc1'i bloke ederek engeller(9).
- AIDS'li hastalarda görülen fırsatçı pneumocystis carinii enfeksiyonlarında kotrimoksazolün alternatifidir(10). Diğer ilaçlara cevap vermeyen toxoplazma enfeksiyonlarında kullanılabilir(10).
- Dirençli falciparum tedavisinde kullanılır. Proguanille kombine olarak Plasmodium falciparum tedavisinde kullanılır(7).

KAYNAKLAR

1. Somer PDA. Sıtma (Malarya) ve Tedavisi. Klin Tıp Pediatri Derg. 15 Kasım 2018;10(6):35-40.
2. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ; 2002.
3. Amin NM. Prophylaxis for malaria. Helping world travelers come home healthy. Postgrad Med. 01 Eylül 1992;92(3):161-8.
4. Mokgethi-Morule T, N'Da DD. Cell based assays for anti-Plasmodium activity evaluation. Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci. 10 Mart 2016;84:26-36.
5. Shanks GD. Historical Review: Problematic Malaria Prophylaxis with Quinine. Am J Trop Med Hyg. 03 Ağustos 2016;95(2):269-72.
6. White NJ. The treatment of malaria. N Engl J Med. 12 Eylül 1996;335(11):800-6.
7. Lerchenfeldt S. BRS Pharmacology. 7.Baskı. Philapelphia: Wolters Kluwer; 2020.
8. Howland RD, Mycek MJ. Lippicott's İllustrated Reviews: Farmakoloji. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2009.
9. Birth D, Kao W-C, Hunte C. Structural analysis of atovaquone-inhibited cytochrome bc1 complex reveals the molecular basis of antimalarial drug action. Nat Commun. 04 Haziran 2014;5:4029.
10. Hughes WT. The role of atovaquone tablets in treating Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc. 01 Mart 1995;8(3):247-52.

Bölüm 30

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Osman KUKULA[1]

1 Osman Kukula, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Dr. Öğretim Üyesi, okukula@gmail.com. Orcid No: 0000-0001-5503-2462.

Herpesviruslar Grubuna Etkili İlaçlar:

Bu grupta vidarabin, valasiklovir, , gansiklovir, asiklovir, idoksuridin, foskarnet sodyum, sidovofir bulunur(1).

Herpes virüs ailesi:

Herpes simpleks tip l ve tip 2: Herpes keratiti, herpes labialis, herpes genitalis infeksiyonlarının etkenleridir(1).

Varisella-zoster virüsü: herpes zoster ve su çiçeği etkenidir(1).

Sitomegalovirüs: İmmün yetmezliği bulunan hastalar hariç asemptomatik infeksiyona neden olur(1).

Epstein-Barr virüsü: Enfeksiyöz mononükleoz hastalığı nedenidir ve bazı tümoral hastalıklarla birlikte bulunabilen(burkitt lenfoma) bir virüstür(1).

Asiklovir ve valasiklovir:

Asiklovirin virüslere karşı bariz etkinliği vardır bunun yanı sıra bulunduğu hücreler üzerinde minimal toksik etki ve herpes viruslara karşı etkin, seçici özellik gösterir(1). Oral-intravenöz yoldan verilebilir ve bu şekilde hem lokal hem de sistemik etki elde edilebilir(1). Viral DNA polimeraza etki ederek viral DNA sentezini engeller(1,2). Varisella-zoster virüsü ve herpes simpleks virüsünün, asiklovire natürel olarak dayanıklı tipleri vardır(3). Asiklovire dayanıklı olan tipler foskarnet ya da vidarabine karşı hassasiyet gösterebilir(4). Önemli bir kısmı metabolize olmadan böbreklerden tübüler salgılanma şeklinde atılır(5). Probenesid, renal atılımın yavaşlamasına neden olur(6). Beyin omurilik sıvısı dahil tüm vücuda dağılır(2). Esteri olan valasiklovir bağırsak ve karaciğerden ilk geçişte hidroliz yoluyla aktif asiklovire dönüşür, valasiklovirin oral biyoyararlanımı daha iyidir(2). Asiklovir en sık genital herpes enfeksiyonlarında kullanılır(2).

Gansiklovir sodyum:

Sitomegalovirus üzerindeki in vitro etkisi, asiklovire nispeten 50 kat daha güçlüdür(1). İmmün yetmezlik varlığında morbidite ve mortaliteye neden olan sitomegalovirüs enfeksiyonlarının bazı tiplerine karşı etkilidir(2).

Foskarnet sodyum:

En başta sitomegalovirüs olmak üzere tüm insan herpes virüslerinde DNA sentezini inhibe eder, virüste bulunan DNA polimerazı inhibe ederek etkisini gösterir(1). Pirofosfat analogudur, kısmi olarak kemik ve kıkırdaklarda toplanır(1).

En sık gözlenen yan tesiri böbrek fonksiyonlarını üzerinedir, böbrek fonksiyonlarını bozar, akut tübüler nekroza neden olabilir(1). Virüslere karşı kullanılmakta olan birçok ilaçla kıyaslandığında bariz bir myelotoksik etkisi bulunmamaktadır(1). Serum fosfat ve kalsiyum değeri üzerinde sıklıkla değişikliğe neden olur(1). Oral yolla yeterince emilmediğinden intravenöz yolla uygulanmalıdır(2). Parestezi ve aritmiye sebep olabilir(7).

Vidarabin:

Nukleozid analoglarının en güçlüsü ve toksisitesi en az olanıdır(2). Ancak asiklovir daha güçlü ve etkili olduğundan vidarabinin yerini almıştır(2). Bağışıklık sistemi baskılanmış herpes keratiti, herpes ensefaliti hastalıklarında ve varicella zoster enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır(2).

İdoksuridin:

İyodlu timidin türevi bir ilaçtır, pirimidin nukleozid analogudur(1). Temelde herpes simpleks virüsüne karşı etkisi güçlüdür, herpes simpleks keratitinde yüzeyel epitelyal tiplerinin tedavisi için kullanılır(1). Seçiciliği fazla olmadığı için ve fazla toksik olduğu için sadece lokal olarak uygulanmaktadır; sistemik olarak uygulanmamaktadır(1).

İmmun yetmezlik virüsüne karşı etkili ilaçlar (Antiretroviral ilaçlar):

Bu gruptaki ilaçlar;

Ters (Revers) transkriptaz inhibitörleri:

Zidovudin, didanozin, zalsitabin, stavudin, lamivudin, nevirapin

Proteaz inhibitörleri:

Sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, ampinavir, lopinavir

Zidovudin (azidotimidin):

AIDS'te tedavide ilk kullanılmaya başlanan antiviraldir(1). HİV(-Human immunodeficiency virus)'in çoğalmasını durdurur(1). Timidin nukleozidinin analogu ve antimetabolitidir(1). HİV'in ters transkriptazına nispi olarak seçici bir şekilde afinitesi vardır ve böylece viral DNA oluşumu inhibe edilir(1). Oral olarak kullanılır ve mide-bağırsak kanalından iyi absorbe (% 60 - 70) edilir, ayrıca intravenöz infüzyonla verilebilir(1). Zidovudine, tedavi süresi uzadıkça AIDS virüsünün direnç kazanma ihtimali artar(1).

Lamivudin:

Zalsitabinin kükürtlü analogudur, ters transkriptazı inhibe eden etkisi zalsitabinden daha azdır(1). HİV hızlı direnç kazandığından dolayı tek başına kullanılması tavsiye edilmez, diğer antiretroviral ilaçlarla kombine

edilir(1). Kronik seyirli hepatit B tedavisinde de kullanılır, hepatit B'ye karşı etkilidir ancak interferon alfaya zıt olarak dekompanse dönemdeki hastalarda etkilidir(1). Oral emilimi iyidir, böbreklerle atılır(2).

Didanozin:

HIV enfeksiyonlu hastalarda kullanıma giren ikinci ilaçtır(2). Hücre içine girdikten sonra DNA zincirinin yapısına katılır ve uzamasını engeller(2). Pankreatite neden olabilir, serum amilazının takibi gereklidir(2). Periferik nöropatiye sebep olabilir bu nedenle dozu sınırlandırılır(2). Aside duyarlıdır, tamponlanmış tabletler şeklinde uygulanır(2).

Zalsitabin:

Bir deoksisitidin analoğu bir ilaçtır(2). Virüs DNA'sının yapısına katılır ve zincirin uzamasını engeller, ters transkriptaz enzimini inhibe eder(2). Oral emilimi iyidir, BOS'a geçişi zidovudin kadar iyi değildir(2). Periferik nöropati, stomatit ve pankreatite neden olabilir(2).

Proteaz inhibitörleri:

Viral aspartat polimerazı engelleyerek etki ederler, bu enzimi inhibe ederler(1). Virüsün yaşam döngüsünü, ilerlemiş olgunlaşma periyodunda durdururlar, bu nedenle hem akut olarak hem de kronik olarak enfekte olmuş virüsün bulunduğu hücrelerde etkilidirler(1).

Proteaz inhibitörü ilaçlar ritonavir, sakinavir, indinavir, ampinavir, lopinavir ve nelfinavir dir(1). Proteaz inhibitörlerinin yan tesirleri şunlardır; periferik yağ dokusunda azalma, gövdede yağ toplanması, hiperlipidemi, insülin direnci, kadınlarda yağ toplanmasına bağlı meme büyümesi, yatkınlığı olanlarda tip II diyabete neden olmalarıdır(1).

İnfluenza virüsüne etkili sentetik ilaçlar:

Amantadin, rimantadin, ribavirin, oseltamivir bu grupta bulunur(1).

Amantadin:

Sentetik bir ilaç olan amantadin sadece influenza A virüsünün bazı suşlarına etkilidir.(1). İnfluenza A'ya benzeyen influenza B virüsüne etkili değildir(1). Virüslere karşı etkisini, virüsün konakçı hücre zarına girmesini girdikten sonra soyunmasını durdurarak yapar(1). Parkinson hastalığında da kullanılan bir ilaçtır(8). İnfluenza A virüsünün tüm suşları ile oluşan influenza için faydalıdır ve bu nedenle, öldürülmüş virüsten hazırlanan influenza aşısı kadar etki gösteren bir ilaçtır(1). Profilakside eğer mümkünse aşının uygulanması, buna imkan yoksa amantadin uygulanması önerilmektedir(1). Mide-bağırsak kanalından tamamiyle emilir, esasen böbreklerden yavaş bir şekilde atılır(1).

Rimantadin:

Amantadin türevi olan bir ilaçtır; aynı endikasyonlarda kullanılır(1).

Ribavirin:

Geniş spektrumlu, RNA ve DNA virüslerine etkili bir antiviraldir(1). Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonlarının tedavisinde (bebekler ve çocuklarda tehlikeli pnömoni ve bronşiolit etkeni) ve Lassa ateşinin tedavisinde (Afrika'da endemik olarak vardır) faydalı bir ilaçtır(1). Ribavirin tek başına kronik hepatit C'de kullanıldığında klinik belirtileri önler(1).

Nöraminidaz inhibitörleri:

Oseltamivir ve zanamivir bu grupta bulunur, sialik asid analogu olan ilaçlardır(1). İnfluenza virüsünde bulunan nöraminidaz enzimine karşı güçlü, seçici inhibitör ilaçlardır(9). İnfluenza virüsünün hem A hem de B tipine etkindirler(10). İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının hem önlenmesi hem de tedavisinde oseltamivir faydalıdır(10).

İnterferon-alfa ve immün globülin preparatları:

İnsan immünglobülinleri:

Virüslere karşı profilaksi ve tedavi için kliniklerde kullanıldığı durumlar şunlardır(1);

-Hepatit A, B ve C profilaksisinde

-Kızamıkçık ve su çiçeği profilaksisinde

-Kronik lenfositik lösemide

-Rotavirüse bağlı diyarede profilaksi amaçlı

-Otoimmün hastalıklarda (Guillain-Barre sendromu, Myastenia gravis, İdiyopatik trombositopenik purpura)

Özgül antiviral immünglobülinler:

Gereken özgül antikoru yüksek oranda taşıyan vericilerin plazmalarından hazırlanırlar(1). Hepatit B enfeksiyonlarında yüksek titreli hepatit B immün globülini, profilaksi için ise hepatit B aşısıyla kombine olarak kullanılır(1).

Diğer antiviral spesifik immünglobülinler:

Bu grupta başlıca şunlar bulunur(1)**;** anti-rubeola (kızamık) immünglobülini, vaksinia (çiçek aşısı virüsü) immünglobülini, insan kuduz immünglobülini, varisella-zoster immünglobülini, anti-parotidis (kabakulak) immünglobülini, at kaynaklı anti-kuduz serumu, anti-rubella (kızamıkçık) immünglobülini, sitomegalovirus immünglobülini.

İnterferon-Alfa:

Tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin l ve interlökin 2 gibi RNA, DNA virüslerinin ve çeşitli sitokinlerin sataşması ile üretilen glikoprotein yapısında endojen maddelerdir(1). Virüslerin dışında bakteriler ve hücre içine yerleşen bir kısım mikroorganizmalar da interferon sentez ve salınımına sebep olurlar(1). İnterferonlar hücreye yayılan virüse spesifik değildirler(1). Viral etki için spektrumları geniştir, hem DNA virüslerine hem de RNA virüslerine etkilidirler(11). Üç tip interferon vardır: Bunlar interferon-alfa (İFN-alfa), interferon-beta (İFN-beta) ve interferon-gama (IFN-gama)'dır(1). Antiviral ilaç olarak rekombinant interferon-alfa kronik hepatit B ve C'ye karşı kullanılır(1). Akut olgularda kullanılmaz, etkinlikleri düşüktür ve kronikleşmeye neden olur(1). Kondilomata akuminatada (papilomavirus enfeksiyonu) lezyonun içine enjekte edilen interferon hastaların yaklaşık olarak yarısında lezyonları ortadan kaldırır(1). İnterferon-alfa'lar, antiviral etkiye ilave olarak zayıf derecede ve klinik önemi tartışmalı olmakla birlikte antineoplastik etki de gösterir(1,12). İnterferon-gama ve interferon-beta antineoplastik olarak ya da antiviral olarak kullanılmazlar(1). İnterferon-beta multipl skleroz tedavisi için ve interferon-gama da kronik granülomatöz hastalıkta ağır enfeksiyon oluşumunu azaltma amacıyla kullanılmaktadır(1). İntravenöz verildiklerinde; interferonların yarılanma ömürleri kısadır ve dolaşım sisteminden hızlı bir şekilde kaybolurlar(1).

Antiviral etki mekanizmaları: Reseptör-aracılı endositoz ile interferon-alfa molekülleri hedef hücrelerin içine girerler ve genomik etkileriyle birlikte birçok özgül proteinin oluşumunu uyarırlar(1).

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ; 2002.
2. Howland RD, Mycek MJ. Lippicott's İllustrated Reviews: Farmakoloji. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2009.
3. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. Curr Opin Infect Dis. 2016;29(6):654-62.
4. Laibson PR. Resistant herpes simplex keratitis. Clin Experiment Ophthalmol. Nisan 2010;38(3):227-8.
5. Ye J, Liu Q, Wang C, Meng Q, Sun H, Peng J, vd. Benzylpenicillin inhibits the renal excretion of acyclovir by OAT1 and OAT3. Pharmacol Rep PR. 2013;65(2):505-12.
6. Laskin OL, de Miranda P, King DH, Page DA, Longstreth JA, Rocco L, vd. Effects of probenecid on the pharmacokinetics and elimination of acyclovir in humans. Antimicrob Agents Chemother. Mayıs 1982;21(5):804-7.
7. Lerchenfeldt S. BRS Pharmacology. 7.Baskı. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
8. Müller T, Kuhn W, Möhr J-D. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia. Expert Opin Pharmacother. Temmuz 2019;20(10):1181-7.
9. Guo T, Héon-Roberts R, Zou C, Zheng R, Pshezhetsky AV, Cairo CW. Selective Inhibitors of Human Neuraminidase 1 (NEU1). J Med Chem. 27 2018;61(24):11261-79.
10. Ciblak MA, Hasoksuz M, Escuret V, Valette M, Gul F, Yilmaz H, vd. Surveillance and oseltamivir resistance of human influenza a virus in Turkey during the 2007-2008 season. J Med Virol. Eylül 2009;81(9):1645-51.
11. McNair AN, Kerr IM. Viral inhibition of the interferon system. Pharmacol Ther. 1992;56(1):79-95.
12. Gresser I. The antitumor effects of interferon: a personal history. Biochimie. Temmuz 2007;89(6-7):723-8.

Bölüm 31

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER UYGULAMALARI

Büşra KARAAĞAÇ ESKİBAĞLAR[1]

Buket AYNA[2]

1 Arş. Gör. Büşra KARAAĞAÇ ESKİBAĞLAR, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. dtbusrakaraagac@hotmail. com
2 Prof. Dr. Buket AYNA, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. buketayna@hotmail.com

Lazer "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" sözcüklerinin baş harflerinin kısaltılmasıyla oluşturulmuş, radyasyon salınımının uyarılması ile ışık şiddetinin arttırılması şeklinde tanımlanmaktadır. (Coluzzi, 2004).

Lazerlerin çalışma prensibi; uyarılmış salınımda bulunan bir atom alabileceği maksimum enerjiyi aldığında, kendisiyle aynı enerjiye sahip başka bir atom ile çarpışırsa, enerjisini aynı frekans ve seviyede iki ışık dalgası olacak şekilde yayması temeline dayanır. Lazer sisteminde çarpışmaların sayısı artırılıp daha çok ışık dalgası elde etmek için karşılıklı iki ayna yerleştirilmiştir (Coluzzi, 2004; Robert, 2010). Bu uçlardan birisi yansıtıcı diğer uç ise yarı yansıtıcıdır. İki ayna bulunan bir tüpün içerisine; katı, sıvı ya da gaz madde koyulur, tüpe yerleştirilen maddenin atomlarına enerji verilir ve verilen bu enerji atomlar tarafından emilir. Verilen enerji fazla olursa atomlardan foton yayılır. Yayılan bu fotonlar diğer atomları etkileyerek onlardan da foton yayılmasına sebep olur ve tüpe karşılıklı yerleştirilmiş olan iki ayna üzerinde yansımaya başlar. Her bir atom foton oluşturmaya başladığında kuvveti artan bu fotonlar bir ışın demeti olarak yarı saydam bir uçtan çıkar ve oluşan bu ışın demetine lazer adı verilir (Coluzzi, 2000; Research, 2002; Sulewski, 2000).

Lazerler; çocuk diş hekimliği, endodonti, periodontoloji, ortodonti, ağız diş ve çene cerrahisi ve restoratif diş hekimliği gibi diş hekimliğinin pek çok alanında kullanılmaktadır. Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi, lazerlerin dikkatli kullanılması için ve diş hekimlerini; çocuk diş hekimliğinde lazer kullanımının temelleri, çeşitleri, tanı ve klinik uygulamaları, endikasyonları ve kontrendikasyonları konusunda bilgilendirmek ve eğitmek için çeşitli protokoller oluşturmuştur. (Council, 2013).

- Lazerler çocuklarda, gençlerde ve özel bakım gerektiren bireylerde yumuşak ve sert doku uygulamalarında tamamlayıcı veya alternatif bir yöntemdir.
- Lazerlerin çocuk diş hekimliğinde kullanılabilmesi için hekimin lazer hakkında spesifik bir eğitim görmesi gereklidir.
- Klinisyen, uygulanacak işlem için en uygun lazeri araştırmalı ve uygulamalıdır.
- Klinisyen, yardımcı personeller, hasta ve gözlemcilerin, tedavi için kullanılacak lazerin dalga boyuna özel koruyucu önlemleri almaları gereklidir.

Lazerin diş hekimliğindeki avantajları

- Lokal anesteziye ihtiyacının minimum olması ya da hiç olmaması
- Kanama kontrolünü sağlaması

- Doku kontrolünü sağlaması
- Frezlerin oluşturduğu titreşim nedeniyle oluşan mikro çatlakların önüne geçilmesi
- Smear tabakasının oluşmaması ve buna bağlı olarak kök kanal sistemine asit uygulama işleminin gerekmemesi, sızıntı oluşmaması ve bakteri içermemesi
- Doku iyileşmesinin hızlı olması
- Enfeksiyon kontrolünü sağlaması
- Sessiz operasyon sahası sağlaması
- Vibrasyon ve basıncın oluşmaması
- Vibrasyon ve buna bağlı olarak gelişen ağrının önüne geçilmesi
- Antimikrobiyal etkisinin bulunmasıdır (Öznurhan & Ölmez, 2012).

Lazerin diş hekimliğine getirdiği dezavantajlar

- Tüm işlemler için uygun dalga boyunun olmaması
- Bazı işlemlerde konvansiyonel yöntemlere göre daha yavaş olması
- İşlem esnasında dokulara temas hissinin olmaması
- İşlem bölgesinde oluşan sıcaklığın kontrol altına alınmasının gerekli olması
- İşlem alanında yansıtıcı yüzey ihtiyacının minimum olması
- İşlem alanına erişimin sınırlı olması
- Ortamda olan tüm bireyler için koruyucu gözlük kullanımın gerekli olması
- Yüksek maliyetinin bulunmasıdır (Öznurhan & Ölmez, 2012).

Lazer Sistemlerinin Sınıflandırılması (Karu, 1998; Özcan & Sevimay, 2016; Jan Tuner & Lars Hode, 2002)

1. <u>Lazerin aktif maddesine göre</u>

a. Katı lazerler

b. Sıvı lazerler

c. Gaz lazerler

d. Elektronik lazerler

2. <u>Lazerin dalga boyuna göre</u>

a. Mor ötesi lazerler

b. Görünür lazerler

c. Kızıl ötesi lazerler

3. Lazerin enerjisine göre

a. Soft lazerler

b. Mid lazerler

c. Hard lazerler

4. Lazerin çalışma yöntemine göre

a. Sürekli ışık yayan lazer

b. Atımlı ışık yayan lazer

c. Kesikli ışık yayan lazer

5. Lazerin uygulanışına göre

a. Kontaklı

b. Kontaksız

Çocuk Diş Hekimliğinde Lazerlerin Kullanım Alanları

Çocuk diş hekimliğinde lazerler sert ve yumuşak dokularda birçok amaçla kullanılabilmektedir. Değişik amaçlarda kullanımları için yumuşak ve sert dokularda farklı dalga boylarında lazerler bulunmaktadır.

1. Çürük Teşhisi için Lazer Kullanımı

Çürük teşhisi için 655 nm dalga boyunda görülebilir kırmızı spektrumda bulunan lazer floresans kullanılabilir. Laser floresans, çürük diş dokusundaki ışığın yayılma katsayısının sağlıklı dokuya göre daha yüksek olması prensibine dayanır. Diş dokusuna floresans oluşturacak ışık uygulanır, sağlıklı ve çürük diş dokusu arasındaki floresans farkının ölçülmesi ile çürük varlığı tespit edilir. Bu amaçla çalışma mantığı, etkilenmiş diş dokusunun sağlam diş dokusuna göre lazer ışınını farklı oranda absorbe etmesi ve yansıtması olan DIAGNOdent (DIAGNOdent, KaVo, Biberach, Almanya) cihazı geliştirilmiştir. Çürük dokusunun diş dokusunda sebep olduğu değişiklikler, uyarılmış dalga boyunda floresans özelliğinin azalmasına neden olur. Cihazın kullandığı 655 nm dalga boyundaki kırmızı diyot lazer ışını, fiber optik taşıyıcıdan geçer ve özel bir prob yardımı ile diş yüzeyine yansıtılır. Diş tarafından absorbe edilen lazer ışınları, floresans fotonlar olarak geri yansıtılır. Cihazdaki filtreden geçen floresans sinyaller aynı uçta bulunan farklı fiber optik alıcı tarafından toplanır, bir foton diyot tarafından nicel olarak ölçülür ve ekrana iletilir. Geri dönen

floresans ışının yoğunluğu çürük dokusunun derinliği ile doğru orantılıdır. Bu sayede çürük ile ilgili 0-99 aralığında değişen nicel bir değer elde edilmiş olur (J. D. Bader & Shugars, 2004).

Radyografik kontrol ve sondla muayane gibi geleneksel çürük teşhis yöntemleri fissür çürükleri gibi bazı çürüklerin atlanmasına neden olabilir. DIAGNOdent cihazı dişin okluzal bölgesindeki yüzey altı çürükleri tespit ederek, geleneksel çürük teşhis yöntemlerine alternatif bir yöntemdir. Okluzal çürüklerin tespitinde, özellikle de radyografi alınamayan bazı durumlarda ağız içi muayeneyi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir (Olmez, Tuna, & Oznurhan, 2006). DIAGNOdent cihazı ile ölçüm yapılmadan önce dişlerin üzerindeki plak, diş taşları gibi birikintiler mutlaka uzaklaştırılmalıdır çünkü plak varlığı sonuçları etkileyebilmektedir (Bittar et al., 2012). Yapılan bir çalışmada süt dişlerinin okluzal çürük teşhisi için dört farklı metodu (direkt görsel muayene, indirekt görsel muayene, DIAGNOdent, bitewing radyografi) karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda, DIAGNOdent' in yüksek doğruluk oranı gösterdiği, bitewing radyografi ve direkt görsel muayene ile benzer performans sergilediği bildirilmiştir (Kavvadia & Lagouvardos, 2008). Yapılan başka bir çalışmada ise, DIAGNOdent cihazının süt ve daimi dişlerde çürük teşhisinde tekrarlanabilir olması ve çürüklerin izlenmesini sağlaması gibi avantajları nedeniyle geleneksel muayene yöntemlerine ek olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Lussi & Francescut, 2003).

488 nm dalga boyunda (mavi-yeşil renk) argon lazer, flüoresans özelliğinin yardımı ile özellikle interproksimal ve oklüzal yüzeylerdeki çürüğün tespit edilmesini sağlayan başka bir teşhis lazeridir. Kantitatif ışığa bağlı floresans (QLF) olarak da bilinir (Martens, 2003). QLF, rutin ve periyodik muayeneler sırasında pit ve fissürlerin altındaki çürüklerin kolayca tespit edilmesini sağlar (Takamori, Hokari, Okumura, & Watanabe, 2001). Süt dişlerindeki demineralize alanların tespiti edilmesinde daimi dişlere göre daha etkilidir (Ando, Van Der Veen, Schemehorn, & Stookey, 2001).

Bu cihazların tek başına kullanılmasının hekimin doğru karar vermesinde yeterli olmayacağı, diğer klinik teşhis yöntemleri ile birlikte yardımcı olarak kullanılmasında fayda olduğu belirtilmektedir (Alkurt & Bala, 2007; Arısu, 2009).

2. Pulpanın Vitalitesinin Belirlenmesi için Lazer Kullanımı

Dişin pulpa dokusunun canlılığını değerlendirmede kullanılan cihaz Lazer Doppler Flowmetre'dir (LDF) (Orekhova & Barmasheva, 2013). Gazelius ve arkadaşları tarafından 1986 yılında diş hekimliği literatüründe tanımlanmıştır (Gazelius, Olgart, Edwall, & Edwall, 1986). Pulpayı

besleyen kan damarlarındaki kırmızı kan hücrelerinin akım hızındaki değişiklikleri hassas bir şekilde saptayabilen bir cihazdır (Orekhova & Barmasheva, 2013). Bu yöntem doğru, noninvaziv, tekrarlanabilir, güvenilir, ağrısızdır ve çocuklar tarafından iyi tolere edilir.

Diş hekimliği pratiğinde pek çok vitalite test yöntemi kullanılmaktadır. Bu testler, çeşitli uyaranlara (sıcak, soğuk, elektrik vb.) karşı dişin, nöral olarak cevap vermesine dayanan testlerdir. Kullanılan vitalite testleri ile pulpanın sadece nöral durumu açısında bilgi sahibi olunmaka, dişin vasküler dolaşımı hakkında bir bilgiye ulaşılamamaktadır. Dental travmaya uğrayan dişlerde vasküler dolaşımın devam ettiği nöral yaralanmanın olduğu durumlarda pulpadaki sinir hücrelerinin geçici parestezisine bağlı olarak geleneksel vitalite testleri ile doğru cevap alınamayacaktır. Tam tersi durumda pulpanın iltihabi hastalıklarında görülmektedir. Pulpanın sinir hücreleri, vasküler hücrelerine göre iltihabi olaylara daha dayanıklıdır. Bu durumda pulpada iltihabi olaylar başlamasına rağmen canlı kalan sinir hücreleri nedeniyle geleneksel vitalite testleri ile yanlış yanıtlar alınacaktır (Rowe & Ford, 1990). Geleneksel vitalite testlerinin subjektif yanıt vermesi, hastanın uygulanan teste verdiği yanıtın diş hekimi tarafından değerlendirilmesi ve yorumlanması bu testlerde dezavantaj oluşturmaktadır. Çocuklarda uygulanma zorluğu nedeniyle testlerin doğruluğu sınırlıdır. Bu testler, çocuklar için kötü uyaranlardır. Çocukların ağrıya olan korkusu, geleneksel pulpa testlerinin sınırlı uygulanabilmesine sebep olmaktadır. Çocuklar her zaman subjektif semptomları doğru tarif edemeyebilir ve hekiminin sorduğu sorulara yanlış pozitif veya yanlış negatif cevaplar verebilir. Bu durumlar, çocuk diş hekimliğinde hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde büyük dezavantajlardır (Pitt Ford & Patel, 2004; Rowe & Ford, 1990).

Dişlerin vitalitesinin değerlendirilmesinde, dişin vaskülaritesi, sinirsel destekten daha önemlidir (Cohen, Burns, Walton, & Torabenijad, 1998; Rowe & Ford, 1990). Bu nedenle, apeksogenezisi tamamlanmamış ve/veya dental travmaya uğramış dişlerin vitalitesinin değerlendirilmesinde, pulpanın kan dolaşımı hakkında doğru ve güvenilir sonuçlar verebilecek, doppler iletiminden faydalanılarak, dokudaki kan akımının, sürekli ve nonivaziv ölçümü amacıyla LDF metodu geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda pulpal dolaşımın ölçümlerinde güvenilir ve etkili sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Leahy, De Mul, Nilsson, & Maniewski, 1999; Polat, Er, & Polat, 2006).

Travmatik dental yaralanmaları (TDY) takiben pulpal canlılığı değerlendirmede diğer vitalite testleri travmadan en az 6 hafta sonra doğru sonuçlar verebilirken LDF ile travmanın gerçekleştiği gün dahi değerlendirme yapılabilmesi bu cihazın avantajlı olduğu noktalardan biridir (Karayilmaz & Kirzioğlu, 2011). Dental travma geçirmiş dişlerde LDF'e

ile yapılan ilk çalışma, Olgart ve ark. tarafından, 1986 yılında literatürde yayınlanmıştır. Bu çalışmada; lüksasyon yaralanması bulunan ve pulpal durumu tam olarak bilinmeyen 16 dişten, LDF ile normal veriler elde edilirken, pulpal nekroz semptomları bulunan 33 dişten elde edilen LDF verilerinin, dental travmaya uğramamış sağlam simetrik dişlere göre, daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, geleneksel vitalite yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, LDF' nin dental travmaya uğramış dişlerin vitalite durumunu değerlendirmede başarıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (Olgart, Gazelius, & Lindh-Strömberg, 1988). TDY sonrası LDF'yi geleneksel pulpa testleri, EPT ve termal testlerle karşılaştırmak için çalışmalar yapılmıştır. LDF'nin, geleneksel testlere göre yaralanmayı takiben daha erken dönemlerde vital veya devital dişleri doğru şekilde tanımladığı sonucuna ulaşılmıştır. Evans ve arkadaşları, LDF'nin dental travmaya uğramış ön dişlerin pulpa durumunu değerlendirmek için standart pulpa tanı testlerine göre daha güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmiştir (Mesaros, Trope, Maixner, & Burkes, 1997). Dental travmaya uğramış dişlerin pulpasındaki sinir hücrelerinin geçici parestezisinden dolayı, vasküler dolaşımın devam ettiği ama nöral yaralanmanın olduğu durumlarda geleneksel vitalite test yöntemlerine doğru cevap alınamamaktadır (Bhaskar & Rappaport, 1973). Literatürde LDF' nin, dental travmaya maruz kalan dişlerin vitalitesinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılması önerilmektedir.

LDF, EPT ve termal testlerin (CO_2, buz ve endo frost [EF]) karşılaştırıldığı bir çalışmada CO_2, EPT ve LDF en güvenilir ve en doğru yanıt veren yöntem olarak belirtilmiştir. Ancak CO_2 ve EPT yöntemlerinin LDF'ye göre daha az zaman aldığı bildirilmiştir (Bhaskar & Rappaport, 1973). Her ne kadar yüksek doğruluk oranına sahip olsa da LDF cihazının bazı sınırlamaları ve sakıncaları vardır. Bunlardan ilki, sadece 1 mm^3'lük bir hacim içinde yalnız eritrositlerin hareketlerini algılayabilmesidir (Boutault, Cadenat, & Hibert, 1989) İkincisi ise ,çok geniş damar ağına sahip diş eti bölgesinde ölçüm sırasında probun az bir hareketinin bile ölçümü değiştirebilmesi ve tekrarlanan ölçümlerde istikrarın sağlanamamasıdır (Matheny, Abrams, Johnson, & Roth, 1993; Orekhova & Barmasheva, 2013) .

LDF'nin, çocuk ve erişkinlerde doğruluğu ve çeşitli durumların pulpal kan akımında (PKA) oluşturduğu değişiklikleri izleme konusunda, çeşitli çalışmalar mevcuttur. Gazelius ve ark. LDF tekniğini erişkin dişlerine uygulamış ve sağlıklı dişlerden elde edilen PKA'ya ait sinyallerin, aynı kişiye ait elektrokardiyografi sinyal kaydıyla elde edilen kalp atımlarına senkronize ve düzenli sinyaller olduğunu bildirmişlerdir. Nekroz dişlerden elde edilen verilerin ise kalp atımlarıyla paralel olmayan, hareket artefaktlarından kaynaklanan düzensiz, sivri dalgalanmalardan oluştuğunu

bildirmiş ve LDF' nin sağlıklı ve nekroze dişlerin vitalitesinin ayrımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Gazelius et al., 1986). Sağlıklı ve çürük dişlerin PKA'sını ölçen ve tedavi sonrası değerlerle karşılaştıran başka bir çalışmada ise pulpal sağlığın ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi planlamasının doğru şekilde yapılabilmesi için LDF' nin iyi bir yöntem olduğunu ifade edilmiştir (Erdem, 1997).

LDF'nin diş hekimliği pratiğinin birçok alanında güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabileceğini gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen; bu yöntemin, klinik rutinine girmesine engel birçok eksik yönünün bulunduğu ve ileri çalışmalarla geliştirilmesi gerektiği de bildirilmektedir (Güngör, 2003; Karayılmaz, 2008; Samraj, Indira, Srinivasan, & Kumar, 2003). LDF metodunun diş hekimliğinde rutin klinik uygulamalarda kullanılamamasının ve geliştirilmesi için yeterli sayıda kapsamlı çalışmaların yapılamamış olmasının en büyük nedeni, LDF cihazının ve uçlarının çok maliyetli olmasıdır. Ayrıca LDF cihazının, dişte PKA ölçümü yapabilmesi amacıyla kullanılan uç sayısının çok az olması da başka bir nedendir. Bir başka neden ise, LDF yönteminin teknik hassasiyeti çok yüksektir. Bu yüzden PKA ölçümleri esnasında elde edilen veriler, hasta veya probun en ufak hareketinden olumsuz olarak etkilenmektedir (Karayılmaz, 2008).

3. Koruyucu Diş Hekimliği Uygulamalarında Lazer Kullanımı

Lazerin minede oluşturduğu ısı değişimleri ile minenin kimyasal, fiziksel ve kristal yapısında değişiklikler meydana gelir. Ayrıca mine yüzeyinde erime, füzyon ve rekristalizasyon oluşur. Kristallerin su ve karbonat içeriği azalırken, mine sertliğinde artma, geçirgenliğinde ise azalma meydana gelir. Araştırıcılar bu değişiklikler sayesinde asit atağında mineden salınan kalsiyum, fosfat ve flor iyonlarını tutabilen mikroboşlukların oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (Eymirli & Turgut, 2019). Bu sayede asit ataklarına daha dirençli bir mine yapısı elde edilmiş olur.

Lazer kullanımı ile çürük oluşumunun engellenmesinin iki aşamalı olarak gerçekleşebileceği kabul edilmektedir (Fried, Glena, Featherstone, & Seka, 1997).

- Diş sert dokularında yeterli ve etkin bir şekilde kullanılabilecek uygun lazer dalga boyları ve güç ayarlarının kullanımı,
- Lazer ışını sert doku tarafından absorbe edildiğinde, lazer ışının yeterli miktarda ısıya dönüşmesiyle dişin içerisindeki minerallerinin asit direncinin arttırılması.

Minenin demineralize olduğu durumlarda uygulanan remineralizasyon ajanlarının etkinliğini arttırmak için çeşitli lazerler kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan pek çok çalışmada, farklı lazer tipleri farklı güç değer-

lerinde ve farklı koruyucu ajanlarla beraber kullanılmıştır (Hossain et al., 2002; Meurman, Hemmerle, Voegel, Rauhamaa-Mäkinen, & Luomanen, 1997; Tagomori & Morioka, 1989). Yapılan çalışmalarda sıklıkla CO_2, Nd:YAG, ve Erbiyum lazerler kullanılmıştır (Ana, Tabchoury, Cury, & Zezell, 2012; Anaraki, Serajzadeh, & Fekrazad, 2012; Azevedo, Faraoni-Romano, Derceli, & Palma-Dibb, 2012; Tagomori & Morioka, 1989). Yine bu çalışmalarda koruyucu ajan olarak APF tercih edilmekle beraber NaF, CPP-ACP ve florür cilasının da kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Azevedo et al., 2012; Subramaniam & Pandey, 2014; Tagomori & Morioka, 1989).

Lazerler ve flor uygulamalarının etkinliğinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, lazer ve florun kombine kullanımının çürük önlemede umut vaat ettiği bildirilmiştir. Lazer, minenin yapısına flor alımını arttırarak, mine yüzeyinin asit ataklarına karşı korunmasına katkıda bulunur. Son yıllarda bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların büyük bölümünde lazer uygulamaları ve flor uygulamalarının birlikte kullanılmasının minenin asit direncini arttırdığı bildirilmektedir (Castellan et al., 2007; Fried et al., 1997; Yamamoto, 1980). Meurman ve ark. önce koruyucu ajan uygulanıp sonrasında lazerin kullanımını öneren çalışmalarında, flor varlığında lazer kullanılırsa hidroksiapatit kristallerinin daha hızlı bir şekilde florapatit kristallerine dönüştüğünü bildirmiştir. Er:Cr;YSGG lazerin kullanıldığı süt dişlerini içeren bir çalışmada; lazer tek başına, NaF, APF, Flor cilası ve CPP-ACP tek başlarına ve lazer ile koruyucu ajanlar kombine olarak kullanılmış, süt dişi minesinin mikrosertliğine olan etkileri değerlendirilmiş, çalışmanın sonucunda koruyucu ajanların tek başlarına veya lazerle kombine olarak kullanımları arasında fark bulunmazken, lazerin tek başına kullanımına göre lazer ile kombine edilmiş flor cilası grubunun daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Serdar-Eymirli, Turgut, Dolgun, & Yazici, 2019).

4. Çürük Uzaklaştırma ve Kavite Preperasyonunda Lazer Kullanımı

FDA 1997 yılında 1700 dişin üzerinde gerçekleştirdiği ve klinik, histolojik, radyolojik ve mikro sızıntı deneylerini içeren geniş kapsamlı araştırması neticesinde, Er:YAG lazerlerin çürük dokusunu uzaklaştırma ve kavite preperasyonu için kullanılabilir olduğu onaylanmıştır. Bu çalışmada, pulpa vitalitesinde azalma olmadığı, Er: YAG lazer uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında diş yapılarında fark olmadığı, işlem alanı haricinde yüzey morfolojisinde herhangi bir değişiklik oluşmadığı, çürük dokusunun tamamen ve etkin olarak uzaklaştırabildiği, kavite preperasyonunda kullanılabileceği bildirilmiştir (Gimbel, 2000).

FDA onayından sonra pek çok çalışma yapılmış olup, Er:YAG lazerlerin etkin ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Dommisch et al.,

2008; Gimbel, 2000; Krause et al., 2008; Matsumoto, Wang, Zhang, & Kinoshita, 2007). Ibaraki ve ark. sığır dişlerinde pit ve fissürlerde çürük uzaklaştırmada Er:YAG lazerin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında Er:YAG lazer kullanılarak pit ve fissür çürüğünün uzaklaştırılabileceğini belirtmişlerdir (Ibaraki et al., 2003). Süt ve daimi dişlerde kavite preparasyonunda uygun parametrelerin kullanımıyla dentin tübüllerinin orjinal halleri korunarak çürüğü uzaklaştırmak mümkün olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada Er: YAG lazerle süt dişleri için 100-200mj parametrelerinde çalışıldığında dentin tübüllerinin normal karakterini koruduğu, bu değer 300-400mj'a çıkarıldığında ise dentin tübüllerinin düzensiz ve orjinal boyutunu korumadığı bildirilmiştir (de FZ Lizarelli, Moriyama, Jorge, & Bagnato, 2006).

Çürük uzaklaştırma işleminde geleneksel yöntemlerin yerine lazerlerin kullanılması ile, temas olmamasından dolayı titreşimin olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak daha az ağrı oluşturması, lazer uygulanan diş yüzeylerinde smear tabakasının oluşmaması ve yüzeylerin çürük uzaklaştırılırken aynı zamanda steril edilebilmesi lazerlerin avantajları arasında sayılabilir (Gimbel, 2000; Matsumoto et al., 2007). Lazer ile kavite açılırken minimal yaklaşım söz konusudur. Sadece çürük doku uzaklaştırabilmektedir; bu da özellikle kompozit rezin restoratif materyaller için avantaj sağlamaktadır. Lazerlerin bazı dezavantajları ise büyük miktarda mine ve dentin uzaklaştırmada yetersiz olmaları, işlemler sırasında tolere edilemeyen miktarda ısı oluşturmaları ve genellikle diş preparasyonunda belirgin kenar ve yüzey oluşturmaları zor olduğundan geleneksel yöntemlerle birlikte kullanılmasıdır (Roberson, Heymann, & Swift Jr, 2006).

Lazer kullanılarak kavite preperasyonu yapılırken smear tabakası oluşmadığı, diş sert doku yüzeylerinde çatlak oluşmadan ve dokuya zarar vermeden pürüzlendirme sağlandığı bildirilmiştir. Lazer sistemlerinin sağladığı bu pürüzlendirmenin asitle pürüzlendirmeye karşı bir alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Hossain et al., 2002; Usumez & Aykent, 2003). Lazerin bu etkisi ile restorasyon yapılırken asitle pürüzlendirme basamağının elimine edileceği ve bu eliminasyonun pediatrik hastada tedavi süresini kısaltacağı düşünülmektedir. Buna rağmen yapılan bir çok çalışma, lazer ile yapılan pürüzlendirmenin tek başına yeterli olmadığını ve lazer uygulaması sonrasında asitle pürüzlendirme yapılmasını önermektedir (Baygin, Korkmaz, & Arslan, 2012; Roebuck, Saunders, & Whitters, 2000; Youssef, Youssef, Souza-Zaroni, Turbino, & Vieira, 2006).

5. Kavite Dezenfektanı Olarak Lazerlerin Kullanımı

Lazer sistemleri, smear tabakasını uzaklaştırarak, rezidüel mikroorganizmaların da eliminasyonunu sağlarlar ve böylelikle kavite dezenfek-

siyonununda büyük önem taşırlar (Türkün, Türkün, Celik, & Ates, 2006). Lazer sistemlerinin antibakteriyel özelliği; lazerin enerji seviyesi, hücrenin hacmi ve su içeriği, hücre duvarının durumu, absorbsiyon özellikleri, mikroorganizmaların dentin tübüllerindeki hareketi gibi pek çok değişkene bağlıdır (Lee et al., 2006; Türkün et al., 2006). Bu amaçla Nd:YAG, CO_2, diode, erbiyum, excimer, He-Ne lazerler kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda erbiyum lazerle oluşan bakterisid etkinin kavite dezenfektanlarından daha etkili olduğu bildirilmiştir (Kreisler et al., 2003; Schoop et al., 2004). Yapılan başka bir çalışmada ise, Er,Cr: YSGG lazerin özellikle Streptococcus mutans üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kimyasal dezenfektanlar en fazla 130 µm derinliğe penetre olabilirken, lazer ile 500-1000 µm derinliğe kadar penetrasyon sağlanması, lazer sistemleri ile kavite dezenfeksiyonunun en önemli avantajları arasındadır. Ayrıca kimyasal dezenfektanların kullanımında karşılaşılan mikrosızıntı ve bağlanma sorunlarının, lazer ile yapılan kavite dezenfeksiyonunda gerçekleşmediği bildirilmiştir (C. Bader & Krejci, 2006; Uysal & Güler, 2012).

Kouchi ve ark. (Kouchi et al., 1980) Streptococcus mutansların 1050-1150 µm derinlikteki dentin tübülleri içerisinde bile bulunabileceklerini bildirmiştir. 500µm kalınlığındaki bir dentinde klorheksidin glukonatın antibakteriyel etkisi % 54' e düşerken (Schmalz, Ergücü, & Hiller, 2004), aynı dentin kalınlığında diyot lazer sistemleri kullanıldığında 5W' da mikroorganizmaların % 90,8'inin, 7 W' da ise %97,7'nin öldüğü gösterilmiştir (Lee et al., 2006). Lee ve ark. yaptıkları bu çalışmada Streptococcus mutansların 3 W' luk lazer uygulamasında hücrelerin duvar bantlarını kaybedip, mikroorganizmaların diplokok morfolojisinin bozulduğu görülmüştür. 5 W ve 7 W gibi daha yüksek güçteki lazer uygulamalarında ise mikroorganizmaların hücre duvarlarında porların oluştuğu ve bu porlarla hücrelerin ayrıldığı veya birleştiği, hücre zarlarının delindiği, pıhtılaşmış amorf kitlelerin hücre içerisinde birikimiyle hücrelerin bozulduğu ve morfolojik olarak sağlam hücre kalmadığı görülmüştür (Lee et al., 2006). Diyot lazerler S.mutans'a bu şekilde etki ederken, Er, Cr: YSGG lazerlerin; lazer atımıyla genleşen hücresel sıvıyı buharlaştırması ve bunun da hücre duvarının parçalanmasına neden olmasıyla antibakteriyel etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Türkün et al., 2006). Türkün ve ark. antibakteriyel etkinin atım oranından çok, tekrarlama oranı tarafından etkilenen termal nekroz ya da jermin dehidratasyonuna bağlı olduğunu ve mekanizmaların kombinasyonunun bakterileri öldürmede etkili olabileceğini iddia etmektedirler (Türkün et al., 2006).

Gram negatif türdeki bakteriler hücre duvarlarında yüksek oranda murein içermesinden dolayı lazer uygulamasına karşı daha fazla dirençlidir. Bu yüzden bu bakterilerin elimine edilmesi için lazerlerin daha yüksek güçte uygulanması gerekir (A Moritz et al., 2000). Fakat bu lazerler

daha yüksek güçte kullanıldığında, hem çevre dokuları termal hasardan koruması için, hem de yeterli antibakteriyel etkiyi sağlaması için ışınlama ayarlarına dikkat edilmesi gereklidir (Lee et al., 2006). Lazerlerin kavite dezenfeksiyonunda kullanımı ile ilgili laboratuar çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu konuda daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Dentin Hassasiyetinin Tedavisinde Lazer Kullanımı

Düşük enerji çıkışlı (He-Ne ve Ga-Al-As) lazerler ve orta enerji çıkışlı (Nd:YAG, CO_2, Er:YAG ve Er, Cr:YSGG) lazerler diş hassasiyetinin tedavisinde kullanılan lazerlerdir.

Dentin hassasiyetinin azalmasına sebep olan mekanizma net olarak bilinmemektedir. Her lazer sistemi için mekanizmanın farklı olduğu düşünülmektedir. Lazerlerin dentin hassasiyetinin tedavisindeki etkinliği, kullanılan lazerin dalga boyuna ve gücüne bağlı olarak % 5-100 arasında değişmektedir (Kantorowitz, Featherstone, & Fried, 1998). Düşük güçteki lazerlerde, lazer enerjisinin küçük bir kısmı, mine ve dentin tarafından pulpa dokusuna iletilmektedir. He-Ne lazer uygulamasının dokunun elektriksel aktivitesini etkilediği ve periferal AΔ veya C fibrillerini etkilemediği düşünülmektedir (Rochkind et al., 1987).

1064 nm dalga boylu Nd:YAG lazer sistemlerinin, enerjisinin dentine iletildiği, pulpada termal etki oluşturduğu ve pulpada analjezi oluşturduğu bildirilmiştir (Whitters et al., 1996). Orta seviyedeki güçte kullanılan CO_2 lazerin, termal olarak dentin tübüllerinde tıkanma oluşturduğu ve permeabilitede azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir (Bonin, Boivin, & Poulard, 1991). CO_2 lazer uygulaması, dentin tübüllerinde tıkanma oluşturarak dentin hassasiyetinin tedavisinde geçici bir çözüm oluşturmaktadır (Fayad, Carter, & Liebow, 1996).

7. Direk ve İndirek Pulpa Kaplamasında Lazer Kullanımı

Lazerin hemoraji kontrolünde kullanılması, atravmatik cerrahide ve sterilizasyonda avantaj sağlaması nedeniyle diş hekimliği pratiğinde direkt ve indirekt pulpa kaplamasında kullanılmaktadır. İndirekt pulpa tedavisinde 2 W, 20 pps ve 1 saniyeden az olan Nd: YAG lazer kullanırken, dişin pulpa dokusunu korumak için siyah mürekkep ve hava soğutma spreyi birlikte kullanılmaktadır. Bu tedavinin mekanizması birçok çalışmada belirtildiği gibi lazer uygulaması sonrası dentin tübüllerinin kapanmasına bağlı olarak dentine penetre olan boya miktarındaki azalma ile açıklanmaktadır. CO_2 lazer ile yapılan indirekt pulpa kaplamaların da bu lazer tipinin yüksek enerji seviyesine sahip olmasından dolayı % 38 gümüş amonyum solüsyonu ile yapılması tavsiye edilmiştir (Andreas Moritz,

Schoop, Goharkhay, & Sperr, 1998a, 1998b; Pretel, Oliveira, Lizarelli, & Ramalho, 2009). Direkt pulpa kaplamasında, CO_2 lazer kullanımından önce, perforasyon bölgesindeki kanama kontrol altına alınmalı ve bölge % 8 sodyum hipoklorit ve %3 hidrojen peroksit ile 5 dakika yıkanmalıdır. Kullanılan lazer enerjisi 1 W veya 2 W olmalıdır. Ekspoz pulpa lazer ile tedavi edildikten sonra kalsiyum hidroksit ile örtülmeli ve üzeri siman ile kapatılmalıdır (Andreas Moritz et al., 1998a, 1998b; Pretel et al., 2009).

Yapılan bir çalışmada CO_2 lazer uygulaması sonrası $Ca(OH)_2$ ile yapılan direkt pulpa kaplamasının başarısı yalnızca $Ca(OH)_2$ ile gerçekleştirilen direkt pulpa kaplaması ile kıyaslandığında, 2 yıllık takip sonrası lazer uygulanan grubun klinik başarısı %93 bulunurken; kontrol grubunda başarı oranı %68 bulunmuştur (Uysal & Güler, 2012). Başka bir çalışmada ise, Er:YAG lazer kullanımı sonrası pulpanın $Ca(OH)_2$ ile kaplanmasının herhangi bir patolojik cevap oluşturmadan dentin köprüsü oluşumunu sağladığını bildirilmiştir (Jayawardena, Kato, Moriya, & Takagi, 2001).

8. Pulpa Amputasyon Tedavisinde Lazer Kullanımı

Pulpa amputasyonunda, lazer enerjisinin kanamayı kontrol altına alması ve hücre stimulasyonunu sağlaması mekanizmasından yararlanılmaktadır. Vital pulpa amputasyon tedavisinde uygulanan Nd:YAG ve CO_2 lazerlerinin gücü 1-4 W arasındadır. CO_2 lazerler, pulpa amputasyon tedavisinde tek başına uygulanabilirler, fakat bu işlemin uzun sürmesi pulpa dokusunun olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir. Nd:YAG ve CO_2 lazer sistemleri, pulpa dokusunun ekskavatör ile uzaklaştırılmasından sonra, pulpal kanamayı kontrol altına almak amacıyla kullanılmaktadır (Elliot, Roberts, Burkes, & Phillips, 1999; Liu, 2003). He-Ne lazerler ve düşük kuvvetli yeni kondüktör lazerler ise pulpa amputasyon tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilmektedir (Matsumoto & Kimura, 2007).

Formokrezol ile CO_2 lazerin pulpa amputasyonu tedavisindeki etkinliği karşılaştırıldığı bir çalışmada; CO_2 lazer ile yapılan amputasyon tedavisinde daha az inflamasyon görülürken, her iki grup arasında istatiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır (Jayawardena et al., 2001). Lazerin, geleneksel pulpa tedavileriyle birlikte veya alternatif olarak kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Elliot et al., 1999; Odabaş, Bodur, Barış, & Demir, 2007; Saltzman et al., 2005). Lazer sistemlerinin pulpa tedavilerinde rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

9. Apeksifikasyon Tedavisinde Lazer Kullanımı

Lazerler, mitokondrideki ATP sentezini arttırır, protein sentezine katkıda bulunur, hücre proliferasyonuna yardımcı olur ve tip I ve tip III kollajen oluşumunu stimüle ederler. Bu amaçla yapılan bir çalışmada gruplar 3 ve 5 kez düşük seviyeli lazer tedavisi (low level laser therapy [LLLT]) (808nm Ga-Al-As) uygulaması alacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya göre kontrol grubu ve deney grupları arasında belirgin bir fark olduğu görülmüştür. 3 ve 5 kez LLLT uygulanan deney grupları arasında ise kök gelişimi aşamalarında herhangi bir fark görülmemiştir. Bu çalışmanın sonucu, LLLT uygulamasının kök gelişimi aşamasında görülen histolojik reaksiyonları hızlandırdığını göstermiştir (Toomarian, Fekrazad, Tadayon, Ramezani, & Tunér, 2012). LLLT'nin kök gelişimini artırma yeteneği, hücre içi sinyal moleküllerinin aktivasyonunu uyarması ve diş sert doku hücrelerinin oluşumunu uyarmasıyla açıklanmıştır (Kashima-Tanaka et al., 2003).

Ferreira ve ark. 670 nm dalga boyunda ve 4 J / cm^2 enerji yoğunluğu olan Ga-Al-As lazerin pulpa hücrelerinde biyomodülasyona ve kolojen, fibronektin ve tenasin ekspresyonuna neden olduğunu öne sürmüşlerdir (Ferreira et al., 2006). Diş dokularının oluşumu sırasında, tip III kollajen gibi proteinler ve fibronektin ve tenasin gibi glukoproteinler ekstraselüler matriks (ECM) tarafından eksprese edilir (Bronckers, Lyaruu, & Wöltgens, 1989; Utsunomiya, 1998).

Godoy ve ark. 660 nm dalga boylu, 30 mW güç ve 2 J / cm^2 enerji sahip düşük güçlü lazerin dentin pulpa ara yüzünün yapısı üzerindeki etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, lazer ışını uygulanmış dişlerin daha yüksek odontoblast üretimi olduğunu göstermiştir. Hücre dışı matris ve kollajen fibrilleri ile temas, kontrol grubundakilere göre daha kümelenmiş ve organize görünmüştür, bu da lazer uygulamasının predentin bölgesindeki diş yapılarının iyileşmesini hızlandırdığını düşündürmektedir (Godoy, Arana-Chavez, Núñez, & Ribeiro, 2007).

Huang ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre, 3 veya 5 J / cm^2 düşük kırmızı veya yakın kızılötesi lazer dozlarının kök gelişimine faydalı olacağı, ancak 50 veya 100 J / cm^2 gibi büyük lazer dozlarının yararlı etkiyi kaybedeceği bildirilmiştir (Huang, Chen, Carroll, & Hamblin, 2009). Biyostimülan sonuçlar için 1-4 J / cm^2 arasında değişen benzer dozlar diğer çalışmalar tarafından önerilmiştir (J Tuner & L Hode, 2002; Jan Tuner & Lars Hode, 2002). Lazer sistemlerinin apeksifikasyon tedavisinde rutin olarak kullanılabilmesi için bu konu üzerinde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

10. Kök Kanal Tedavisinde Lazer Kullanımı

Kök kanal şekillendirmesi, el enstrümanları ve döner alet sistemleri ile yapılmaktadır, bu şekillendirme aşamasında smear tabakası oluşmakta ve irrigasyon solüsyonları smear tabakasını tamamen uzaklaştıramamaktadır. Lazer uygulaması ile yapılan kanal preparasyonunda smear tabakası oluşmadığı için kanal boyunca uzanan dentin tübülleri açık kalmaktadır. Açık kalan bu tübüllere kanal dolgu patının penetre olması sayesinde kanal dolgusunun tutuculuğu artmaktadır (Byström & Sundoqvist, 1981).

Lazerler, endodontik tedavi aşamalarında yaşanan olumsuzlukların giderilmesinde alternatif sağlamaktadır. Lazerlerin endodontik tedavide uygulanabilmesi için özel problar kullanılmalıdır. Bu özel problar horizontal yönde ışın uygulamaktadır, apikal yönde ışın uygulamadıkları için apikal dokuların etkilenmesi engellenmektedir (Gutknecht, Nuebler-Moritz, Burghardt, & Lampert, 1997; Saltzman et al., 2005).

Lazer uygulaması ile nekrotik pulpa dokusu tam olarak çıkarılamamaktadır. Bu nedenle lazerlerin ekstirpasyon sonrası kanal şekillendirilmesi ve kanal dezenfeksiyonu için uygulanılması öneren çalışmalar bulunmaktadır (Matsumoto, 2000; Stabholz, Sahar-Helft, & Moshonov, 2004). Yapılan çalışmalar ile; biyomekanik enstrumantasyon sonrası uygulanan CO_2, argon, Nd:YAG, Er,Cr:YSGG ve Er:YAG lazerlerin kök kanal duvarlarındaki debrisi ve smear tabakasını kaldırabildiği (Matsumoto & Kimura, 2007), pulpanın lazer uygulamasından önce ekstirpe edilmesi ile kök kanal sisteminde daha iyi bir dezenfeksiyon sağlanacağı (Altundasar, Özçelik, Cehreli, & Matsumoto, 2006; Berkiten, Berkiten, & Okar, 2000) ve lazer uygulamasının irrigasyon solüsyonları ile kombine kullanılmasının kanal içi dezenfeksiyon açısından önemli olduğu gösterilmiştir (Altundasar et al., 2006).

Lazer sistemlerinin kök kanal tedavisinde kullanılmalarına dair bazı kısıtlamalar da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi kök kanallarında oluşan ısı artışının çevre dokularda hasar oluşturabilme potansiyelidir (Kimura, Wilder-Smith, & Matsumoto, 2000; Stabholz et al., 2003). Bu amaçla uygun enerji seviyesinin ayarlanması ve atım süresinin düzenlenmesi tavsiye edilmektedir (Kimura et al., 2000).

11. Yumuşak Dokuda Lazer Kullanımı

Diş hekimliğinde yumuşak doku uygulamaları için tercih edilen lazerler; Nd: YAG, Erbiyum, CO_2 ve diyot lazerlerdir. Çocukların intraoral yumuşak dokularında görülen bening patolojiler ya da oral anomaliler, diş hekimleri tarafından geleneksel yöntemler ile (soğuk bıçak, elektrokoter, kriyocerrahi) tedavi edilebilmektedir (Ishida MD & Ramos-e-Silva MD, 1998). Lazer sistemleri, çocuklarda allerjik reaksiyon ya da bakteriyel di-

renç gibi yan etkiler oluşturmadan periodontal hastalıklarda tedavi imkanı sunmaktadır (Koci & Almas, 2009). Yapılan çalışmalar lazerlerin geleneksel yöntemlere göre daha iyi bir alternatif olacağını göstermektedir (Gontijo, Navarro, Haypek, Ciamponi, & Haddad, 2005).

Diş hekimliğinde kullanılan yumuşak doku lazer uygulamaları (Boj, Poirier, Hernandez, Espasa, & Espanya, 2011);

- İnsizyonel ve eksizyonel biyopsileri içine alan oral yumuşak dokuların insizyonu, eksizyonu, vaporizasyonu, ablasyonu ve koagülasyonunun sağlanması
- Yumuşak dokudan flep kaldırılması ve kemiğe ulaşılması
- Labial ve lingual frenilum bağlantısının uzaklaştırılması
- Pyojenik granüloma, hemanjiyomlar ve telanjiektazik epulis tedavisi
- Gingival hiperplazilerin tedavisi
- Periodontal cebin dezenfeksiyonunun sağlanması
- Mukozit tedavisi
- Erupsiyon kisti veya hematom, dentigeröz veya foliküler kist, operkülektomi,
- Apse veya kist drenajının sağlanması
- Minör tükürük bezi lezyonlarının tedavisi
- Papilloma virüsünün neden olduğu lezyonların tedavisi
- Fibröz hiperplazi, fibromalar, diapneusia (diyapeni), epulis, angular şelitis, coğrafik dil, herpes labialis, intraoral herpes, travmatik ülserler gibi iyi huylu mukoza lezyonlarının tedavisi
- Kötü huylu tümöre dönüşüm potansiyeli olan lezyonlar (bir önceki insizyonel biyopsi çok önemli); sadece displazi yapmayan lezyonların tedavisinde kullanılabilmektedir.

KAYNAKLAR

Alkurt, M. T., & Bala, O. (2007). Çürük teşhisinde lazer enerjisi kullanılması. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 24*(2), 125-130.

Altundasar, E., Özçelik, B., Cehreli, Z. C., & Matsumoto, K. (2006). Ultramorphological and histochemical changes after ER, CR: YSGG laser irradiation and two different irrigation regimes. *Journal of endodontics, 32*(5), 465-468.

Ana, P., Tabchoury, C., Cury, J., & Zezell, D. (2012). Effect of Er, Cr: YSGG laser and professional fluoride application on enamel demineralization and on fluoride retention. *Caries research, 46*(5), 441-451.

Anaraki, S. N., Serajzadeh, M., & Fekrazad, R. (2012). Effects of laser-assisted fluoride therapy with a CO2 laser and Er, Cr: YSGG laser on enamel demineralization. *Pediatric dentistry, 34*(4), 92E-96E.

Ando, M., Van Der Veen, M. H., Schemehorn, B. R., & Stookey, G. K. (2001). Comparative study to quantify demineralized enamel in deciduous and permanent teeth using laser–and light–induced fluorescence techniques. *Caries research, 35*(6), 464-470.

Arısu, H. D. (2009). Restoratif diş hekimliği ve endodontide lazer kullanımı. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 26*(2), 125-132.

Azevedo, D. T., Faraoni-Romano, J. J., Derceli, J. d. R., & Palma-Dibb, R. G. (2012). Effect of Nd: YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization. *Brazilian dental journal, 23*(2), 104-109.

Bader, C., & Krejci, I. (2006). Indications and limitations of Er: YAG laser applications in dentistry. *American Journal of Dentistry, 19*(3), 178-186.

Bader, J. D., & Shugars, D. A. (2004). A systematic review of the performance of a laser fluorescence device for detecting caries. *The Journal of the American Dental Association, 135*(10), 1413-1426.

Baygin, O., Korkmaz, F. M., & Arslan, I. (2012). Effects of different types of adhesive systems on the microleakage of compomer restorations in Class V cavities prepared by Er, Cr: YSGG laser in primary teeth. *Dental materials journal, 31*(2), 206-214.

Berkiten, M., Berkiten, R., & Okar, İ. (2000). Comparative evaluation of antibacterial effects of Nd: YAG laser irradiation in root canals and dentinal tubules. *Journal of endodontics, 26*(5), 268-270.

Bhaskar, S. N., & Rappaport, H. M. (1973). Dental vitality tests and pulp status. *The Journal of the American Dental Association, 86*(2), 409-411.

Bittar, D. G., Gimenez, T., Morais, C. C., De Benedetto, M. S., Braga, M. M., & Mendes, F. M. (2012). Influence of moisture and plaque on the perfor-

mance of a laser fluorescence device in detecting caries lesions in primary teeth. *Lasers in medical science, 27*(6), 1169-1174.

Boj, J. R., Poirier, C., Hernandez, M., Espasa, E., & Espanya, A. (2011). Laser soft tissue treatments for paediatric dental patients. *European archives of paediatric dentistry, 12*(2), 100-105.

Bonin, P., Boivin, R., & Poulard, J. (1991). Dentinal permeability of the dog canine after exposure of a cervical cavity to the beam of a CO2 laser. *Journal of endodontics, 17*(3), 116-118.

Boutault, F., Cadenat, H., & Hibert, P. J. (1989). Evaluation of gingival microcirculation by a laser-Doppler flowmeter. Preliminary results. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 17*(3), 105-109.

Bronckers, A., Lyaruu, D., & Wöltgens, J. (1989). Immunohistochemistry of extracellular matrix proteins during various stages of dentinogenesis. *Connective tissue research, 22*(1-4), 691-696.

Byström, A., & Sundoqvist, G. (1981). Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *European journal of oral sciences, 89*(4), 321-328.

Castellan, C. S., Luiz, A. C., Bezinelli, L. M., Lopes, R. M., Mendes, F. M., Eduardo, C. D. P., & Freitas, P. M. D. (2007). In vitro evaluation of enamel demineralization after Er: YAG and Nd: YAG laser irradiation on primary teeth. *Photomedicine and laser surgery, 25*(2), 85-90.

Cohen, S., Burns, R. C., Walton, R., & Torabenijad, M. (1998). Pathways of the Pulp (1). *Learning, 30*, 10.

Coluzzi, D. J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America, 44*(4), 753-765.

Coluzzi, D. J. (2004). Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dental Clinics of North America, 48*(4), 751-770, v.

Council, O. (2013). Policy on the Use of Lasers for Pediatric Dental Patients. 75-77.

de FZ Lizarelli, R., Moriyama, L. T., Jorge, J., & Bagnato, V. S. (2006). Comparative ablation rate from a Er: YAG laser on enamel and dentin of primary and permanent teeth. *Laser physics, 16*(5), 849-858.

Dommisch, H., Peus, K., Kneist, S., Krause, F., Braun, A., Hedderich, J., . . . Eberhard, J. (2008). Fluorescence-controlled Er: YAG laser for caries removal in permanent teeth: a randomized clinical trial. *European journal of oral sciences, 116*(2), 170-176.

Elliot, R., Roberts, M., Burkes, J., & Phillips, C. (1999). Evaluation of the carbon dioxide laser on vital human primary pulp tissue. *Pediatric dentistry, 21*, 327-331.

Erdem, M. (1997). *Klinik Tanıda Lazer Doppler Flowmetry Metodundan Yararlanılması.* Doktora Tezi. a, Ankara,

Eymirli, P. S., & Turgut, M. D. (2019). Çocuk Diş Hekimliğinde Lazer Uygulamaları: Bir Literatür Güncellemesi. *Ankara Medical Journal, 19*(2), 419-428.

Fayad, M. I., Carter, J. M., & Liebow, C. (1996). Transient effects of low-energy CO2 laser irradiation on dentinal impedance: implications for treatment of hypersensitive teeth. *Journal of endodontics, 22*(10), 526-531.

Ferreira, A. N. S., Silveira Jr, L., Genovese, W. J., De Araujo, V. C., Frigo, L., De Mesquita, R. A., & Guedes, E. (2006). Effect of GaAIAs laser on reactional dentinogenesis induction in human teeth. *Photomedicine and Laser Therapy, 24*(3), 358-365.

Fried, D., Glena, R. E., Featherstone, J. D., & Seka, W. (1997). Permanent and transient changes in the reflectance of CO2 laser-irradiated dental hard tissues at λ= 9.3, 9.6, 10.3, and 10.6 μm and at fluences of 1–20 J/cm2. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 20*(1), 22-31.

Gazelius, B., Olgart, L., Edwall, B., & Edwall, L. (1986). Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp. *Dental Traumatology, 2*(5), 219-221.

Gimbel, C. B. (2000). Hard tissue laser procedures. *Dental Clinics of North America, 44*(4), 931-953, viii.

Godoy, B. M., Arana-Chavez, V. E., Núñez, S. C., & Ribeiro, M. S. (2007). Effects of low-power red laser on dentine–pulp interface after cavity preparation. An ultrastructural study. *archives of oral biology, 52*(9), 899-903.

Gontijo, I., Navarro, R. S., Haypek, P., Ciamponi, A. L., & Haddad, A. E. (2005). The applications of diode and Er: YAG lasers in labial frenectomy in infant patients. *Journal of dentistry for children, 72*(1), 10-15.

Gutknecht, N., Nuebler-Moritz, M., Burghardt, S. F., & Lampert, F. (1997). The efficiency of root canal disinfection using a holmium: yttrium-aluminum-garnet laser in vitro. *Journal of clinical laser medicine & surgery, 15*(2), 75-78.

Güngör, K. (2003). Lazer Doppler Flowmetri (LDF)'nin Dişhekimliğindeki Önemi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 20*(3), 57-63.

Hossain, M. I., Hossain, M., Kimura, Y., Kinoshita, J.-I., Yamada, Y., & Matsumoto, K. (2002). Acquired acid resistance of enamel and dentin by CO2 laser irradiation with sodium fluoride solution. *Journal of clinical laser medicine & surgery, 20*(2), 77-82.

Huang, Y.-Y., Chen, A. C.-H., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2009). Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-response, 7*(4), dose-response. 09-027. Hamblin.

Ibaraki, Y., Yabuki, M., Haraguchi, K., Nagai, Y., Kawakami, T., Saito, T., . . . Matsuda, K. (2003). *The treatment of dental pit and fissure caries by an Er: YAG laser with an experimental tip.* Paper presented at the International Congress Series.

Ishida MD, C. E., & Ramos-e-Silva MD, P., Marcia. (1998). Cryosurgery in oral lesions. *International journal of dermatology, 37*(4), 283-285.

Jayawardena, J. A., Kato, J., Moriya, K., & Takagi, Y. (2001). Pulpal response to exposure with Er: YAG laser. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 91*(2), 222-229.

Kantorowitz, Z., Featherstone, J. D., & Fried, D. (1998). Caries prevention by CO2 laser treatment: dependency on the number of pulses used. *The Journal of the American Dental Association, 129*(5), 585-591.

Karayılmaz, H. (2008). *Süt ve genç daimi dişlerde, Pulse Oksimetri ve Lazer Doppler Flowmetri'nin, vitalite test yöntemi olarak etkinliğinin değerlendirilmesi.* SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Karayilmaz, H., & Kirzioğlu, Z. (2011). Comparison of the reliability of laser Doppler flowmetry, pulse oximetry and electric pulp tester in assessing the pulp vitality of human teeth. *Journal of Oral Rehabilitation, 38*(5), 340-347.

Karu, T. I. (1998). *The science of low-power laser therapy*: Gordon & Breach Science Publishers.

Kashima-Tanaka, M., Tsujimoto, Y., Kawamoto, K., Senda, N., Ito, K., & Yamazaki, M. (2003). Generation of free radicals and/or active oxygen by light or laser irradiation of hydrogen peroxide or sodium hypochlorite. *Journal of endodontics, 29*(2), 141-143.

Kavvadia, K., & Lagouvardos, P. (2008). Clinical performance of a diode laser fluorescence device for the detection of occlusal caries in primary teeth. *International journal of paediatric dentistry, 18*(3), 197-204.

Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. *International endodontic journal, 33*(3), 173-185.

Koci, E., & Almas, A. (2009). Laser application in dentistry: an evidance-based clinical decision-making update. *Pak Oral Dent J, 29*(2), 409-423.

Kouchi, Y., Ninomiya, J., Yasuda, H., Fukui, K., Moriyama, T., & Okamoto, H. (1980). Location of Streptococcus mutans in the dentinal tubules of open infected root canals. *Journal of Dental Research, 59*(12), 2038-2046.

Krause, F., Braun, A., Lotz, G., Kneist, S., Jepsen, S., & Eberhard, J. (2008). Evaluation of selective caries removal in deciduous teeth by a fluorescence feedback-controlled Er: YAG laser in vivo. *Clinical oral investigations, 12*(3), 209-215.

Kreisler, M., Kohnen, W., Beck, M. y. c., Al Haj, H., Christoffers, A., Götz, H., . . . d'Hoedt, B. (2003). Efficacy of NaOCl/H2O2 irrigation and GaAlAs

laser in decontamination of root canals in vitro. *Lasers in surgery and medicine, 32*(3), 189-196.

Leahy, M., De Mul, F., Nilsson, G., & Maniewski, R. (1999). Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique. *Technology and health care, 7*(2-3), 143-162.

Lee, B. S., Lin, Y. W., Chia, J. S., Hsieh, T. T., Chen, M. H., Lin, C. P., & Lan, W. H. (2006). Bactericidal effects of diode laser on Streptococcus mutans after irradiation through different thickness of dentin. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 38*(1), 62-69.

Liu, J. (2003). *Nd: YAG laser pulpotomy of human primary teeth.* Paper presented at the International Congress Series.

Lussi, A., & Francescut, P. (2003). Performance of conventional and new methods for the detection of occlusal caries in deciduous teeth. *Caries research, 37*(1), 2-7.

Martens, L. C. (2003). Laser-assisted Pediatric Dentistry: Review and Outlook. *Journal of Oral Laser Applications, 3*(4).

Matheny, J., Abrams, H., Johnson, D., & Roth, G. (1993). Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology, 20*(8), 578-583.

Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics. *Dental Clinics of North America, 44*(4), 889-906, viii.

Matsumoto, K., & Kimura, Y. (2007). Laser Therapy of Dentin Hypersensitivity. *Journal of Oral Laser Applications, 7*(1).

Matsumoto, K., Wang, X., Zhang, C., & Kinoshita, J.-I. (2007). Effect of a novel Er: YAG laser in caries removal and cavity preparation: a clinical observation. *Photomedicine and Laser Therapy, 25*(1), 8-13.

Mesaros, S., Trope, M., Maixner, W., & Burkes, E. (1997). Comparison of two laser Doppler systems on the measurement of blood flow of premolar teeth under different pulpal conditions. *International endodontic journal, 30*(3), 167-174.

Meurman, J., Hemmerle, J., Voegel, J.-C., Rauhamaa-Mäkinen, R., & Luomanen, M. (1997). Transformation of hydroxyapatite to fluorapatite by irradiation with high-energy CO2 laser. *Caries research, 31*(5), 397-400.

Moritz, A., Jakolitsch, S., Goharkhay, K., Schoop, U., Kluger, W., Mallinger, R., . . . Georgopoulos, A. (2000). Morphologic changes correlating to different sensitivities of Escherichia coli and Enterococcus faecalis to Nd: YAG laser irradiation through dentin. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 26*(3), 250-261.

Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998a). Advantages of a pulsed CO2 laser in direct pulp capping: A long-term in vivo study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 22*(5), 288-293.

Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998b). The CO2 laser as an aid in direct pulp capping. *Journal of endodontics, 24*(4), 248-251.

Odabaş, M. E., Bodur, H., Barış, E., & Demir, C. (2007). Clinical, radiographic, and histopathologic evaluation of Nd: YAG laser pulpotomy on human primary teeth. *Journal of endodontics, 33*(4), 415-421.

Olgart, L., Gazelius, B., & Lindh-Strömberg, U. (1988). Laser Doppler flowmetry in assessing vitality in luxated permanent teeth. *International endodontic journal, 21*(5), 300-306.

Olmez, A., Tuna, D., & Oznurhan, F. (2006). Clinical evaluation of diagnodent in detection of occlusal caries in children. *The Journal of clinical pediatric dentistry, 30*(4), 287-291.

Orekhova, L. Y., & Barmasheva, A. A. (2013). Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA Journal, 4*(1), 21.

Özcan, A., & Sevimay, M. (2016). Diş Hekimliğinde Lazer. *Turkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi, 22*(2).

Öznurhan, F., & Ölmez, A. (2012). Çocuk dişhekimliğinde lazerler. *Cumhuriyet Dental Journal, 15*(2), 175-185.

Pitt Ford, T. R., & Patel, S. (2004). Technical equipment for assessment of dental pulp status. *Endodontic Topics, 7*(1), 2-13.

Polat, S., Er, K., & Polat, N. (2006). Reliability of laser Doppler flowmetry in pulpal blood flow measurements. *GÜ Diş Hek Fak Derg, 23*(2), 125-130.

Pretel, H., Oliveira, J., Lizarelli, R., & Ramalho, L. (2009). Evaluation of dental pulp repair using low level laser therapy (688 nm and 785 nm) morphologic study in capuchin monkeys. *Laser Physics Letters, 6*(2), 149-158.

Research, S. (2002). Lasers in periodontics. *Journal of periodontology, 73*(10), 1231.

Roberson, T., Heymann, H. O., & Swift Jr, E. J. (2006). *Sturdevant's art and science of operative dentistry*: Elsevier Health Sciences.

Robert, A. C. (2010). Principles and Practice of Laser dentistry. *Maryland Heights, Mo, USA: Mosby Elsevier*.

Rochkind, S., Nissan, M., Barr-Nea, L., Razon, N., Schwartz, M., & Bartal, A. (1987). Response of peripheral nerve to He-Ne laser: Experimental studies. *Lasers in surgery and medicine, 7*(5), 441-443.

Roebuck, E., Saunders, W., & Whitters, C. (2000). Influence of Erbium: YAG laser energies on the microleakage of Class V resin-based composite restorations. *American Journal of Dentistry, 13*(5), 280-284.

Rowe, A., & Ford, T. P. (1990). The assessment of pulpal vitality. *International endodontic journal, 23*(2), 77-83.

Saltzman, B., Sigal, M., Clokie, C., Rukavina, J., Titley, K., & Kulkarni, G. (2005). Assessment of a novel alternative to conventional formocresol-zinc oxide eugenol pulpotomy for the treatment of pulpally involved human primary teeth: diode laser-mineral trioxide aggregate pulpotomy. *International journal of paediatric dentistry, 15*(6), 437-447.

Samraj, R., Indira, R., Srinivasan, M., & Kumar, A. (2003). Recent advances in pulp vitality testing. *Endodontology, 15*(1), 14-19.

Schmalz, G., Ergücü, Z., & Hiller, K.-A. (2004). Effect of dentin on the antibacterial activity of dentin bonding agents. *Journal of endodontics, 30*(5), 352-358.

Schoop, U., Kluger, W., Moritz, A., Nedjelik, N., Georgopoulos, A., & Sperr, W. (2004). Bactericidal effect of different laser systems in the deep layers of dentin. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 35*(2), 111-116.

Serdar-Eymirli, P., Turgut, M., Dolgun, A., & Yazici, A. (2019). The effect of Er, Cr: YSGG laser, fluoride, and CPP-ACP on caries resistance of primary enamel. *Lasers in medical science, 34*(5), 881-891.

Stabholz, A., Sahar-Helft, S., & Moshonov, J. (2004). Lasers in endodontics. *Dental Clinics, 48*(4), 809-832.

Stabholz, A., Zeltser, R., Sela, M., Peretz, B., Moshonov, J., Ziskind, D., & Stabholz, A. (2003). The use of lasers in dentistry: Principles of operation and clinical applications. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 24*(12), 935.

Subramaniam, P., & Pandey, A. (2014). Effect of erbium, chromium: yttrium, scandium, gallium, garnet laser and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on surface micro-hardness of primary tooth enamel. *European journal of dentistry, 8*(3), 402.

Sulewski, J. G. (2000). Historical survey of laser dentistry. *Dental Clinics of North America, 44*(4), 717-752.

Tagomori, S., & Morioka, T. (1989). Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel (with 1 color plate). *Caries research, 23*(4), 225-231.

Takamori, K., Hokari, N., Okumura, Y., & Watanabe, S. (2001). Detection of occlusal caries under sealants by use of a laser fluorescence system. *Journal of clinical laser medicine & surgery, 19*(5), 267-271.

Toomarian, L., Fekrazad, R., Tadayon, N., Ramezani, J., & Tunér, J. (2012). Stimulatory effect of low-level laser therapy on root development of rat molars: a preliminary study. *Lasers in medical science, 27*(3), 537-542.

Tuner, J., & Hode, L. (2002). Biostimulation. Laser therapy-clinical practice and scientific background. In: Prima Books, Estonia.

Tuner, J., & Hode, L. (2002). *Laser therapy: clinical practice and scientific background: a guide for research scientists, doctors, dentists, veterinarians and other interested parties within the medical field*: Prima books.

Türkün, M., Türkün, L. S., Celik, E. U., & Ates, M. (2006). Bactericidal effect of Er, Cr: YSGG laser on Streptococcus mutans. *Dental materials journal, 25*(1), 81-86.

Usumez, A., & Aykent, F. (2003). Bond strengths of porcelain laminate veneers to tooth surfaces prepared with acid and Er, Cr: YSGG laser etching. *The Journal of prosthetic dentistry, 90*(1), 24-30.

Utsunomiya, T. (1998). A histopathological study of the effects of low-power laser irradiation on wound healing of exposed dental pulp tissues in dogs, with special reference to lectins and collagens. *Journal of endodontics, 24*(3), 187-193.

Uysal, A. G. D. D., & Güler, Ç. (2012). Diş hekimliğinde lazer: bir literatür derlemesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2012*(Supplement 6).

Whitters, C., Hall, A., Creanor, S., Moseley, H., Gilmour, W., Strang, R., . . . Orchardson, R. (1996). A clinical study of pulsed Nd: YAG laser-induced pulpal analgesia. *Journal of Dentistry, 1*(24), 151.

Yamamoto, H. (1980). Prevention of dental caries by acousto-optically Q-switched Nd: YAG laser irradiation.

Youssef, M., Youssef, F., Souza-Zaroni, W., Turbino, M., & Vieira, M. (2006). Effect of enamel preparation method on in vitro marginal microleakage of a flowable composite used as pit and fissure sealant. *International journal of paediatric dentistry, 16*(5), 342-347.

Bölüm 32

PRİMER DİSMENOREDE BİTKİSEL ÜRÜN KULLANIMI

Ebru ERTAŞ[1]
Feride ÇEVİK[2]

1 Ebru ERTAŞ, Araştırma Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü
2 Araştırma Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

GİRİŞ

Menstruasyon, adölesan dönemde başlayan ve kadınların menopoza dek tecrübe ettiği doğal bir döngüdür. Menstruasyon döngüsünde premenstrüel sendrom, amenore, anormal uterin kanama ve dismenore gibi bazı sorunlar yaşanabilir. Özellikle bu sorunlar arasında insidansı yüksek olan dismenore, menstrüel ağrı olarak tanımlanır. Primer dismenore ve sekonder dismenore olmak üzere ikiye ayrılır (ACOG, 2018). PD, patolojik bir durum olmaksızın ağrılı menstrüel kanama olarak tanımlanmaktadır ve kadınlarda %50-%90 oranında rastlanır. SD ise PD'de olduğu gibi menstruasyon kanamalarının ağrılı olarak seyretmesi ile karakterize aynı zamanda pelvik patolojinin de eşlik ettiği klinik bir durumdur. PD'nin tedavisi, semptomların nedenlerinin azaltılmasına ve bu semptomları azaltacak tıbbi tedavileri belirlemeye yöneliktir. Prevalansı yüksek olmasına rağmen, PD'nin teşhis edilmesi genellikle yetersiz kalır ve bu nedenle tedavisinde de eksiklikler yaşanabilir. PD semptomlarını yaşayan birey, bu semptomları o kadar kabullenir ki durumu normalleştirebilir. Dismenore yaşayan kadınların özel hayatı, iş yaşamı, sosyal etkileşimi ve dismenorenin en çok genç kadınlarda okul döneminde yaşandığı göz önüne alındığında akademik yaşamın da olumsuz olarak etkilendiği görülmektedir (Kho and Shields, 2020). PD nedeniyle yaşadıkları ağrıyı azaltmak ve günlük yaşamlarına devam etmek isteyen kadınlar bir hekime başvurmak yerine kendi çözümlerini üretmeye çalışırlar. Bu noktada özellikle medikal tedavinin yan etkilerinden kaçmak isteyen birçok birey bitkisel ürünleri alternatif bir yöntem olarak kullanmaktadır. Bitkisel ürünlerin geleneksel tedavi yöntemleri arasında yer alması ve bu amaçla kullanılan bitkilere ulaşımın kolay olması bu tür ürünlere olan ilgiyi artırmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre primer dismenore ağrısını azaltmak için tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanan kadınların oranının %58.6 olduğu, kadınların ağrılarını azaltmak için menstruasyonun ilk günleri en çok ıhlamur çayını tükettikleri, bunu sırayla yeşil çay, papatya çayı, siyah çay, rezene çayı, kiraz sapı ve tarçın gibi bitkisel ürünlerin takip ettiği görülmektedir. Dismenore ağrılarının tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemi hakkında bilgi alınan kişiler arasında en fazla hekim varken bilgi almak için en fazla başvurulmak istenen kişi hemşire/ebedir (Süt vd., 2019). Kadınlara yaşamlarının her döneminde profesyonel destek sağlayan ebeler, dismenore şikayetinde de doğru bilgi sağlama noktasında profesyonel sağlık mesleği mensupları arasındadır.

Bitkisel ürünlerin kullanımı konusunda verilecek bilgi ve desteğin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle dismenore semptomlarını azaltan ve bu bitkilerin etkilerini açıklayan bir literatür özeti hazırlanması amaçlanmıştır.

PRİMER DİSMENORE

Dismenore, menstruasyon döneminde ortaya çıkan ağrılı menstrüel kanama olarak tanımlanır. Pelvik ağrı ve menstrüel bozukluğun en yaygın nedenlerinden biridir (Bernardi et.al., 2017). Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (International Association for the Study of Pain (IASP)) ağrıyı; gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyim ve bu tür bir hasar olarak tanımlamaktadır **(**Kumar and Elavarasi, 2016). Düşük beden kitle indeksi, sigara kullanımı, erken menarş, uzamış veya anormal menstrüel döngü ve enfeksiyonlar gibi çevresel ve psikolojik faktörler dismenore ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilendirilebilir (Uysal et.al., 2016). Dismenore, primer ve sekonder dismenore olmak üzere ikiye ayrılır (ACOG, 2018). PD'de ağrı genellikle menarştan yaklaşık 6-12 ay sonra, sikluslar ovulatuvar tarza ulaştığında başlar. PD'nin nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte prostoglandinlerin aşırı salgılanmasından ve artmış uterus kontraksiyonlarından kaynaklandığı belirtilmiştir (ACOG, 2018; Bernardi et.al., 2017).

PD'ye eşlik eden diğer semptomlar arasında genellikle terleme, baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve titreme gibi durumlar da bulunmaktadır. Tüm bu semptomlar PD'li kadınlarda menstruasyon döneminin hemen öncesinde veya menstruasyon sırasında görülebilmektedir (De et.al., 2015) PD ağırısı kadınların % 50 ile % 90'ını etkilemektedir ve bunların yarısı ağrıyı orta ile şiddetli olarak tanımlamaktadır (Kho and Shields, 2020). Özellikle adölesan dönemdeki PD prevelansı %16 ile %93 arasında değişmekte olup, yapılan araştırmaya göre genç kadınların %2 ile %29'unun şiddetli ağrı yaşadığı belirtilmiştir (De et.al., 2015). PD'de yaşanan ağrı ve eşlik eden diğer semptomlar kadınların sosyal yaşamını ve iş gücünü doğrudan etkilemektedir. İş gücü kayıpları nedeniyle ülke ekonomileri de doğrudan etkilenmektedir. Ekonomik etkilerinin yanı sıra, yaşanan ağrı ve ağrıya eşlik eden diğer semptomların varlığı nedeniyle bireyin psikososyal anlamda olumsuz olarak etkilenmesi söz konusudur. (De et.al., 2015; Bernardi et.al., 2017; Potur ve Kömürcü, 2013; Uysal et.al., 2016) Bu nedenle sağlıklı bir toplum hedefine ulaşmak için kadınların sağlığının ve yaşam kalitelerinin artırılması, yaşamlarının büyük bir diliminde tecrübe ettikleri menstrüel sorunların çözümü adına, menstrüel sorunlar arasında insidansı yüksek olan PD semptomlarının azaltılması önem arz etmektedir.

PRİMER DİSMENOREDE MEDİKAL TEDAVİ

Dismenorenin medikal tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAII) ve hormonal kontraseptifler kullanılmaktadır. (Akduman ve Budur, 2016; ACOG, 2018) NSAII grubundaki ilaçların prostaglandin üretimini kesintiye uğratıp PD'deki ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Yapılan

bir çalışmada NSAII ilaçların PD'de ağrının giderilmesinde plasebodan önemli derecede daha iyi olduğu belirtilmiştir (Marjoribanks et.al., 2015)

PD nedeniyle ağrı yaşayan adölesanların ağrıyı azaltmak için ilaç kullanım sıklığı yüksektir (Zannoni et.al., 2014). Bu gruptaki ilaçları yanlış zamanlamayla ve/veya yanlış dozlarda almaları ve ilaçların yan etkilerinin olabilmesi nedeniyle bireylerin bu konuda eğitime gereksinim duymaları olağandır.

NSAII ilaçların kullanımı PD semptomlarında rahatlama sağlamadığında diğer bir seçenek olan hormonal ajanların kullanılması düşünülebilir. Bu grupta oral kontraseptifler veya implantlar gibi çeşitli hormonal ajanlar kullanılabilir. Hormonal ajanların etki mekanizması ise endometrial proliferasyonun veya ovulasyonun önlenmesi sonucu prostoglandin üretiminin azalması şeklinde açıklanabilir. (ACOG, 2018)

PD'nin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlardan özellikle NSAII grubu ilaçlar gastrointestinal sistem kanamaları ve böbrek toksisitesi gibi yan etkiler oluşturabilir (Mittal, 2019). Hormonal kontraseptifler ise kontraendike bir durum olmadıkça gebeliği planlamayan kadınlarda kullanılabileceğinden kullanımı konusunda kısıtlılık ve dikkat gerektirmektedir (Burnet and Lemyre, 2017). PD tedavisinde kullanılacak medikal ilaçların yan etkileri, kontraendikasyonları ve komplikasyonları gibi nedenlerle kadınlar daha az yan etkisi olan bitkisel ürünlere yönelebilir.

PRİMER DİSMENOREDE BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMI

PD'de ağrıyı azaltmak için kullanılan medikal ilaçlardan NSAII grubunun gastrointestinal sistemdeki olası yan etkileri, böbrekler ve karaciğer üzerine olan olumsuz etkileri gibi nedenlerle kullanımı konusunda kadınlar endişe yaşayabilmektedir. Ayrıca oral kontraseptifler gebelik düşünen bireylerde kullanılmaz. Bu gibi nedenlerle bitkisel ürünlere yönelimin arttığı görülmektedir.

Günümüzde bitkisel ürünlerin popülerliği artmış durumdadır. Birçok hastalığın semptomlarının azaltılmasında veya tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler, PD'nin tedavisinde de kendine yer bulmuştur. Bitkisel tedavide PD semptomlarını azaltmak için kadınların rezene, zencefil, kekik, tarçın, dereotu, melisa, papatya ve adaçayı gibi bitkileri kullanıldığı belirtilmiştir (Gholami, 2015; Mirabi et.al., 2014). PD semptomlarını azaltmak için Geleneksel Çin Tıbbı'nda (TCM) 12 farklı çeşit otun bir arada kullanıldığı Wenjing kaynatma (Gao et.al., 2017) ve dört farklı otun bir arada kullanıldığı Switung yönteminin (Li et.al., 2020) uygulandığı belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre PD semptomlarını azaltmak için ıhlamur çayı, yeşil çay, papatya çayı, siyah çay,

kiraz sapı çayı, tarçın, rezene ve gül gibi bitkisel ürünlerin kullanıldığı belirtilmiştir (Süt vd., 2019).

1. Ihlamur (*Tilia Cordata*)

Sedatif, antienflamatuar, antimikrobiyal özellikleri ile bilinen ıhlamuru (Varlı vd., 2020), PD semptomlarını azatlmak için kadınların %35'i kullanmaktadır (Süt vd., 2019).

PD semptomlarını azaltmak için kullanımı ve etkileri konusunda yapılan bir araştırmaya rastlanmamıştır. Sedatif etkisi nedeniyle PD'li kadınlar tarafından rahatlamak amacıyla kullanıldığı düşünülebilir.

2. Yeşil Çay (*Camellia Sinensis*)

Yeşil çay antioksidan özelliğe sahip bir bitkidir (Lorenzo & Munekata, 2016). PD semptomlarından ağrıyı azaltmak için kadınların %31'inin menstruasyonun ilk günleri ve menstruasyon dönemlerinde yeşil çay tükettikleri belirtilmiştir (Süt vd., 2019).

Çin'de yapılan bir çalışmada yeşil çay tüketiminin dismenore prevelansını düşürdüğü belirtilmiştir (Zhang et.al., 2019). Dismenore semptomlarından ağrıyı azaltmak için yeşil çay tüketiminin değerlendirildiği bir çalışmada ise, yeşil çayın ağrıyı azaltmada etkili olduğu, kadınlara menstrüel dönemdeki ağrılarını azaltmak için yeşil çay tüketebilecekleri belirtilmiştir (Astriana & Mulyadi, 2019)

3. Papatya Çayı (*Matricaria Chamomilla*)

Papatya, resmi bitkisel farmakopede yer alan, yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Mide spazmları, solunum yolu enfeksiyonları, postpartum dönem ve jinekolojik problemler gibi birçok farklı durumda, farklı şekillerde kullanılabilmektedir. Antiseptik, antispazmotik ve antienflamatuar etkileri bulunmaktadır (Bussmann et.al., 2020). Aynı zamanda papatyanın sedatif ve antidepresan özellikleri de bulunmaktadır (Mirabi et.al., 2014). PD'de kadınların %30'u PD semptomlarını azaltmak ve rahatlamak için menstruasyon dönemlerinde kullanmaktadır (Süt vd., 2019).

Birçok çalışmada, dismenore semptomlarının tedavisinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle pelvik ağrı, depresyon ve öfke papatyanın daha etkili olduğu belirtilmiştir (Mirabi et.al., 2014). Sedatif etkisiyle ağrıyı azalttığı, menstrüel kramplarda etkili olduğu (Rajabzadeh et.al., 2018), papatya ve medikal bir ilacın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise özellikle PD ağrısını azaltmada medikal ilaçtan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Shabani et.al., 2020).

4. Tarçın (*Cinnamon*)

Tarçın, geleneksel olarak mutfakta birçok alanda kullanımı olan aynı zamanda tütsü, parfüm ve ilaç olarak da kullanılabilen bir bitkidir (Jahangirifar et.al., 2018). PD ağrısını azaltmak için kadınların %18.2'si tarafından kullanılmaktadır (Süt vd., 2019).

Tarçının PD üzerindeki etkisinin plasebo ile kıyaslandığı randomize kontrollü bir çalışmada tarçının PD ağrısının yoğunluğunu azalttığı sonucuna varılmıştır (Jahangirifar et.al., 2018). Üç bitkisel ürünün PD üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında değerlendirilen üç bitkinin de ağrının yoğunluğunu azalttığı özellikle tarçının ağrının süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır (Xu et.al.,2020).

5. Rezene *(Foeniculum Vulgare)*

Evrensel olarak 100'den fazla isimle bilinen rezene antik çağlardan beri tüm dünyada tıbbi olarak kullanılmaktadır (Akbar, 2020). Antispazmotik, antienflamatuar ve östrojenik etkileri bulunmaktadır (Pellow & Nienhuis, 2018). Kurutulmuş formuyla, menstruasyon ve libidoda artışa sebep olabilecek içeriğindeki maddelerden kaynaklı östrojenik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Bebitoglu, 2020). Yaygın olarak çay formunda tüketilen bir bitkidir. PD sempomlarını azaltmak için menstruasyon dönemlerinde kadınların %14'ü kullanmaktadır (Süt vd., 2019).

Rezenenin PD üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar bir sistematik derleme de incelenmiş ve PD ağrısının giderilmesinde rezenenin plasebo, NSAII ve diğer bitkisel ilaçlardan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Nazari et.al., 2020). Rezenenin PD üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta analizde ise, rezene bitkisinin PD için etkili olduğu, ancak kullanım dozu ile ilgili net bir bilginin olmadığı, bu konuda daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Salehi et.al., 2019).

6. Civan Perçemi (*Achillea millefoilum)*

Bilimsel adı achillea millefoilum olan halk arasında civan perçemi olarak bilinen bu bitki Avrupa'dan Asya'ya çeşitli kültürlerin geleneksel tıbbında yaygın olarak kullanılan Asteraceae familyasının önemli bir türüdür. Antispazmodik, antiinflamatuar etkilere sahip olan civan perçemi jinekolojik rahatsızlıkların tedavisinde ve yara iyileşmesi için kullanılmaktadır (Ali et.al., 2017). Civan perçemi PD ağrısı ile başetmek için kadınların %12.6'sı tarafından kullanılmaktadır (Süt vd., 2019).

Civan perçeminin PD'de ağrı şiddeti ve ağrı süresi üzerindeki etkisi medikal bir ilaç ile kıyaslandığı çalışmada ağrı şiddetini azaltmada civan perçeminin kullanılan medikal ilaçtan daha etkili olduğu belirtilmiştir

(Ebrahimi et.al., 2017). Civan perçemi ve papatyanın PD ağrısını azaltmadaki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki bitkinin de ağrı şiddetini azalttığı ancak civan perçeminin uzun süreli sakinleştirici etkisi ile ağrı şiddetini azaltmada daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (Radfar et.al., 2018).

7. Zencefil (*Zingiber Officinale*)

Zencefil pişirilerek veya pişirilmeden tüketilebilen, taze, kuru veya toz halde bulunan bitkisel bir baharattır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) zencefili yan etkisi çok az olan sağlıklı bir bitki olarak bildirmiştir (Güceyi et.al., 2019). Zencefilin içerdiği yararlı maddeler sayesinde analjezik ve antienflamatuar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Xu et.al., 2020). PD semptomlarının azaltılmasında kadınların %11.8'i tarafından tercih edilmektedir (Süt vd., 2019).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında menstrüel döngünün ilk 3-4 günü zencefil tozu kullanımının PD'de etkili olduğu belirtilmiştir (Daily et.al., 2015). PD için oral zencefil kullanımının incelendiği bir meta analiz çalışmasında ise oral zencefilin ağrı şiddetini hafifletmede plasebodan etkili olduğu öne sürülmüştür (Chen et.al., 2016). PD ağrısında zencefil ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada zencefilin ağrı şiddetini anlamlı olarak azalttığı sonucuna varılmıştır (Xu et.al., 2020). Kanada Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji Derneği (SOGC) PD tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi isteyen kadınlar için zencefili önermiştir (Burnett & Lemyre, 2017).

8. Melisa Çayı (*Melissa Officinalis L.*)

Bitkkilerden Lamiaceae ailesinden olan melisa bitkisi antispazmodik, sedatif ve antioksidan özellikleri ile bilinmektedir (Miraj et.al., 2017). *Melisa* sedatif ve antispazmodik etkileri ile düz kaslar üzerinde gevşeme sağlayarak PD ağrısında rahatlama sağlayabilir (Mirabi et.al., 2017). Kadınlar tarafından PD ağrısını azaltmak için melisa bitki çay olarak %9.1 oranında tüketilmektedir (Süt vd., 2019).

Melisa bitkisi ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada melisanın antispazmotik etkisiyle PD ağrısını azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Mirabi et.al., 2017). Melisa medikal bir ilaç ile karşılaştırıldığında PD ağrı şiddetini azaltmada medikal ilaçtan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Safdari Dehcheshmeh & Parvin, 2016). Melisa ve adaçayının PD semptomlarını azaltmada etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise her iki bitkinin de ağrı şiddetini ve süresini azalttığı sonucuna varılmıştır (Kalvandi et.al., 2014). Melisanın menstrüel kanama ve dismenore üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise kanama şiddetini ve ağrı süresini artırmadığı ve dismenorenin yorgunluk, sinir-

lilik, uykusuzluk gibi diğer semptomlarının şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır (Mirabi et.al., 2018).

9. Nane Çayı (*Mentha Piperita L.*)

Nane bitkisi özellikle grip-nezle durumlarında ve hazımsızlık gibi sindirim sistemi problemlerinde uzun yıllardır geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir. Spazmolitik, antibakteriyel, antioksidan etkileri bulunmaktadır (Loolaie et.al., 2017). Kadınların %8.9'unun PD ağrısıyla başetmek için nane çayı tükettikleri bildirilmiştir (Süt vd., 2019).

Nanenin PD tedavisi için etkileri randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçlara göre nanenin herhangi bir yan etkisinin gözlenmediği ve PD tedavisinde güvenli ve etkili olduğu belirlenmiştir (Masoumi et.al., 2016; Heshmati et.al., 2016).

10. Kekik (*Thymus Vulgaris*)

Kekik, mutfaklarda baharat olarak kullanılan Lamiaceae ailesinden çiçekli bir bitkidir. Yaygın olarak antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antifungal etkilerinin yanında dismenore üzerinde de etkileri bulunduğu belirtilmektedir. Terapötik amaçlar için yaygın olarak kullanılır (Miraj & Kiani, 2016). PD semptomlarını azaltmak için kadınların %5.3'ü kekiği çay olarak tüketmektedir (Gün vd., 2014).

Kekik yağı, medikal bir ilaç ve plasebo ile üç maddenin PD ağrısını azaltmada etkinliği karşılaştırılmış ve kekik ile medikal ilacın ağrı ve spazm şiddetini azaltmada etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Salmalian et.al., 2014). Kekiğin dismenore ağrısını azaltmadaki etkinliği bir hayvan deneyinde incelenmiş ve uterus kontraksiyonlarını engelleyerek dismenore tedavisinde öncü bir bitki olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Bafor et.al., 2020).

11. Gül (*Rose Damascena*)

Gül dünyadaki en önemli aromatik bitkilerden biridir. Sadece süs bitkisi olarak değil, gıda maddelerinde, kozmetikte, parfümeride, ilaç endüstrisinde ve ayrıca uçucu yağı çıkartılarak da kullanılır. Analjezik, antispazmotik, antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar ve gevşetici etkilerinden bahsedilmektedir (Nunes & Miguel, 2017; Pellow & Nienhuis, 2018). Kadınların %3.2'i PD semptomları ile başetmek için gül bitkisini çay formunda kullanmaktadır (Demirci, 2017).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada gül çayı tüketen ve tüketmeyen kadınlar bir, üç ve altı ay sonrasında dismenore semptomları açısından karşılaştırılmış ve gül çayı içenlerin ağrı, anksiyete gibi dismenore semptomlarında kademeli bir iyileşme gözlenmiştir (Tseng et.al., 2005). Gülün medikal bir ilaç ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ağrı yoğunluğu

üzerinde medikal ilaçla aynı etkilere sahip olduğu ve gülün yan etkisinin gözlenmediği bildirilmiştir (Bani et.al., 2014). Gül yağının aromaterapi yöntemi ile PD üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve gül yağının PD ağrısının giderilmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Uysal et.al., 2016).

SONUÇ

Menarştan menopoza kadar olan süreçte menstrüel siklusları göz önüne aldığımızda her menstruasyon döneminde PD semptomlarını yaşayan bir kadın için yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. PD kadının özel hayatını, iş yaşamını, sosyal etkileşimlerini ve özellikle ergenlik döneminde akademik başarısını etkileyecek kadar ciddi sorunlar yaratabilir. PD için kullanılan medikal ilaçların yan etkileri veya yetersizliği nedeniyle bazı durumlarda kadınlar çözümü bitkilerde arayabilirler. Literatür incelendiğinde PD semptomlarını azaltmak için kadınlar birçok bitkiyi tüketebilmektedir. Ancak tüketilen her bitkinin bu semptomları azaltmadaki etkinliği klinik olarak değerlendirilmemiştir. Klinik olarak çalışılan bitkilerin güvenliği ve kanıt düzeyi tartışılmaktadır. Bu nedenle kullanılan bitkilerin klinik denemelerinin yapılması, etkinliği ve güvenliğinin belirlenmesi gerekmektedir. Bitkiler konusunda kadınların bilinçlendirilmesi ve destek sağlanması üreme sağlığı açısından faydalı olacaktır. Ebelerin adölesan dönemden menopoza dek kadınlara sağladığı destek her alanda olduğu gibi geleneksel ve tamamlayıcı tedavi konusunda da önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: dismenore, primer dismenore, bitkisel ürün, ebelik

KAYNAKLAR

Akbar, S. (2020). Foeniculum vulgare Mill.(Apiaceae/Umbelliferae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants* (pp. 931-945). Springer, Cham.

Akduman, A.T., & Budur O.Ç., (2016). Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları*, Anadolu Kliniği*, 21(3), 235-240

Ali, S. I., Gopalakrishnan, B., & Venkatesalu, V. (2017). Pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological properties of Achillea millefolium L.: a review. *Phytotherapy research*, *31*(8), 1140-1161.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*, *132*, e249-58.

Astriana, A., & Mulyadi, D. C. (2019). Pengaruh Konsumsı Green Tea Terhadap Nyerı Dısmenore Pada Remaja Putrı. *Jurnal Farmasi Malahayati*, *2*(1).

Bafor, E. E., Kalu, C. H., Omoruyi, O., Elvis-Offiah, U. B., & Edrada-Ebel, R. (2020). Thyme (Thymus vulgaris [Lamiaceae]) Leaves Inhibit Contraction of the Nonpregnant Mouse Uterus. *Journal of Medicinal Food*.

Bani, S., Hasanpour, S., Mousavi, Z., Garehbaghi, P. M., & Gojazadeh, M. (2014). The effect of rosa damascena extract on primary dysmenorrhea: a double-blind cross-over clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *16*(1).

Bebitoglu, B. T. (2020). Frequently Used Herbal Teas During Pregnancy-Short Update. *Medeniyet Medical Journal*, *35*(1), 55.

Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Reis, F. M., & Petraglia, F. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research*, *6*.

Burnett, M., & Lemyre, M. (2017). No. 345-Primary dysmenorrhea consensus guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *39*(7), 585-595.

Bussmann, R. W., Batsatsashvili, K., Kikvidze, Z., Paniagua-Zambrana, N. Y., Khutsishvili, M., Maisaia, I., ... & Tchelidze, D. (2020). Matricaria chamomilla L. Asteraceae. *Ethnobotany of the Mountain Regions of Far Eastern Europe: Ural, Northern Caucasus, Turkey, and Iran*, 1-5.

Chen, C. X., Barrett, B., & Kwekkeboom, K. L. (2016). Efficacy of oral ginger (zingiber officinale) for dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2016*.

Daily, J. W., Zhang, X., Kim, D. S., & Park, S. (2015). Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain Medicine*, *16*(12), 2243-2255.

De, V. S., Soliman, A., Bernasconi, S., Bianchin, L., Bona, G., Bozzola, M., ... & Perissinotto, E. (2015). Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, *13*(2), 512-520.

Demirci, D. (2017). *Dismenore ile baş etmede kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri,* Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum- Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi, 2017, Aydın

Ebrahimi Varzaneh, F., Nahidi, F., Mojab, F., Pourhoseingholi, M. A., & Panahi, Z. (2017). The effect of hydro alcoholic extract of AchilleaMillefolium capsule on duration and severity of primary dysmenorrhea pain. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, *20*(3), 48-86.

Gao, L., Jia, C., Zhang, H., & Ma, C. (2017). Wenjing decoction (herbal medicine) for the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *296*(4), 679-689.

Gholami, Z. (2015). The primary dysmenorrhea and complementary medicine in Iran: A systematic review. *International Journal of Fertility & Sterility*, *9*, 107.

Gun, Ç., Demirci, N., & Otrar, M. (2014). Dismenore yönetiminde tamamlayici alternatif tedavileri kullanma durumu. *Spatula DD*, *4*, 191-197.

Güceyü, Ç., Goncagül, G., Günaydın, E., & Akpınar, P. (2019). Zencefil'in Antibakteriyal Etkisi (Antibacterial effect of Zingiber officinale (Ginger)). *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, *30*(1), 44-50.

Heshmati, A., Dolatian, M., Mojab, F., Nikkhah, S., & Mahmoodi, Z. (2016). The effect of peppermint (Mentha piperita) capsules on the severity of primary dysmenorrhea. *Journal of Herbal Medicine*, *6*(3), 137-141

Jahangirifar, M., Taebi, M., & Dolatian, M. (2018). The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*, *33*, 56-60.

Kalvandi, R., Alimohammadi, S., Pashmakian, Z., & Rajabi, M. (2014). The effects of medicinal plants of melissa officinalis and salvia officinalis on primary dysmenorrhea. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*, *21*(2), 105-111.

Kho, K. A., & Shields, J. K. (2020). Diagnosis and management of primary dysmenorrhea. *Jama*, *323*(3), 268-269.

Kumar, K. H., & Elavarasi, P. (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, *3*(3), 87-90.

Li, G., Liu, A., Lin, M., Liao, S., & Wen, Z. (2020). Chinese herbal formula siwutang for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*.

Loolaie, M., Moasefi, N., Rasouli, H., & Adibi, H. (2017). Peppermint and its functionality: A review. *Arch. Clin. Microbiol*, *8*(4), 54.

Lorenzo, J. M., & Munekata, P. E. S. (2016). Phenolic compounds of green tea: Health benefits and technological application in food. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, *6*(8), 709-719.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquar C, Proctor M., (2015). Nonstreoidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD001751. DOI: 10.1002/14651858. CD001751.pub3.

Masoumi, S. Z., Asl, H. R., Poorolajal, J., Panah, M. H., & Oliaei, S. R. (2016). Evaluation of mint efficacy regarding dysmenorrhea in comparison with mefenamic acid: A double blinded randomized crossover study. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, *21*(4), 363.

Mirabi, P., Alamolhoda, S. H., Esmaeilzadeh, S., & Mojab, F. (2014). Effect of medicinal herbs on primary dysmenorrhoea-a systematic review. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, *13*(3), 757.

Mirabi, P., Alamolhoda, S. H., Yazdkhasti, M., & Mojab, F. (2018). The effects of lemon balm on menstrual bleeding and the systemic manifestation of dysmenorrhea. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, *17*(Suppl2), 214.

Mirabi, P., Namdari, M., Alamolhoda, S., & Mojab, F. (2017). The Effect of Melissa Officinalis Extract on the Severity of Primary Dysmenorrha. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, *16*(Suppl), 171.

Miraj, S., & Kiani, S. (2016). Study of pharmacological effect of Thymus vulgaris: A review. *Der Pharmacia Lettre*, *8*(9), 315-320.

Miraj, S., Rafieian-Kopaei, & Kiani, S. (2017). Melissa officinalis L: a review study with an antioxidant prospective. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, *22*(3), 385-394.

Mittal, R. (2019). Medical management of Dysmenorrhea.

Nazari, M., Rostami-Moez, M., & Ebrahimi, F. (2020). The Effect of Fennel on Pain Relief in Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Clinical Trials. *International Journal of Epidemiologic Research*, *7*(1), 1-5.

Nunes, H., & Miguel, M. G. (2017). Rosa damascena essential oils: a brief review about chemical composition and biological properties. *Trends in Phytochemical Research*, *1*(3), 111-128.

Pellow, J., & Nienhuis, C. (2018). Medicinal plants for primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, *37*, 13-26.

Potur, D. C., & Kömürcü, N. (2013). Dismenore Yönetiminde Tamamlayıcı Tedaviler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, *10*, 8-13.

Radfar, S., Shahoie, R., Noori, B., Jalilian, F., & Nasab, L. H. (2018). Comparative Study on the Effect of Matricaria chamomile and Achillea millefolium

Capsules on Primary Dysmenorrhea Intensity of Dormitory Students of Kurdistan University of Medical Sciences, 2018. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-7.

Rajabzadeh, F., Fazljou, S. M., Khodaie, L., Abbasalizadeh, S., & Sahebi, L. (2018). Effects of hot temperament herbs on primary Dysmenorrhea: a systematic review. *World Family Medicine Journal: Incorporating the Middle East Journal of Family Medicine*, *99*(5897), 1-7.

Safdari Dehcheshmeh, F., & Parvin, N. (2016). The effect of mefenamic acid and Melissa officinalis on primary dysmenorrhea: A randomized clinical trial study. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, *8*(8), 1286-1292.

Salehi, A., Marzban, M., & Amini, F. (2019). Effect of Foeniculum vulgare on Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Women's Health Bulletin*, *6*(1), 0-0.

Salmalian, H., Saghebi, R., Moghadamnia, A. A., Bijani, A., Faramarzi, M., Amiri, F. N., ... & Bekhradi, R. (2014). Comparative effect of thymus vulgaris and ibuprofen on primary dysmenorrhea: A triple-blind clinical study. *Caspian journal of internal medicine*, *5*(2), 82.

Shabani, F., Vakilian, K., Narenji, F., Bozorgi, M., Bioos, S., & Nejatbakhsh, F. (2020). Comparison of the effect of Chamomile and Mefenamic Acid on primary dysmenorrhea, associated symptoms and menstrual bleeding–A randomized clinical trial study.

Süt, H. K., Küçükkaya, B., & Arslan, E. (2019) Primer Dismenore ağrısında tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri kullanımı. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *6*(4), 322-327.)

Tseng, Y. F., Chen, C. H., & Yang, Y. H. (2005). Rose tea for relief of primary dysmenorrhea in adolescents: a randomized controlled trial in Taiwan. *Journal of midwifery & women's health*, *50*(5), e51-e57.

Tseng, Y. F., Chen, C. H., & Yang, Y. H. (2005). Rose tea for relief of primary dysmenorrhea in adolescents: a randomized controlled trial in Taiwan. *Journal of midwifery & women's health*, *50*(5), e51-e57.

Uysal, M., Doğru, H. Y., Sapmaz, E., Tas, U., Çakmak, B., Ozsoy, A. Z., ... & Esen, M. (2016). Investigating the effect of rose essential oil in patients with primary dysmenorrhea. *Complementary therapies in clinical practice*, *24*, 45-49.

Varlı, M., Hancı, H., & Kalafat, G. (2020) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Üretim Potansiyeli ve Biyoyararlılığı. *Research Journal of Biomedical and Biotechnology*, *1*(1), 24-32.

Xu, Y., Yang, Q., & Wang, X. (2020). Efficacy of herbal medicine (cinnamon/fennel/ginger) for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-a-

nalysis of randomized controlled trials. *Journal of International Medical Research*, *48*(6), 0300060520936179.

Zannoni, L., Giorgi, M., Spagnolo, E., Montanari, G., Villa, G., & Seracchioli, R. (2014). Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *27*(5), 258-265.

Zhang, X., Zhang, R., Chen, D., Huang, R., Tian, Y., Zhang, P., & Zhang, J. (2019). Association of tea drinking and dysmenorrhoea among reproductive-age women in Shanghai, China (2013–2015): a cross-sectional study. *BMJ open*, *9*(4), e026643.

Bölüm 33

KORONAVİRÜSÜN TOPLUM RUH SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Nezihe Bulut UĞURLU[3]*
Fatma BİRGİLİ[4]*

3 Prof. Dr.
4 Dr. Öğr. Gör.

*MuğlaSıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

1-KORONA VİRÜS NEDİR ?

Kasım 2019 ortalarında Çin' de (Hubei-Wuhan) ilk şüpheli vakalarla başlayan enfeksiyon, aralık ayının ilk yarısında Covid-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) olarak tanımlandı. Toplamda 4.5 aydan uzun süredir dünyada 170 üzerinde ülkeyi aktif olarak etkileyen enfeksiyon, ekonomik boyuttan psikolojik boyuta kadar her alanı olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir(Ankaralı ve diğerleri, 2020).

Enfeksiyonun bulaşma ve yayılma hızı günümüze kadar rastlanan diğer viral enfeksiyonlara nazaran oldukça hızlıdır. Ölüm oranının ise yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca çok hızlı ilerlemesi ve kısa sayılacak bir dönemde tüm dünyayı sarması nedenleriyle üzerinde yoğun çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır(Ankaralı ve diğerleri, 2020).

Çin Halk Cumhuriyeti (PRC) Hubei Eyaleti Wuhan'da Aralık 2019'un sonlarında tanımlanamayan bir pnömoni vakası bildirilmiştir. Klinik özellikleri viral pnömoniye çok benzer olduğu vurgulanmıştır. Solunum örnekleri üzerinde yapılan analizlerden sonra, Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol Merkezleri uzmanları, daha sonra yeni koronavirüs pnömonisi (NCP) olarak bilinen pnömoniye yeni koronavirüsün neden olduğunu açıklamıştır. Dünya Sağlık Örgütü hastalığı resmen COVID-19 olarak adlandırmıştır. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV), virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırmıştır. Yeni koronavirüs ve neden olduğu hastalık için resmi bir adın belirlenmesi, klinik ve bilimsel araştırmalarda ortak dil kullanılması açısından uygun bir yaklaşımdır(Çetintepe; İlhan, 2020).

1.1 Virüsün Genel Özellikleri

Koronavirüsler, bölümlenmemiş tek zincirli pozitif zincirli RNA virüsleridir. Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Coronavirus cinsine aittir. Virüsün zarfındaki çelenk şeklindeki çıkıntılardan adlandırılır. Virüsler genellikle pürüzsüz yüzeylerde birkaç saat hayatta kalabilirler. Sıcaklık ve nem izin verirse, birkaç gün hayatta kalabilirler. Yeni koronavirüs ultraviyole ışınlarına ve ısıya duyarlıdır. 132.80F 30 dakika boyunca sürekli ısı, eter, % 75 alkol, klor içeren dezenfektanlar, perasetik asit, kloroform ve diğer lipit çözücüler virüsü etkili bir şekilde etkisiz hale getirebilir. Klorheksidin (klorheksidin glukonat) de virüsü etkin bir şekilde etkisiz hale getirir. Bu virüsler esas olarak damlacıklar yoluyla bulaşır ve fekal-oral yoldan da yayılabilir. Korona virüsü enfeksiyonu insidansı kış ve ilkbaharda yaygındır. Virüsün kuluçka süresi 1 ila 14 gün arasındadır. Dayanıklılık çalışmasında SARS-CoV-2, plastik ve paslanmaz çelik yüzey üzerinde ba-

kır ve kartondan daha kararlı olup ve bu virüslere uygulandıktan sonra 72 saate kadar canlı virüs tespit edilmiştir(Çetintepe; İlhan, 2020).

2. Korona Virüsün Kaynağı

Coronavirüsler (CoV), tek iplikli RNA virüsleridir. İnsanlarda en sık görülen tiplerinden HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoVNL63, HKU1-CoV, soğuk algınlığına yol açar. 2003 yılında, SARS-CoV (Severe Acut Respiratuar Sendrom-CoV) isimli patojenitesi daha yüksek olan ve ciddi solunum sistemi enfeksiyonuna yol açan bir CoV, Çin'de ortaya çıkmıştır ve hızla dünyaya yayılmıştır. Bu virüsün etkilediği 8.000 vaka bildirilmiştir ve 700 ölüm meydana gelmiştir. Fatalite hızı binde 87.5'dur. SARS-CoV'un kaynağı yarasalardır ve ara konağı misk kedisidir. Bundan 9 yıl sonra, 2012'de Suudi Arabistan'da 60 yaşında bir erkek akut solunum yolu enfeksiyonu ve böbrek yetmezliğinden ölmüştür. Hücre kültürü ve genom dizilimiyle bu virüs MERS-CoV (Middle East Respiratory Sendrome- CoV) olarak tanımlanmıştır. Aynı anda, İngiltere'de 49 yaşında bir Katarlı da benzer semptomlarla tanımlanmıştır(Akbaba; Kurt; Nazlıcan, 2020).

2.1 Yeni Korana Virüsün Bulaşma Yolu

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir. Çin'deki olguların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir. COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken, bulaşta sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır. Bugün için, SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılık süresi ve dış ortama dayanma süresi net olarak bilinmemektedir(Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Çalışması, 2020).

3. YENİ KORONA VİRÜSÜN EPİDEMİYOLOJİSİ

Mevcut epidemiyolojik araştırmalara dayanarak, yeni COVID 19 pnömoni-sinin kuluçka süresi genellikle 1-14 gün ve çoğu zaman 3–7 gündür. Birkaç hastada burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve ishal gibi semptomlar görülür. Şiddetli vakalarda dispne 1 haftadan sonra ortaya çıkar. Şiddetli vakalarda akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok, düzeltilmesi zor metabolik asidoz ve koagülasyon disfonksiyonu hızla ortaya çıkar. Bununla birlikte, çoğu hastada hafif / orta, pnömoni dışı ve hafif pnömoni semptomları (% 80.9) vardır ve hastaların % 1.2'si asemptomatik taşıyıcılardır. Yeni COVID 19 pnömonili hastaların çoğunda iyi bir prognoz vardır ve birkaç hasta kritik derecede hastadır. COVID 19 pnömonisi ölümleri, yaşlılarda ve altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda daha yaygındır (Xu; Lıu; Hu; Wang, 2020).

4. YENİ KORONA VİRÜSÜN TANISI

Covid-19'un en ideal tanı yöntemi; Nazofarengeal sürüntü ile kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemidir. Bu yöntem için özgün belirleme sistemlerinden olan floresan boyalar ile işaretli oligonükleotid problar kullanılarak hassas ve özgül sonuçlar elde edilmektedir (Şeker ve ark., 2020).

Akciğer bilgisayar tomografisi taraması bu pnömoniyi teşhis etmek için önemli bir araçtır. Yeni bir çalışmada, çoğu hastada (% 90) bilateral göğüs BT bulguları olduğu ve göğüs BT'sinin COVID-19 tanı duyarlılığının % 97 olduğu bildirilmiştir. Laboratuvar incelemesinde hastaların% 82.1'inin lenfopeni ve% 36.2'sinin trombositopeni olduğu ortaya çıkmıştır. Ek olarak, çoğu hastada yüksek seviyelerde C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz görülmüştür. Hastaların bazılarında da yüksek transaminaz, anormal miyokardiyal enzim spektrumu veya yüksek serum kreatinin saptanmıştır(Çetintepe; İlhan, 2020).

GENEL OLARAK SALGINLARDA YAŞANAN RUHSAL SORUNLAR ve toplum ruh sağlığı

5.1 Genel Olarak Salgınlarda Yaşanan Ruhsal Sorunlar

Salgınlarda, insanlar genel olarak stresli ve endişeli olur. Salgından etkilenen kişiler (hem doğrudan hem dolaylı olarak), yaygın olarak aşağıda yer verilen tepkileri gösterebilir;

- Hastalanma ve ölme korkusu
- Tedavi altındayken hastalığı kapma endişesiyle sağlık kurumlarına başvurmaktan çekinme

▪ Geçim kaynaklarını kaybetme, tecrit halindeyken çalışamama, işten çıkarılma korkusu

▪ Hastalıkla ilişkilendirilip toplum tarafından dışlanma/karantina altına alınma korkusu (örneğin, salgın bölgelerinden olan veya olduğu düşünülen kişilere karşı ırkçılık)

▪ Sevdiklerini koruyamama ve virüs yüzünden sevdiklerini kaybetme korkusu

▪ Karantina uygulaması yüzünden sevdiklerinden ve bakım verenlerinden ayrı tutulma korkusu

▪ Ebeveynleri veya bakım verenleri karantina altına alındığı için yanında refakatçisi olmayan ve onlardan ayrı tutulan küçüklerle, engellilerle veya yaşlılarla ilgilenmeyi hastalık kapma korkusuyla reddetme

▪ Tecrit koşullarından dolayı çaresizlik, sıkıntı, yalnızlık ve depresif hissetme

▪ Geçmiş bir salgında yaşadıklarını yeniden yaşama korkusu

Acil durumlar her zaman stres yaratır, ancak COVID-19 salgınına özgü stres etkenleri toplumları etkisi altına almaktadır. Söz konusu stres etkenleri aşağıda yer almaktadır:

▪ Özellikle COVID-19'un bulaşma yolu %100 bilinmiyorsa, virüsü kapma ve başkalarına da bulaştırma tehlikesi

▪ Diğer sağlık sorunlarıyla ortak belirtiler (örneğin ateş) COVID-19 şüphesine yol açıp kişide virüsü kaptığı korkusuna yol açabilir.

▪ Çocukların gerekli bakım ve desteği almadan evde tek başlarına kalmaları (okulların kapanması yüzünden) bakım verenlerde giderek daha fazla endişeye sebep olabilir. Okulların kapanması, aile içerisinde ücretsiz bakım hizmetinin büyük bir kısmını üstlenmek zorunda kalan kadınları farklı etkilemekte, ücretli çalışma hayatlarını ve ekonomik imkanlarını kısıtlamaktadır.

▪ Bakım verenlerin karantina altına alınması ve başka bakım ve destek imkanlarının olmaması durumunda, risk grubundaki kişilerin, örneğin yaşlıların (Müdahale 1) ve engellilerin (Müdahale 2) fiziksel ve ruh sağlığı durumlarının kötüleşme tehlikesi mevcuttur.

Bunlara ek olarak, sahada çalışanlar (hemşireler, doktorlar, ambulans sürücüleri, vaka tanımlayanlar ve diğerleri) COVID-19 salgını sırasında ayrıca aşağıda belirtilen stres etkenlerine maruz kalabilir:

▪ COVID-19 hastaları ve naaşlarıyla çalışanlara karşı damgalama

▪ Katı biyo-güvenlik önlemleri: - Koruyucu ekipmanların neden olduğu fiziksel rahatsızlık - Hasta veya risk/stres altında olan bir kişiye fiziki tecrit dolayısıyla rahatlama sağlamanın zorlaşması - Sürekli dikkatli ve tetikte olma - Spontanlığı ve özerkliği önleyen katı prosedürler

▪ Çalışma ortamında, daha uzun çalışma saatleri, artan hasta sayısı ve COVID-19 ile ilgili güncel en iyi uygulamaları ve bilgileri takip etmek gibi daha fazla talebi karşılamak zorunda olma

▪ Yoğun çalışma saatleri ve toplum içinde sahada çalışanlara yönelik damgalama nedeniyle sosyal destekten yeterince faydalanamama

▪ Özellikle engelli kişiler içinde temel özbakım uygulama kapasitesinin düşmesi

▪ COVID-19 virüsünü kapan kişilere uzun süre maruz kalınmasının sonuçları ile ilgili bilgi yetersizliği

▪ Sahada çalışanların işleri gereği COVID-19'u arkadaşlarına ve aile bireylerine bulaştıracağı korkusu

COVID-19 salgını sırasında sürekli korku, endişe, belirsizlik ve stres etkenlerine maruz kalma hali toplumlar, aileler ve savunmasız insanlar arasında uzun vadeli sonuçlara yol açabilir:

▪ Sosyal ağların, yerel dinamiklerin ve ekonomilerin zayıflaması

▪ Hayatta kalan hastaların damgalanması sonucu toplum tarafından dışlanmaları

▪ Hükümete ve sahada çalışanlara karşı daha yoğun duyguların, öfkenin ve saldırganlığın görülme olasılığı

▪ Çocuklara, eşlere, sevgililere ve aile üyelerine karşı öfkeli ve saldırgan tutumlar gösterme ihtimali (aile içi ve yakın partner şiddetinin artması)

▪ Hükümet ve diğer yetkililer tarafından sağlanan bilgilere güvenmeme olasılığı

▪ Sağlık kuruluşlarına gitmekten çekinilmesi veya bakım verenlere ulaşılamaması sonucu gelişen veya mevcut ruhsal sorunların ve madde bağımlılığı sorunlarının nüksetmesi ve başka olumsuz sonuçların ortaya çıkması

Bu korkuların ve tepkilerin bazıları gerçekçi tehlikelerden kaynaklanırken, birçok tepki ve davranış bilgi eksikliğinden, söylentilerden ve yanlış bilgilendirmeden kaynaklanmaktadır.

COVID-19 ile ilişkili olarak, virüs bulaşanlara, ailelerine, sağlık çalışanlarına ve sahada çalışanlara karşı sosyal damgalama ve ayrımcılık

görülebilir. COVID-19 acil durum müdahalesinin her aşamasında damgalama ve ayrımcılığa karşı gerekli adımlar atılmalıdır. Hedef kitlenin kapsamı, gereğinden fazla geniş tutulmadan (overtargeting) COVID-19'dan etkilenen kişilerin entegrasyonu için çaba gösterilmelidir.

Diğer taraftan iyi bir haber olarak, bazı insanlar başa çıkma ve direnç gösterme yolları bulduğu için kendiyle gurur duyma gibi olumlu deneyimler de yaşayabilir. Bireyler, felaket durumunda genellikle büyük bir özgeci ve dayanışmacı tutum sergiler, diğerlerine yardım etmekten dolayı önemli bir tatmin yaşayabilir. COVID-19 salgını sırasında MHPSS toplum eylemlerine örnek olarak aşağıdakiler gösterilebilir:

▪ Tecrit altında olabilecek kişilerle telefonlaşma, mesajlaşma ve radyo yoluyla sosyal temasın devam ettirilmesi

▪ Toplumla, özellikle de sosyal medya kullanmayanlarla, gelişmelere ilişkin temel bilgilerin paylaşılması

▪ Ailelerinden ve bakım verenlerinden ayrı kalanlara bakım ve destek sunulması

5.2 Korona Virüsün Toplum Ruh Sağlığına Etkileri

COVID-19 salgınının fiziksel sağlığı değil, aynı zamanda zihinsel sağlığı ve refahı da etkilediği konusunda geniş bir fikir birliği vardır. Mevcut pandemi, genel nüfus için öncelikleri değiştirmekle birlikte psikiyatristler ve diğer akıl sağlığı profesyonellerinin de dahil olduğu sağlık profesyonellerinin gündemini zorluyor (Fiorillo; Gorwood, 2020).

Dünyanın her yerinde, psikiyatri klinikleri, zihinsel sağlık sorunları olan kişilere değil, aynı zamanda zihinsel olarak olmayan ve pandeminin psikososyal sonuçlarından muzdarip olanlara bakım ve destek sağlamak için uygulamalarını değiştirmektedir. Psikiyatrik yardıma ihtiyaç duyacakların sayısı önümüzdeki haftalarda veya aylarda giderek artacaktır (Fiorillo; Gorwood, 2020).

Bu küresel salgın öncelikle bireylerin yaşamlarını, varlıklarını tehdit eden, herkes için sıkıntı verici niteliği olan bir travmadır. Bu travmatik etkiler bireyin sınıfsal yapısı, sosyoekonomik durumu, kültürel özellikleri, bireysel özellikleri ve ruhsal altyapısı çerçevesinde değişkenlik gösterecektir (Kaya, 2020).

Bu örseleyici yaşam deneyimine sürecin farklı dönemlerinde verdikleri ruhsal tepkiler de öncelikle her birey, grup ya da sosyal sınıfta farklı düzeylerde yaşanacaktır. Hastalanma korkusu, belirsizlik, hastalığın kendisine, ailesine bulaşacağı, yaşadığı yerin güvensiz olduğuna yönelik ve buna benzer değerlendirmeler yoğun bir kaygı kaynağı olacaktır (Kaya, 2020).

COVID-19 pandemisinin ruh sağlığı ve psikososyal sonuçlarının en az dört grup insan için özellikle ciddi olabileceğini düşünülmektedir (Fiorillo; Gorwood, 2020):

1) Doğrudan veya dolaylı olarak virüsle temas halinde olanlar,

2) Biyolojik veya psikososyal stres faktörlerine karşı zaten savunmasız olanlar.

3) Sağlık profesyonelleri (daha yüksek maruziyet düzeyi nedeniyle),

4) Çok sayıda medya kanalı aracılığıyla haberleri takip eden insanlar.

Önemli sorunlar özellikle izolasyon ve karantina başlayınca yaşanacaktır. Hastalık belirtisi gösterenler ile göstermeyenlerin, hastalığı ağır biçimde gösterenlerin tepkileri de faklı olacaktır (Kaya, 2020). Bir pandemide korku, sağlıklı bireylerde bile kaygı ve stres düzeyini arttırır ve daha önceden psikiyatrik bozuklukları olanlarında semptomlarını yoğunlaştırır. Salgın hastalıklar sırasında, zihinsel sağlığı etkilenen insan sayısı salgından etkilenen insan sayısından daha fazla olma eğilimindedir (Ornell ve ark., 2020).

Geçmiş deneyimlerde, salgının zihinsel sağlık etkilerinin sal-gının kendisinden daha uzun sürdüğünü ve yaygınlığının daha fazla olabileceğini, psikososyal ve ekonomik etkilerin de tam olarak hesaplanamayacağını göstermiştir (Ornell ve ark., 2020).

Pandemi ve orada geçirilen sınırlama önlemleri, karantina, sosyal mesafe ve öz izolasyon zihinsel sağlık üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabilir. Özellikle, artan yalnızlık ve sosyal etkileşimlerin azalması, şizofreni ve majör depresyon gibi çeşitli zihinsel bozukluklar için iyi bilinen risk faktörleridir (Fiorillo; Gorwood, 2020).

Kişinin kendi sağlığı ve sevdiklerinin sağlığına ilişkin endişeleri ve geleceğe ilişkin belirsizlik, korku, depresyon ve kaygı yaratabilir veya şiddetlendirebilir. Muhtemelen aşırı stres faktörleri psikiyatrik problemleri şiddetlendirebileceği için zihinsel sağlık sorunları, davranış bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları ile karşı karşıya kalacağız. (Fiorillo; Gorwood, 2020).

5.2.3 Damgalama

Salgında diğer önemli bir konu da “damgalama” dır. Damgalama, herhangi bir engel, ırk, bağımlılık veya toplum tarafından riskli olduğu düşünülen herhangi bir hastalık nedeniyle bireyin kusurlu olduğunu bildirerek toplumun gözünde bir bireyi rezil etme eylemidir(Bostan ve ark., 2020).

Stigmatizasyondan kaçınan bireyler hastalıklarını gizleyebilir ve böylece bulaşmayı kolaylaştırabilir. Ayrıca, damgalanma endişesi tanı koymayı engelleyebilir ve tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilir (Bostan ve ark., 2020).

5. RUHSAL ETKİLENMEYİ AZALTMAK İÇİN NELER YAPILMALI?

Bu salgının önlenmesi salt bireysel değil kamusal bir sorumluluk gerektirir. Öncelikle devletin tüm kurum ve kuruluşlarıyla üzerine düşeni tam olarak yapması beklenir. Bireye ait sorumlulukları anımsatmak ve bunları yaşama geçirmek için gerekenleri yapmak bunun içindedir. Karantina(izolasyon) uygulaması temel halk sağlığı ilkelerine göre ve temel insan haklarını gözeterek düzenlenmelidir. Karantina sürecinin kendisinin bir travmatik etkene dönüşmesi engellenmeli, bireyin bu süreçte yaşamını iyi bir şekilde sürdürmesini olanaklı kılan koşullar sağlanmalıdır.

▪Sevdikleri ile ilgili haber almalarının, iletişim olanaklarını sağlanması önemlidir.

▪Var olan ekonomik kayıplarının giderilmesi, karantinadan dolayı çalışamayan ve yaşamını sürdürmede güçlük çekenlerin ekonomik durumlarını desteklenmesi gerekir.

▪Kamu sağlık sisteminin güçlendirilmesi yanında, özel sağlık siteminin bu süreçte kamucu sağlık anlayışıyla çalıştırılması, tüm sağlık hizmetlerinin ücretsiz, eşit ve ulaşılabilir kılınması sağlanmalıdır.

▪Adaletsizlik en önemli örseleyici etkenlerden biridir. Her aşamada adil bir çalışma yürütülmelidir.

▪Sağlık çalışanlarının korunması, desteklenmesi, gerekli araçların sağlanması, güvenliğinin sağlanması, ruhsal olarak destekleyecek mekanizmaların oluşturulması salgınla mücadeledeki en önemli ilk adımlardan biridir.

▪Medya'dan gelen bilgi kirliliğinin önüne geçilmesinin yolu salgın ile bilgilendirmenin kişisel değil kurumsal olarak yapılmasıdır. Güvenli bilgi kaynaklarının açıklamalarına itibar edilmelidir. (Kaya, 2020).

KAYNAKÇA

Fiorillo, A., & Gorwood, P. (2020). The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. European Psychiatry, 1-4.

Bostan, S., Erdem, R., Öztürk, Y. E., Kılıç, T., & Yılmaz, A. (2020). The Effect of COVID-19 Pandemic on the Turkish Society. Electronic Journal of General Medicine . 17 (6)

Kaya, B. , (2020), Pandeminin ruh sağlığına etkileri. Klinik Psikiyatri ;23, 123-124.

Ornell, F., Schuch, J. B., Sordi, A. O., & Kessler, F. H. P. (2020). "Pandemic fear" and COVID-19: mental health burden and strategies. Brazilian Journal of Psychiatry, (AHEAD).

Rajkumar, R. P. (2020). COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. Asian Journal of Psychiatry, (52) 102066.

Covıd-19 Salgınının Ruh Sağlığı Ve Psıkososyal Etkenler Acısından Ele Alınması, 17 Mart 2020 Kuruluşlararası Daimî Komite (IASC) Acil Durumlarda Ruh Sağlığı ve Psikososyal Destek Referans Grubu.

Şeker, M.(2020).Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu, Türkiye Bilimler Akademisi, Isbn: 978-605-2249-43-7, 17 Nisan 2020 Ankara.

Covıd-19 (Sars-cov-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 14 Nisan 2020, Ankara.

Cetintepe, S. P., & İlhan, M. N. Covid-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarında Risk Azaltılması. Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research, 4, 50-54.

Ankaralı, H., Ankaralı, S., & Erarslan, N. Covıd-19, Sars-cov2, Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz Ve Hastalık Seyrinin Modellemesi. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, 25, 1-22.

Akbaba, M., Kurt, B., & Nazlıcan, E. Yeni Coronavirus Salgını: MERS-CoV. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi, 12(3), 217-227.

XU, Y. LIU, H., HU, K. WANG, M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China.

Bölüm 34

ACİL HASTA NAKLİNİN TEMEL İLKELERİ VE ACİL TANILAMA

Sultan ÖZKAN[1]
Senem GÜNEŞ[2]

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Dr. Öğr. Üyesi.
2 Aydın Atatürk Devlet Hastanesi / Aydın Adnan Menderes Üniversite Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora Programı

1. GİRİŞ

Acil kavramı, aniden gelişen, yaşamı tehdit altına alan, hastanın yakınları tarafından kısa sürede çözümlenemeyen, olağan dışı olaylar olarak tanımlanabilir. Aynı zamanda acil kavram, zaman kaybı olmaksızın hastaya gerekli olan bütün tıbbi bakım girişimlerinin ve müdahalelerin yapılmasını içermektedir (Yılmaz vd., 2014; Aslan vd., 2017). Ülkemizde acil sağlık hizmetlerinin işleyişi 2000 yayınlanan yönetmeliğe göre düzenlenmiştir. Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği'nde acil sağlık hizmetlerinin tanımına 4. maddede yer verilmiştir. Buna göre, acil hastalık ve yaralanma durumlarında, acil sağlık hizmetleri konusunda özel eğitim almış ekipler tarafından, tıbbi donanım desteği ile olay yerinde, nakil sırasında, sağlık kurum ve kuruluşlarında sunulan tüm sağlık hizmetleridir. Göcen ve Ateş'in tanımıyla ise acil sağlık hizmetleri, "tüm sağlık çalışanlarının katkısıyla oluşan bir ekip tarafından maksimum hızla, en iyi performansla ve hatasız sunulan hizmetlerdir" şeklinde ifade edilmektedir (Göcen ve Ateş, 2013). Bir diğer tanımda acil sağlık hizmetleri, hangi nedenle olursa olsun acil hastalık ya da beklenmeyen bir kaza sonucunda gelişen ve zaman kaybetmeden hızlı müdahale edilmesi gereken, hasta veya yaralının hayatını kurtarmak veya yaşam kalitesini korumak için yapılması gereken bütün tıbbi girişimlerin tümüdür (Ekşi, 2015). Tanımlarda belirtildiği gibi acil sağlık hizmetlerinin önemi, özellikle beklenmeyen bir hastalık veya yaralanma durumunda ortaya çıkmaktadır. Bütüncül yaklaşımla acil sağlık hizmetlerini tanımlarsak; hastane öncesi acil sağlık hizmetleri çerçevesinde, hasta veya yaralıya olay yerinde yapılan ilk yardım müdahaleleri ve temel yaşam desteğini, tıbbi ve cerrahi tedavi gerekliliğine göre acil sağlık hizmeti sunan kurum ve kuruluşlara hasta veya yaralının naklini ve nakil sonrası hastanede gerçekleştirilen acil sağlık hizmetlerinden oluşmaktadır (Aslan vd,, 2017). Acil sağlık hizmetlerinde primer hedef acil hastalık ve kaza durumlarında etkili ve hızlı tıbbi girişimlerle ölümleri önlenmek ve sakatlıkları azaltılmaktır. Acil ilk yardım ve kurtarma ile başlayan acil sağlık hizmetleri, ambulans ile hastanın taşınması ve acil servisler ve rehabilitasyon ile devam eden bir süreçtir. Bu süreçte zincirin halkalarından birinde meydana gelen bozukluk bütün süreci olumsuz etkileyeceği unutulmamalıdır (Aslan ve Güzel, 2018).

Acil sağlık hizmetinin amacı; bir taraftan hastane dışında meydana gelen sağlık sorunlarına müdahale ederek hasta veya yaralıların uygun sağlık kurum ve kuruluşlarına transferlerini sağlamak, diğer taraftan da hastane içinde mevcut mesleki bilgi ve donanımla beklenen sağlık sonuçlarına ulaşma hedefiyle hasta veya yaralıların sunulan hizmetten yarar görmelerini sağlamak ve hasta veya hasta yakınlarının memnuniyetlerini arttıracak kaliteli bir sağlık hizmeti sunmaktır (Altındiş ve Ünal, 2017). Bu tanım ve amaçlar kapsamında acil sağlık hizmeti sunulan kurum ku-

ruluşlarda bulunan servisler de acil servis olarak adlandırılmaktadır. Acil servisler, bireylerin acil sağlık gereksinimleri durumunda veya hastalıklarını bireyler tarafından acil olarak algıladıkları süreçlerde başvuruda bulundukları, 24 saat aktif sağlık hizmeti sunulan ve dolayısıyla hastanelerin en önemli birimleri kapsamındadırlar (Köse vd., 2011; Aslan vd., 2017).

2. ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ

Acil sağlık hizmetlerinin geçmişini incelediğimizde, tıp tarihiyle birlikte doğru orantılı bir gelişme göstermekte ve hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin de dünya genelinde son otuz yılda büyük ivme kazandığı görülmektedir. Bu gelişmelere paralel olarak acil sağlık hizmetleri alanında hızlı değişimler yaşanmıştır (Yorulmaz vd., 2017). Dünya genelinde ulusal acil sağlık sistemlerini geliştiren ve uygulamada başarılı olan ülkelere baktığımızda, insan yaşamına maksimum oranda saygı gösterdiklerini, ayrıca gelişim açısından önemli ilerlemeler sağladıkları aşikardır (Aslan ve Güzel, 2018). Kişiler sosyoekonomik imkanları ne olursa olsun acil sağlık problemleriyle karşılaştıkları zaman, olay yerinde en kısa sürede profesyonel bir sağlık ekibinin müdahalesine ihtiyaç duymaktadır. Dünyada sağlık hizmetlerinin örgütlenme süreci incelendiğinde aslında çok büyük bir çeşitliliğin olduğu görülmektedir. Sağlık Hizmetlerinin türü ve gelişimi bireylerin istekleri, kültür, kurumsallaşma, ekonomik faktörler gibi pek çok etken tarafından oluşturulmakta ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir. İşte bu sebeplerden ötürü sağlık hizmetlerinin örgütlenmesi için standart bir model oluşturmak pek mümkün olamamaktadır. Ülkemizde de acil hastalıklar, kaza ve yaralanmalar en sık karşılaşılan sağlık sorunları olmakla birlikte; bunun yanı sıra olağandışı durumlar ve afetlerde yoğun olarak yaşanmaktadır. Ülkemizde Acil Sağlık Hizmetleri'nin örgütlenmesi Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği" çerçevesinde yürütülmektedir. Bu Yönetmeliğin amacı; "Madde 1'de yer verildiği gibi; acil sağlık hizmetlerinin yurt bazında eşit, ulaşımı kolay, kaliteli, devamlı ve etklili şekilde yürütülmesini sağlamak amacıyla, sağlık hizmeti sunan ve sağlık hizmeti ile ilgili olan bütün sağlık kurum ve kuruluşlarının uymakta zorunlu oldukları esaslar ile bu kuruluşlar arasında koordinasyonun sağlanmasına ve Bakanlık tarafından yürütülecek olan acil sağlık hizmetlerinin sevk, koordinasyon ve idaresine dair usul ve esasları belirlemektir." şeklinde açıklanmıştır (Yorulmaz vd., 2017).

Ani gelişen bir yaralanma veya hastalığın bildirilmesinden kesin tedavi sürecinin başlamasına kadar geçen zamanda acil tıbbi bakım girişimlerinin sağlanmasıyla hasta veya yaralıların zarar oranını minimuma indirgemek veya yaşam kaybını önlemek amacıyla gereken bütün tıbbi müdahale ve karar verme süreçlerinin hızla gerçekleştiği bir sağlık di-

siplini olan acil sağlık hizmetleri temel sağlık hizmetlerinin en önemli yapı taşıdır (Ülger vd., 2013). Acil sağlık hizmetlerindeki ana amaç, hasta veya yaralılara mümkün olan minimum sürede en etkin acil tıbbi bakımı sunabilmek için gerekli kurumsallaşma ve profesyonelliği sağlamayı içermektedir (Paksoy, 2016).

Acil servis başvuru hızındaki artış Dünya genelinde ve ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Acil sağlık hizmetlerinde ücret talebinin olmaması insanların acil olarak tanımlanmayan olaylarda da acil sağlık hizmetleri sunan kurumlara başvuru yapmasına ve buna bağlı hasta sayısının artması da acil sağlık hizmetine gerçekten ihtiyacı olan hastalara zamanında tıbbi bakım girişimlerinin uygulanmamasına, dolaysısıyla sağlık personeli ve hastada memnuniyetsizlik oluşması gibi birçok sorunun gelişmesine yol açmaktadır (Şimşek Önder, 2018).

3. HASTANE ÖNCESİ ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ

Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri, ani gelişen hastalık ya da kaza durumlarında acil tıbbi bakıma gereksinim duyan kişilere mekan ve süre sınırlaması olmadan acil sağlık hizmetlerinin hastane dışında ulaştırıldığı sağlık hizmetidir. Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde sunulabilmesi ve sürdürülebilmesi için alanında özel eğitim almış ve donanımlı insan gücüne ihtiyaç vardır (Hakyemez vd., 2018).

Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri (HÖ-ASH), bu alanda eğitim almış profesyonel sağlık personellerinin acil yardım ihtiyacının ortaya çıktığı durumlarda hasta veya yaralının ilk değerlendirilmesi, acil müdahalesi ve uygun nakil yöntemleriyle uygun hastaneye nakledilmesini kapsar. Hasta ya da yaralının bulunduğu yerde verilen bu sağlık hizmeti modern sağlık hizmetlerinin temelini oluşturmaktadır. Bu hizmetin etkinliği, morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması ile değerlendirilmektedir. İnsan yaşamına doğrudan etkisi olan bu hizmetin en önemli yapı taşını ise bu hizmeti sunan nitelikli insan gücüdür. Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerini sunan personelin olay yerinde maruz kaldığı stres ve çevresel faktörler altında verdiği kritik kararların sonuçları acil müdahaleye ihtiyaç duyan birey için hayati önem taşımaktadır (Uysal vd., 2020).

Acil sağlık hizmetleri ani hastalık ve kaza durumlarında olay yerinde uygulanan tıbbi müdahaleyi, ambulans ile nakil hizmetlerini, sağlık kurum ve kuruluşlarında gerçekleştirilen tüm tedavi ve bakım girişimlerini içerirken; hastane öncesi acil sağlık hizmetleri ise, acil hastalık ve kaza durumlarında kişilere hastaneye ulaşım sağlanıncaya kadar geçen zamanda yapılan tüm acil tıbbi bakım girişimlerini içermektedir (Yılmaz, 2014).

Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin başlangıç aşaması, hastaneye kendi imkanlarıyla ulaşım sağlayamayacak kadar genel durumu kötü olan

hastaların nakil araçlarıyla sağlık kurum ve kuruluşlarına ulaştırılması oluşturmaktadır.

Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin diğer bir değerlendirmeyle ambulans sağlık hizmetleridir. Ambulans sağlık hizmetlerinin temel amaçları ise;

✓ Yaşamı tehdit eden unsurlardan korumak,

✓ Beklenmeyen olaylara karşı gerekli önlemleri almak,

✓ Tedavi sürecini aktifleştimek, zamanı planlı ve uygun harcamak, ilk ve acil yardım hizmetlerini uygulamaktır.

112 numaralı acil servis tek numara uygulaması, Avrupa birliğine üye olan ülkelerde tavsiye edilmiş ancak henüz tam olarak yaygınlaşmamıştır ve itfaiye, polis, ambulanslar numaraları birbirinden farklıdır (Yaman, 2015). Fakat 112 tek numara olarak Hollanda, İzlanda, İsveç ve Malta'da kullanılmaktadır. Bu dört ülkede nüfus sayısı ve acil vaka oranlarının başka ülkelere oranla daha az olması tek merkez uygulamasını kolaylaştırmaktadır (Düzova, 2015).

Acil sağlık sistemlerinde siyasi, coğrafi ve kültürel nedenlerle tüm Dünya'da tek merkez acil sağlık modelinin uygulanması imkânsızdır. Ülkelerde kullanılan acil sağlık sistemleri benzer olsa da her ülkenin kendine özel düzenlemeleri vardır.

4. ÜLKEMİZDE HASTANE ÖNCESİ ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ

Hastane öncesi acil sağlık hizmetleri, acil sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası olup ani gelişen kaza, hastalık ve afet durumlarında acil tıbbi bakıma gereksinimi olan bireylere hastaneye getirilmeden önce gerekli acil tıbbi bakımın sağlanmasını, hasta veya yaralıların güvenli bir şekilde hastaneye transferini içerir (Ekşi, 2016). Modern sağlık sistemlerinin temel yapı taşlarından birini oluşturan hastane öncesi sağlık hizmetlerinin temel amacı özellikle büyük travma, kronik hastalık ve ani gelişen sağlık sorunlarına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (Şişman vd., 2010). Geçmişte, dünya genelinde mortalite ve morbidite nedenleri arasında bulaşıcı hastalıklar birinci sırada yer almaktaydı. Günümüzde ise teknolojik ilerlemeler ve toplumların yaşam tarzındaki değişim sonucunda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen erişkin ölüm nedenleri; kaza, travma, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi kronik hastalıklar, aşırı dozda madde alımı ve intihardır (Şimşek vd., 2019). Travma ve kronik hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin etkisinin ortaya

konması, dünya genelinde ve Türkiye'de bu hizmetlere verilen önemi giderek arttırmaktadır.

4.1. Türkiye'de Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinin Tarihsel Gelişim Süreci

Tarihte ilk ambulanslar savaş meydanlarındaki yaralı askerlerin taşınması amacıyla kullanılmıştır. Bu amaçla ilk kez Malaga kentini ele geçirmeye çalışan İspanyollar (1487) tarafından kullanılan ambulansların tarihsel gelişiminde savaşların önemli etkisi olmuştur. Napolyon 1792'de ordusunda savaş alanında yaralı askerlere ilk tıbbi müdahaleyi yapmak ve el arabalarıyla hastanelere taşımakla görevli birliklere yer vermiştir. Bu uygulamanın öncesinde yaralı askerler genellikle savaş meydanlarında ölüme terk edilirdi. Osmanlı döneminde ilk kez 1871 yılında taşrada hekimler görevlendirilmiştir. Bu hekimlere başvuran halkın acil sağlık sorunları ödeme gücüne bakılmaksızın gerektiğinde evlerine gidilerek tedavi edilmiştir. Osmanlı döneminde ayrıca yaralı askerlere acil müdahalenin yapılması ve askerlerin taşınması için Hilal-i Ahmer (Kızılay) bünyesinde görevli atlı ambulanslar kullanılmıştır. Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinden tüm Türk halkının yararlanabilmesi Cumhuriyet sonrasında gerçekleşmiştir (Coşkun, 2014). Ülkemizde hastane öncesi acil sağlık hizmetleriyle ilgili yasal düzenleme ilk olarak 1930 tarihinde yayınlanan 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununu ile başlamıştır. Bu kanunla belediyelere "Tıbbi İmdat ve Yardım Teşkilatının" kurulması görevi verilmiştir (Şimşek, 2019). Yerel yönetim kaynaklarının yeterli olmaması gibi nedenlerden dolayı bu düzenleme ile hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinde istenen düzeyde gelişim sağlanamamıştır.

Daha sonra hizmetin yaygınlaşması amacı doğrultusunda, Ankara Numune Hastanesi çerçevesinde 1985 yılında "Hızır Acil Servis" uygulaması başlatılmıştır. Ancak insan gücü ve personel eğitimi gibi sorunlar sistemin işleyişinde aksaklıklara yol açmıştır. Türkiye'de hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin tüm ülkeyi kapsayan şekilde gelişmesi ve yaygınlaşması 1994 yılında "112 Acil Yardım ve Kurtarma Merkezlerinin" Sağlık Bakanlığı tarafından kurulmasıyla gerçekleşmiştir (Erbay, 2017). Günümüzde ise, hastane öncesi acil sağlık hizmetleri İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Komuta Kontrol Merkezleri, 112 Acil Sağlık İstasyonları ve sağlık kuruluşları gibi destek hizmet birimleri tarafından sunulmakta ve yürütülmektedir (Gülsün ve Yılmaz, 2015).

Tablo 1. Ülkemizde Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinin Tarihsel Gelişim Süreci(Şimşek vd, 2019).

YIL	GELİŞME
1930	Umumi Hıfzıssıhha Kanunuyla belediyelere "Tıbbi İmdat ve Yardım Teşkilatının" kurulması görevi verilmiştir.
1985	Gezici ambulans hizmetlerinin başlamamıştır.
1986	"077 Hızır Acil Servis" uygulaması başlamıştır.
1993	Dokuz Eylül Üniversitesinde ilk Acil Tıp Anabilim Dalı kurulmuştur.
1993	Dokuz Eylül Üniversitesinde ilk paramedik eğitim programı açılmıştır.
1994	Sağlık Bakanlığı bünyesinde "112 Acil Yardım ve Kurtarma Merkezleri kurulmuştur.
1994-1995	İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde 112 ekipleri kurulmuştur.
1996	Sağlık Bakanlığına bağlı olan Sağlık Meslek Liselerinde Acil Tıp Teknisyenliği bölümü açılmıştır.
1998	Türkiye'nin ilk "İlk ve Acil Yardım" uzmanı mezun olmuştur.
2000	"Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği" yayınlanmıştır.
2001	"Ambulanslar ile Özel Ambulans Servisleri ve Ambulans Hizmetleri Yönetmeliği yayınlanmıştır.
2007	Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliğinde yapılan değişiklikle hekim olmadan, paramedikler ambulanslarda görev yapmaya başlamıştır.
2009	"Ambulans ve Acil Bakım Teknikerleri ile Acil Tıp Teknisyenlerinin Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Tebliğ yayınlanmıştır.
2014	Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanunun Ek-13'ncü maddesine "Acil Tıp Teknikeri" tanımı eklenmiştir.
2018	Yataklı Sağlık Tesislerinde Acil Servis Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ yayınlanmıştır.

Ülkemizde her şehirde nüfus yoğunluğu göz önüne alınarak ambulans hizmet istasyonları kurulmuştur. Ambulans istasyonları diğer istasyonlardan (itfaiye istasyonu gibi) ayrı çalışmaktadır ve farklı çağrı numaraları kullanılmaktadır. Ani hastalık ve kaza durumlarında olay yerine en kısa mesafede bulunan ambulans istasyonundan ambulans yönlendirilmesi sağlanmaktadır. Ülkemizde 112 acil sağlık hizmetleri ambulanslarında görev alan sağlık personeline bakıldığı zaman, başlarda hekimler ve şoförler görevlendirilirken ilerleyen zamanlarda hekim, sağlık memuru, hemşire, acil tıp teknisyeni, acil bakım teknikeri ve paramediklerde görev almaya başlamıştır (Batı, 2012).

4.2. Türkiye'de Ambulans Sistemi ve Ambulans İstasyonları

Ambulans hizmetleri acil sağlık hizmetlerinin bir parçası olup, yaşam kaybını en az düzeyde tutmayı hedefleyen, hekim, hemşire ve paramedik bulunduran ambulans donanımından, ambulansların bağlı bulundukları komuta kontrol merkezlerinden ve bağımsız ya da sağlık kurum ve kuruluşları çerçevesinde yer alan ambulans istasyonlarından, gerekli ekipmanlar ve donanımdan oluşmaktadır. Ambulans hizmetlerinin bu tanımı ülkelerin siyasi, coğrafi ve ekonomik durumlarına, gereksinimlerine ve acil sağlık sistemini uygulama şekillerine göre farklılık göstermektedir (Öztürk vd., 2013). Halk sağlığı hizmetlerinden biri olan acil ambulans hizmetleri, kişilerin hayati tehlikesi olduğu veya acil tıbbi bakım gereken durumlarda, transfer süresince kişilerin hayati işlevlerini sürdürmesine olanak sağlayan ve mümkün olan en kısa zamanda sağlık kurum ve kuruluşlarının acil servis birimlerine ulaşımını gerçekleştirmektedir. Ayrıca acil ambulans sistemleri, hasta ile hasta yakınlarının karşılaştıkları durumun aciliyetini tam olarak kavrayamadıklarından ve hastaların taşınmasındaki güçlük gibi bazı sosyal nedenlerden dolayı sıkça uygunsuz olarak kullandıkları da göz ardı edilmemelidir (Yorulmaz vd., 2014).

Özetle, ambulans hizmetleri, yetkili sağlık personeliyle olayın gerçekleştiği yerde uygulanan acil girişimler ile hasta veya yaralının uygun koşullarda ve minimum sürede gereksinimi olan acil tıbbi tedavi imkanlarına sahip sağlık kurum ve kuruluşlarının acil servisine naklini ve bu süreçte sunulan sağlık hizmetlerini içermektedir. Yaşamı tehdit altına alan durumlarda sağlık hizmetlerine kolay ulaşım sağlamak toplumların önemli beklentileri içerisinde yer alır. İnsanlar sağlıklarıyla ilgili acil durumlarda kendi olanaklarıyla sağlık kurum ve kuruluşlarına ulaşamadıklarında ambulans hizmetleri faaliyete geçmektedir. Ambulans hizmetleri, sağlıkla ilgili acil tıbbi olaylarda azami derecede önemlidir (Gezgin ve Orhan, 2015). Acil tıbbi müdahale gerektiren hastalık ya da yaralanma durumlarında olayın gerçekleştiği noktaya en yakın ambulans istasyonundan ambulans sevki sağlanmaktadır. Ambulans istasyonları bu görevin dışında;

✓ Komuta kontrol merkezinin yönlendirmelerine göre yerine getirilmesi gereken hizmeti, Sağlık Bakanlığı tarafından yürürlüğe giren usül ve esaslar doğrultusunda yerine getirmek,

✓ Sağlık hizmeti sunumu için gereken tüm tıbbi donanım ile ambulansları kullanıma hazır şekilde bulundurarak, ambulanslara bakım ve onarım gerekli olduğu durumlarda hemen komuta kontrol merkezini bilgilendirmek,

✓ Komuta kontrol merkezi tarafından veriden diğer görevleri yerine getirmek,

- ✓ 112 ambulans çağrılarının değerlendirilmek ve kayıtlarını tutmak,
- ✓ İlk yardım eğitim programlarını düzenlenmek,
- ✓ Hastane acil servisleri ile koordinasyon sağlamak,
- ✓ Afet ve kitlesel yaralanmalar gibi özel durumlarda ilgili tüm kurumların eşgüdümünün sağlamak ve dokümantasyon görevlerini de yerine getirmektedir (Şimşek vd., 2019; Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

Ülkemizde 112 Acil Çağrı Sistemi Türkiye'de çok merkezli ve numaralı acil çağrı sistemi kullanılmaktadır. Ülkemizde polis, itfaiye ve ambulanslar gibi farklı acil durum hizmetlerinin ayrı acil çağrı merkezi ve ayrı acil çağrı numarası bulunmaktadır. Ambulans hizmetlerine "112" numarası ile ulaşılmaktadır. Bununla birlikte ülkemizde, Avrupa Birliğine uyum çalışmaları doğrultusunda "Avrupa 112 Tek Acil Çağrı Numarası" uygulamasına geçmek için birçok ilimizde pilot uygulama başlatılmıştır. Bu hedef doğrultusunda gerçekleştirilen "112 Acil Çağrı Merkezi Projesi"nin 2018 yılı sonunda tamamlanması planlanmış ve ülkenin bütün illerinde 112 Tek Acil Çağrı Numarası uygulamasına geçilmesi hedeflenmiştir. Telsiz veya telefon ile bildirilen acil çağrılar, komuta kontrol merkezi tarafından değerlendirilmekte ve 112 acil yardım istasyonlarına göre farklılık göstermektedir (Şimşek vd., 2019).

Ülkemizde hastane öncesi acil sağlık hizmetlerindeki gelişmeler son 20 yılda büyük ivme kazanmış ve bu gelişmeler doğrultusunda ambulans istasyonları kırsal alanlar da dahil olmak üzere tüm ülkede yaygınlaştırılmıştır. Ülkemizde 2002 yılında ambulans istasyonu sayısı 481 iken, 2017 yılı itibariyle bu sayı 2466' ya ulaşmıştır. Ambulans istasyonları organizasyonları üç farklı tipte olmaktadır: A tipi istasyonlar, 24 saat aralıksız yalnızca ambulans hizmeti verilen, ihtiyaç doğrultusunda çok sayıda ekip ve ambulansa sahip olan, çalışan personeli kadrolu olup personelin idari ve özlük hakları İl Ambulans Servisi Komuta Kontrol Başhekimliği'ne bağlıdır. B tipi istasyonlar birinci, ikinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurum ve kuruluşlarıyla uyum içinde bulunan, ambulans ve acil servis hizmeti kesintisiz verilen, çalışan personelinin kadrosu ve özlük hakları bünyesinde bulunan kuruma ve ambulans hizmeti de merkeze bağlı gerçekleşen, ekip içerisinde hekim bulunan istasyonlardır, C tipi istasyonlar ise ihtiyaç doğrultusunda günün belli zamanlarında yalnızca ambulans hizmetini kapsayan, çalışan personelinin idari ve özlük hakları il ambulans servisi başhekimliğine bağlı olan acil yardım istasyonlarıdır (Ayten, 2015; Ongun ve Çıkrıklar, 2018).

4.3. Ambulans Türleri

Ülkemizde hastane öncesi acil sağlık hizmetleri kara, hava ve deniz ambulansları ile sağlanmaktadır. Kara ambulanslarının nakledilecek hastaların gereksinimlerine göre tasarlanmış, farklı kullanım amaçlarına hizmet edebilecek türleri bulunmaktadır. Türkiye'de tüm ambulans ekipmanları ambulansların içinde bulunmakta ve acil durumlarda olay yerinde gerekli olan ekipmana ambulans içerisinden ulaşılmaktadır. Türkiye'de 112 acil sağlık hizmetlerinde kullanılan ambulans sayısı 2017 yılı için 4750 olup tüm ambulanslar, Avrupa Birliği ülkeleri standardına uygun donanıma sahiptir. Ülkede ayrıca ambulans ekipleri olay yerine gelinceye kadar vakaya ulaşarak ilk değerlendirme ve bakımı sağlamakla görevli motosikletli acil sağlık ekipleri hizmet vermektedir (Şimşek vd., 2019).

Acil yardım ambulanslarının; hasta veya yaralıların olay yerindeki ilk müdahaleleri ve transfer süresince tıbbi acil bakımları için gerekli tıbbi cihaz ve malzeme ile donanımı sağlanmıştır. Acil yardım ambulanslarında görev alan personelden en az biri hekim ya da paramedik ve ayrıca bir sağlık çalışanı olmalıdır. Görevlendirilen sağlık personellerinden hekim bulunmayan ambulanslarda hasta nakli sırasında gerekli müdahaleyi yapma yetkisine sahip sağlık personelinden en az birinin paramedik olması zorunludur.

Hasta nakil ambulansları; acil bakım gereksinimi olmayan hasta ya da yaralıların bir sağlık kuruluşundan diğerine ya da evlerine nakledilmesi için gerekli ekipman ve donanıma sahip ambulanslardır. Nakil ambulanslarında iki çalışan görev yapar. Bu kişilerin en az biri sağlık çalışanı olmalıdır ve nakil esnasında hasta kabininde bulunmalıdır.

Özel donanımlı ambulanslar; hizmet verilecek bölgenin coğrafi özelliği ve hizmetten yararlanacak hasta ya da yaralıların yaş, fiziksel ve tıbbi durumlarına göre tasarlanmış ve uygun ekipman ile donatılmış araçlardır. Yoğun bakım şartlarında hasta nakline olanak sunan yoğun bakım ambulansları, yenidoğan ve obez ambulansları özel donanımlı ambulanslardandır (Şimşek vd., 2019).

Hava ambulansı hizmetleri, uzak mesafelerdeki hayati tehlikesi ve organ harabiyeti riski taşıyan hasta veya yaralılara ulaşılmasında ve hastaların bir sağlık kurumundan başka bir sağlık kurumuna nakledilmesinde kullanılmaktadır. Ülkemizde hava ambulansı hizmetleri ilk olarak 2008 yılında aktif çalışmaya başlamış ve böylelikle uzak mesafelere de acil müdahale ve tıbbi bakımın hızla ulaştırılması sağlanmıştır. Ülkemizde hava ambulans hizmetinin yerine getirilmesinde helikopter ve uçak ambulanslar kullanılmaktadır (Şimşek vd., 2019).

Tablo.2 Ambulansların Türüne Göre Bulundurulması Gereken Tıbbi Malzeme ve Cihazlar(Şimşek vd., 2019)

Tabbi araç ve malzeme	Acil ambulans türüne göre cihaz ve malzeme sayıları (adet)		
	Hasta nakil ambulansı	Acil yardım ambulansı	Özel donanımlı ambulans
Boyunluk seti	1	1	1
Oksijen tüpü ve prizi	1	1	1
Aspiratör	1	1	1
Otomatik eksternal defibrilatör	1	-	-
Monitörlü defibrilatör	-	1	1
Kardiyak monitör	-	1	1
Glukometre	1	1	1
Şişme vakum atel	1	1	1
Faraş sedye	-	1	1
Vakum sedye	1	1	1
Diğer tıbbi ekipman	+	+	+

Ülkemizde ambulans istasyonları için idari bir sınır ya da sorumluluk alanı belirlenmemiştir. Acil yardım çağrısı alındığında Komuta Kontrol Merkezi, olay yerine en yakın noktadaki ambulans ekibini sevk etmektedir. Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin sunumu kapsamında 112 telefon hattından acil bir sağlık sorunu için yardım istendiğinde, Komuta Kontrol Merkezi ve ambulans istasyonlarında gerçekleşen işlemler aşağıda sunulmuştur. Bu adımlar sırasıyla;

- ✓ Acil çağrı değerlendirilir.
- ✓ Olayın gerçekleştiği yere ambulans gönderilir.
- ✓ Olayın gerçekleştiği yerde ilk acil tıbbi müdahale yapılır.
- ✓ Ambulansta nakil süresince gerekli acil tıbbi bakım sürdürülür.
- ✓ Hasta veya yaralı hastaneye teslim edilir.
- ✓ İstasyona geri dönüş sağlanır.

Ambulans hizmetlerinin etkinliğini belirleyen en önemli gösterge "müdahale süresi" olarak tanımlanan zamandır. Bu zaman acil yardım çağrısının alınması ile ambulansların olay yerine ulaşarak gerekli acil müdahalenin başlatılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Türkiye'de istasyon ağının yaygınlaştırılmasıyla kırsal bölgelerden gelen acil çağrılara ilk 10, şehir içinden yapılan çağrılara ise ilk 30 dakika içinde

ulaşma oranları %95'e ulaşmıştır. Böylece gelişmiş ülkelerdeki müdahale süreleri yakalanmıştır. Ülke çapında, 2016 yılında 112 acil sağlık hizmetleri kapsamında toplam 4.974.368 vakaya hizmet verilmiştir (Şimşek vd., 2019).

4.4. Türkiye'de 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı

Türkiye'de 65 yaş üstü bireylerin ambulans kullanımının diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ülkede kaydedilen acil çağrıların en sık travma ve kardiyovasküler hastalıklar nedenleriyle yapıldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte ambulans başvurularının yaklaşık %40'ının acil olmayan nedenlerle yapıldığı saptanmıştır. Bu durum ambulans hizmetlerinin ücretsiz olması, 24 saat sunulması ve hizmetin uygun kullanımı konusunda halkın yeterli bilgiye sahip olmaması gibi nedenlere dayanmaktadır (Yıldız ve Bilgili, 2016). Türkiye'de son 20 yılda hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin gerçekleştirilmesinde büyük bir gelişme kaydedilmiştir. Bu gelişme gerek teknolojik altyapının güçlendirilmesi gerekse iletişim ağının genişletilmesi alanlarında artan bir ivme ile sürdürülmektedir.

4.5. 112 Komuta Kontrol Merkezi

112 Komuta Kontrol Merkezinin işleyişi bulunduğu ilin başhekimliğine bağlı gerçekleşir. 112 Komuta Kontrol Merkezleri, bütün acil aramalarının karşılandığı ve bu aramaların geldiği bölgelere en yakın konumda bulunan 112 sağlık ekiplerini yönlendirerek hasta transferinin gerekli olduğu zamanlarda nakil ekibi ve naklin gerçekleşeceği sağlık kurumu ile iletişimi sağlayan ve acil sağlık hizmetlerinin koordineli bir şekilde yürütüldüğü yerdir. Özetle KKM'leri, acil sağlık aramalarının karşılandığı ve ambulansların sevk, koordinasyon ve idare işleminin gerçekleştiği yerlerdir. KKM"leri birçok ülkede çağrı merkezi olarak da adlandırılmaktadır (Çalışkan ve Altıntaş, 2015). Bu bağlamda 112 Komuta Kontrol Merkezlerinin görevlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

✓ Komuta kontrol merkezine ulaşan acil sağlık aramalarını değerlendirip, aramalara göre sunulması planlanan sağlık hizmetini belirleyip yeterli oranda ambulans ekibini olay yerine yönlendirerek, sunulan sağlık hizmetini içeren bütün verileri kullanılan çağrı sistemleriyle kayıt altına alarak, gizli tutmak ve değerlendirmek.

✓ İl düzeyinde kendisine bağlı bulunan ambulans istasyonlarında gerekli olan donanım ve ulaşım türüne göre ambulansların, hizmet araçları ile acil sağlık araçlarının idare, sevk ve koordinasyonlarını sağlamak.

✓ Kurumlar arası nakil koordinasyon birimi, hastaneler arası hasta sevk sisteminin düzenli işleyişini sağlayarak öncelikle yoğun bakım üni-

teleri olmak üzere kritik birimlerin ASOS sistemi üzerinden yatak sorgulama ekranından boş yatak boş ventilatör takibini ve ilgili görevli kurum personelinin takibini sağlamak.

✓ Hizmet sunumu esnasında, hizmete katılım sağlayan sağlık kurum ve kuruluşları arasındaki işbirliğini ve koordinasyonu oluşturmak.

✓ Afetler ve olağanüstü durumlarda İl 112 KKM diğer sağlık kurum ve kuruluşlarıyla işbirliğini sağlayarak yeterli düzeyde ambulans ve acil sağlık aracını olay yerine yönlendirmek, sağlık kurumlarının doluluk oranına göre koordine etmek, gerekli durumlarda il bazında bulunan bütün ambulansların ve ambulans servislerinin idare ve sevkini sağlamaktır (Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

4.6. Türkiye'de 112 Komuta Kontrol Merkezi'nde Kullanılan İletişim Sistemi

Ülkemizde, telsizler hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinde en sık kullanılan iletişim araçlarıdır. Ancak bilişim teknolojilerindeki gelişmelerle doğru orantılı olarak mobil iletişim sistemlerinin kullanımı da gittikçe yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında Komuta Kontrol Merkezlerinin dijital altyapı sistemi tamamlanmış olup, Komuta Kontrol Merkezlerindeki dijital harita sistemlerinden acil aramalarda kullanılan operatörlerden bulunan konum tespit edilebilmektedir. Oluşturulan bu dijital sistem ile kara, deniz, uçak ve helikopter ambulanslarının hareket saatleri, hızları, duraklama yaptıkları süre ve yerlerin takibinin sağlanması mümkündür. Dijital sistem sayesinde sağlık kurumlarındaki yoğun bakım boş yatak sayılarının da takibi sağlanabilmektedir. Ülkemizde son yıllarda geliştirilen mobil iletişim araçları üzerinden elde edilen veri iletişim sistemleriyle vakaların adres tespitleri, olay yerinden çekilen fotoğrafların anında Komuta Kontrol Merkezlerine iletilmesi, gerekli evrakların doldurulup merkeze iletilmesi sağlanabilmektedir. Sağlık kurumları ile internet bağlantısı kurularak vakaya ait bütün bilgilerin ilgili sağlık kurum ve kuruluşlarına otomatik aktarımı sağlanabilmektedir (Şimşek vd., 2019).

Sistemin modüllerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

1. 112 Acil Operasyon Yönetim Sistemleri: 112 acil aramasının gelmesiyle başlayıp olay sonuçlanana kadar geçen bütün sürecin kaydını ve kontrolünü gerçekleştirir.

2. Çağrı Merkezi Sistemi: Bütün çağrı işlemleri bilgisayar üzerinden gerçekleştirilip 112 Acil ihtiyaçlarıyla uyumlu çağrı merkezi uygulamasını içerir. Kara Liste özelliğine sahip olduğu için gereksiz çağrıların

çoğunu önleyerek gelen arama sayısında büyük oranda azalma sağlamaktadır.

3. **Ses Kayıt Sistemi:** Tüm aramaların santrale ulaştığı süreç itibariyle ses kayıtlarını tutarak, ekipler ile gerçekleştirilen görüşmelerin kaydedilmesini sağlamaktadır.

4. **Sayısal Haritalar ve Sayısal Harita Uygulamaları:** Sayısal haritalar üzerinde bilinmeyen adresler aranarak, olay bölgesinin GPS Koordinatları verilerek vaka adresinin nokta tespiti sağlanabilmektedir.

5. **GPS Uyduları Üzerinden Ambulans İzleme ve Yönlendirme ve Mobil Bilgisayarlar ile Veri İletişim Sistemi:** Geliştirilmiş olan özellikli mobil veri cihazlarıyla GPS Uyduları ile ambulanslar günün her saatinde kesintisiz olarak Sayısal Haritalar üzerinden izlenerek; ambulansların hızlarını, hareket saatlerini, duraklama yaptıkları yerleri ve süreleri takip etmeyi sağlamaktadır.

6. **Hastaneler ile Koordinasyon**: Sağlık kurumları ile internet aracılığıyla bağlantı kurularak KKM"den nöbetçi personelin takibi ve kurumlardaki boş yatak sayılarının kontrolü yapılmaktadır.

7. **Hasta Nakil Koordinasyon Sistemi:** Hastanın nakli için uygun randevu ve iş akış şeması, hasta nakil araçlarının GPS uyduları aracılığıyla sistem üzerinden izlenerek kontrolü sağlanabilmektedir (Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

5. ACİL HASTA NAKLİ

Hastaneler arası acil hasta nakli, olay yeri vakalarından sonra, 112 acil yardım ambulanslarının en çok sonuçlandırdıkları görev şeklidir ve resmi kurallarla işleyiş şekli belirlenmiştir. Bir ayağını Komuta Kontrol Merkezi'nin (KKM), bir ayağını hastayı sevk eden hastanenin ve diğer ayağını da hastayı teslim alan hastanenin oluşturduğu bu sacayağına, hastayı nakleden ambulans ekibi de eklenmektedir. Bu ambulans ekibi çoğu zaman hastayı hastaneye olay yerinden getiren, ambulans ekibi olmaktadır. KKM'nin koordinasyon görevini üstlendiği hastaneler arası acil sevk organizasyonu, hastanın sağlık durumuna en uygun hastanenin seçimi, nakli gerçekleştirilecek ekibin seçilmesi, sevk edilecek araç türünün seçilmesi gibi birçok detayı içermektedir. Kötü organize edilmiş ve acele bir şekilde yapılan hasta transferi morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hastanın klinik durumundaki olumsuz olayları veya kötüleşmeyi önlemek için, transfer öncesinde uygun ve özenli bir hazırlık ve stabilizasyon yapılmalıdır (Atalay, 2017).

Acil sağlık ekibi, hasta nakline karar vermişse, KKM ile iletişime geçer ve gerekli durumlarda hasta için uygun olan acil servis birimleriy-

le ilgili bilgi isteyebilir. KKM, hizmet kapsamı doğrultusunda acil servis ünitelerinin mevcut zamandaki kapasitelerine göre, acil sağlık ekibini yönlendirir. KKM, yönlendirmeyi takip eden süreçte, gerekirse acil servis birimine olay ile bilgilendirme sağlar. Transfer sürecinde gereken durumlarda, tıbbî bakımın devamlılığı sağlanır. Nakil esnasında tıbbı bakımın sağlanıp sürdürülmesi amacıyla, bilgilendirme ihtiyacı olabilir bu durumda, naklin gerçekleşeceği sağlık kurumuyla KKM aracılığıyla ya da imkanlar doğrultusunda direk iletişim sağlanır (Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

Hastaneler arası nakil organizasyonlarında, tüm taraflar arasında iyi bir iletişim şarttır. Hastanın naklinden önce, gönderen hastane ve nakli gerçekleştiren ambulans ekibi arasındaki iletişim; hasta durumunu, mevcut klinik bulguları ve tedavi planlarını, transfer yöntemini ve zamanlamasını, kabul edilen varış yerini ve en önemlisi de hastayı kabul hastanenin onayını içermelidir. İdeal olarak, bu iletişim, nakilden hemen önce, hastanın durumundaki herhangi bir gelişmeyi veya transfer düzenlemeleri ve zamanlamasındaki gelişmeleri güncellemek için tekrarlanmalıdır. Hastaneler arası acil hasta naklinin tüm süreçlerinde raporlamanın da önemi büyüktür. Hastaya yapılan ilaç ve müdahaleyi kapsayan eksiksiz epikrizin yanında, olası durumlarda yapılması planlanan müdahaleler de hasta sevk kağıdında yer almalıdır. Bu sayede özellikle paramedikli ekipler, gerekirse daha önce bir doktor tarafından sevk edilmiş, tıbbi durumu bilinen hastaya ilaç ve müdahale için onay almak için zaman kaybetmemiş olurlar (Atalay, 2017).

Hastanın nakli, hastaya veya sağlık kurumundan kaynaklanan sorunlarla hastanın bir başka kuruma transfer edilmesidir. Sağlık kurumlarında ilgili branşta uzman hekim bulunmaması, tanı ve tedavi olanaklarındaki eksiklikler ve kritik bakıma ihtiyaç duyulması vb. nedenlerden dolayı sağlık kurumlarında nakil ihtiyacına neden olmaktadır. Hasta nakilleri112 Acil Sağlık Hizmetler'ine bağlı KKM"lerinin denetiminde, 112 ambulansları aracılığıyla acil servis üniteleri arasında gerçekleşmektedir (Çalışkan ve Altıntaş, 2015)

Bir hastaya verilmesi gereken sağlık hizmetinin çeşitli nedenlerle (kapasite yetersizliği, tıbbi ekipman ve uzman yetersizliği gibi) bulunduğu hastanede sürdürülemeyeceğine, muayene eden doktorun karar vermesiyle hastanın başka bir hastaneye nakil süreci başlar. Hastanın muayene bulguları, tanısı, sevk nedeni, varsa laboratuvar ve görüntüleme sonuçları hasta nakil formuna yazılarak 112 nakil koordinasyon birimine fax aracılığı ile gönderilirken, 112 sevk koordinasyon birimi telefon ile aranarak nöbetçi sağlık personeline hastanın bilgileri bir kez de telefon aracılığıyla bildirilir. Hastanın hangi şartlarda bir hastaneye gereksinimi olduğunu belirtilir. Nakil koordinasyon birimi, hastaya uygun hastaneyi kapasite, doluluk, ekipman ve uzman hekim yönünden değerlendirip, şartlara uyan

hastaneyi kayıtlı telefon ile arayarak hastanın tanısını ve hastayı kabul edip edemeyecekleri ile ilgili hastanenin idari şefi ile bir görüşme yapar. Değerlendirme sonucunda nakil koordinasyon birimi, kabul cevabı aldığında, hastayı gönderen doktor ile hastayı karşılayacak olan doktor telekonferans yöntemi ile konuşmaları kayıt altına alınacak şekilde görüştürülür. Karşılıklı onay alınır. Karşılıklı onay alınmasa bile bazı durumlarda, 112 nakil koordinasyon merkezinin değerlendirmesi sonucu alıcı hastaneye bilgi vermek kaydıyla hasta nakli için 112 ekibi görevlendirilebilir (Atalay, 2017).

5.1. Acil Serviste Hasta Nakli

Hasta veya yaralının acil servise, acil müdahale girişimleri, tıbbî değerlendirme ve stabilizasyou sağlanarak gerekli bilgilendirmeyi sağlamak amacıyla nakli gerçekleştirilir. 112 sağlık ekibi, KKM"den nakli gerçekleşecek hastanın genel durumuyla ilgili sevk edileceği sağlık kurumunun bilgilendirilmesini ve kurumun gerekli donanımı sağlamasını isteyebilir. İdeal bir nakil işlemi için gereken süre yaklaşık 15 dakikadır (Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

5.2. Hasta Naklinde Temel İlkeler

Hasta naklinde aşağıda önemli noktalar aşağıda sıralanmıştır:

✓ Hasta naklinde amaç hastanın sağlıklı ve genel durumunun iyi olmasının sağlamaktır.

✓ Hasta için uygun olan tıbbi tedavi ve bakımın sorumluluğu nakle karar veren sorumlu hekimine aittir.

✓ Hastanın genel durumu nakil işlemi öncesi değerlendirilmeli, mümkünse hastanın stabilizasyonu sağlanmalı ve nakil boyunca gerekli tıbbi destek sağlanmalıdır.

✓ Kritik bakım hastalarının hemodinamileri stabil olmadığından dolayı, hasta için yarar ve zarar durumu değerlendirilmeli ve buna yönelik önlem alınmalıdır. Hastaya belirli bir yarar sağlanmayacağı düşünülüyorsa nakil işlemine başlanmamalıdır.

✓ Hastanın naklinin sağlanacağı kurum, hastaya bu süreçten sonra tanı, tedavi ve bakım girişimleri için yeterli donanımı içermeli ve tedavinin sürekliliğini sağlamalıdır.

✓ Nakil kararı verilen hastanın, naklinin gerçekleşeceği kurumdaki nöbetçi idari şef ile iletişime geçilerek kabulü sağlanmalıdır.

✓ Ek-9 hasta nakil istek formu ile birlikte hastanın epikriz dosyası eksiksiz doldurulmalı ve hastayla birlikte nakil edilen sağlık kurumuna teslim edilmelidir.

✓ Hastanın nakil işlemi esnasında gelişebilecek sorunların çözümü nakil sonrasına ertelenmemelidir.

✓ Hastada nakil esnasında gelişebilecek komplikasyonları önlemek amacıyla nakil işlemi dikkatle gözlenerek, hasta yaşamsal bulguları izlenerek, uygun donanım ile birlikte gerekli bilgi ve beceriye sahip personelle nakledilmelidir.

✓ Nakil esnasında gelişebilecek komplikasyonlara gerekli tıbbi girişimler nakli gerçekleştiren personel tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle ambulansta görevli sağlık personeli ileri ve temel yaşam desteği uygulayabilmelidir.

✓ Nakil kararını veren hekim, hastaya ve hastanın bakımından sorumlu kişilere naklin gerekliliği, nakil ile elde edilecek kazançlar ve nakil esnasında oluşabilecek riskler konusunda bilgilendirme yaptıktan sonra nakil işlemi için hasta veya yakınlarının onayını almalıdır (Çalışkan ve Altıntaş, 2015).

6. ACİL TANILAMA

Travma olguları, acil servisler için morbidite ve mortalite oranları nedeniyle özellikli bir hasta grubunu oluşturmaktadır (Kartal ve Karaca, 2015). Evrensel boyutta ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır. Tüm yaşam gruplarında görülme sıklığı açısından ise onkolojik hastalıklar birinci, kalp damar hastalıkları ikinci. travma yaralanmaları ise üçüncü sırada yer almaktadır. Travma yaralanmaları mekanik, kimyasal, termal ve elektriksel enerjiye maruz kalma sonucu oluşan lokal ya da genel doku harabiyeti olarak tanımlanmaktadır (Akyolcu vd., 2017). İnsan dokusuna çevreden gelen enerji transferi ile gerçekleşen travmatik yaralanmalar, künt ve penetran travma olmak üzere iki şekilde oluşur. Penetran travma; doğrudan girdiği dokuyu etkilerken, künt travma, enerjinin uygulandığı bölgede ve enerjinin transfer olduğu uzaktaki dokularda etkili olabilir (Akyolcu vd., 2017).

Mekanik ya da fiziksel travma ölümle sonuçlanabilmektedir. Travma sonrası hayatta kalan bireylerde toraks, abdomen, üriner, baş, boyun, kafa, omurga ve ekstremite yaralanmaları sonucunda fizyolojik ve yapısal bozukluklar meydana gelebilmektedir ve bu durum önemli derecede yaşam değişikliğine neden olabilmektedir. Bireylerde istenmeyen hasarlar ve kalıcı sakatlıklar meydana gelebilmektedir. Travmaya bağlı yaralanmalarda acil tedavi ve bakımın sağlanabilmesi için yaralanma mekanizmalarının iyi bilinmesi gerekir. Yaşamın korunması, ölümün ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi, erken iyileşmenin sağlanması, kalıcı sekel ve sakatlıkların önlenmesini amaçlayan travmalı hastanın ilk/acil tedavi

ve bakım, multidisipliner ile uygulanan tedavi ve bakım yaklaşımnı gerektirir (Akyolcu vd., 2017).

Acil servis hemşireleri geniş bir yelpazedeki hastalık ve yaralanmalarla başa çıkabilmenin yanı sıra yeni doğandan ileri yaşlılara kadar her yaş grubundan insanla rahatça ilgilenebilmelidir. Yetkili acil hemşiresi, her konuda yetenekli işinin uzmanı olmalıdır. Kesin, uygun ve sürekli bir değerlendirme bütün hasta bakımının temelini oluşturur. Değerlendirme hemşirelik sürecinin ilk adımı olmakla kalmayıp, ayrıca her hastanın hastalığının ya da yaralanmasının doğasını, sorunun şiddetini ve bir müdahaleye duyulan ihtiyacı ya da bir müdahale durumunda vereceği yanıtı tespit etme de kilit noktadır.

6.1. Birincil Tanılama

Travma hastaları İleri Travma Yaşam Desteği (Advanced Trauma Life Support/ATLS) protokolüne göre değerlendirilir ve tedavi edilir. ATLS' de amaç, hızlı ve doğru tanılama, yaşamı riske sokacak yaralanmaların öncelik sırasına göre tanılanıp, tedavi edilerek, hastanın stabilizasyon ve rehabilitasyonunun sağlanmasıdır. Birincil tanılama, resüsitasyonla aynı zamanda acil travma ekibi tarafından ABCDE basamakları izlenerek gerçekleştirilir (Akyolcu vd., 2017).

A- Havayolu açıklığının ve servikal stabilizasyonun sağlanması

B- Solunum kontrolü

C- Dolaşım kontrolü

D- Kısa nörolojik değerlendirme

E- Hastanın giyisilerinin çıkarılması

Her bir basamaktaki değerlendirmelerde, sorun çözümlendikten sonra diğer basamağa geçilir. Travmalı hastanın durumunda herhangi bir değişiklik olduğunda birincil tanılama tekrarlanmalıdır (Akyolcu vd., 2017).

A. Havayolu açıklığının ve servikal stabilizasyonun sağlanmada: Hastamızın herhangi bir omurilik yaralanması durumu göz önüne alınarak ve bu durum ekarte edilinceye kadar, öncelikle servikal boyunluk ile servikal stabilizasyonu sağlanmaya devam edilmelidir. Açık hava yolunun sağlanması, travmalı hastaların bakımında temel önceliklerden biridir. Travma sonrası ölümlerde hava yolu tıkanıklığı, kardiyopulmoner arrestten sonra ikinci sırada gelir. Hastamızın ağız içi kontrolü ve temizliği sağlanarak havayolunu tıkayıcı etkenlerin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ağız içinde havayolunu tıkayacak sekresyon, kanama odağı, ödem vb. herhangi bir etken varlığı göz ardı edilmemelidir. Havayolu spontan açıklığı sağlanmalıdır. Hastamızın bilinci açık ve hava yolu spontan açık ise

orofarenjiyal havayolu yerleştirilmeye gerek yoktur. Hasta veya yaralıyı değerlendirirken servikal hareket ve intrakranial basınç artışını arttıracak olası manevralardan kaçınılmaya özen gösterilmelidir.

B. Solunumu değerlendirmede; hastamızın solunum hızı, derinliği, ritmi ve yaşam bulguları ile cilt altı amfizemi, krepitasyon ve penetran yaraları değerlendirilmelidir. Hasta veya yaralıda takipte, bradipne, hipoventilasyon ya da hiperventilasyon varlığı izlenmelidir. Hasta veya yaralının, tansiyon pnömotoraks, açık pnömotorask, hemotoraks, yelken göğüs ve kalp tamponadı gibi olası göğüs duvarı ve akciğer yaralanmaları ile diyafram yaralanmaları, açısından herhangi bir bulgu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Aynı şekilde beyin ve omurilik yaralanmaları da nörolojik yanıtı etkileyerek solunumu olumsuz etkileyebileceği için hasta veya yaralı bu açıdan da gözlenmelidir. Hasta veya yaralı tüm bu olasılıklar açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve herhangi bir patoloji varsa mutlaka saptanmalı ve gerekli müdahale yapılmalıdır. Ayrıca, hasta veya yaralının toraks bölgesi morarma, laserasyon ve yumuşak doku yaralanması açısından gözlenmeli ve herhangi bir patoloji varsa kaydedilmelidir. Hasta ve yaralılara oksijen desteği sağlanmalı; tüm travmalı hastalarda hedefin, %100 oksijen konsantrasyonu elde etmek olduğu unutulmamalıdır. Ciddi göğüs travması olan hastaya genellikle kapalı göğüs drenajı uygulanmalı ve buna yönelik tıbbi bakımı sürdürülmelidir.

C. Dolaşım değerlendirmesinde; en önemli göstergeler nabız, arteriyel kan basıncı, cilt rengi ve kapiller dolum süresidir. Kapiller dolum süresinin 2 sn den uzun olduğu, karotis, femoral ve radyal nabızlarının zayıf olduğu durumlarda iç kanamadan kuşkulanılmalı ve şok tablosuna karşı uyanık olunmalıdır. Travma sonrası kanamaya bağlı olarak hipotansiyon gelişebileceği unutulmamalıdır. Hasta veya yaralının kan hacmi değerlendirilmelidir. Dış kanama varsa, doğrudan basınç ya da turnike uygulanarak kanama kontrolü yapılmalıdır. Yaşamsal organların perfüzyonu için sıvı kaybının replase edilmesi amacıyla damar yolu açılarak hızlı sıvı replasmanına başlanmalıdır. Sıvı volüm kaybı hesaplanırken; yara ve diğer yaralanmalardan olan kayıplarının yanı sıra yüzeysel yaralanmalardan olan kayıplar da dikkate alınmalıdır. Ani hipotansiyonu önlemek için, ağır hipovolemisi olan hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonu sağlanıncaya kadar, hastaya basınç elbiseleri giydirilmelidir. Kalp tamponadı bu aşamada değerlendirilmeli, gerektiğinde hastalara sıvı ve oksijen desteği ile perikardiyosentez yapılmalıdır.

D. Kısa nörolojik değerlendirmede; Hastanın pupil çapı ve ışık refleksleri değerlendirilmelidir. Gerekli patolojiler mutlaka kayıt edilmelidir. AVPU skoru ile bireyin bilinç düzeyinin kısa bir değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nörolojik durumuna yönelik daha ayrıntılı bilgi almak için Glaskow Koma Skalası uygulanmalıdır. Bilinç düzeyindeki bozulma, serebral

perfüzyonun ve oksijenlenmenin azalmasına ya da direkt beyin hasarına bağlı olarak gelişebilir; hızla bu olasılıklar değerlendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

E. Hastanın giysilerini çıkarma; Elbiseler dikiş yerlerinden kesilerek ve yeni travma oluşturmamaya özen gösterilerek çıkarılmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Gerektiğinde basınç elbiseleri hastanın üzerinde kalabilir. Hastanın mahremiyetine özen gösterilerek; vücut sıcaklığı korunmalıdır. Travma olgularının çoğu adli vaka olduğu için hasta veya yaralının giyisileri çıkarılırken adli hemşirelik bilgi ve becerisi doğrultusunda hareket edilmelidir. Ateşli silah yaralanmalarında mermi çekirdeğinin giriş ve çıkış noktalarını belirlemek için giysilerin kesilmesi durumunda dikkatli olunmalıdır. Hastanın elbiseleri adli delil olacağı için kurşunun giriş ve çıkış yerinden kesilmemeli ve delillerin korunmasına özen gösterilerek gerekli kayıtların tutulmalıdır. Ayrıca hastanın mahremiyetine özen gösterilerek üzeri oda sıcaklığına uygun pike ile örtülmeli ve normoterminin sağlanması ve korunmasına dikkat edilmelidir.

6.2. İkincil Tanılama

Birincil tanılama tamamlandıktan ve yaşamı tehdit eden acil durumlar tedavi edildikten sonra, multidispliner ekip tarafından yapılan ikincil tanılama kapsamında, hastanın baştan ayağa muayenesi gerçekleştirilerek ek yaralanmalar ve kırıklar belirlenir ve aşağıda yer alan uygulamalar temelinde tedavi ve bakım girişimleri uygulanır (Akyolcu vd., 2017).

İkincil değerlendirmede hasta veya yaralının yapılması gereken girişimler;

✓ Hasta ya da yaralının anamnezi alınır.

✓ Hasta ya da yaralı ile görüşülerek bilgi sağlanır.

✓ Çevredekiler ile görüşerek bilgi sağlanır.

✓ Yaşam bulguları kontrol edilir.

Baştan ayağa muayenede; Baş, boyun, yüz göğüs, batın, alt ve üst ekstremite, kapiller dolum muayenesi yapılır.

✓ Hasta ya da yaralının belirti ve bulguları alınmalıdır.

✓ Herhangi bir ilaca veya maddeye alerjisinin olup olmadığı öğrenilmelidir.

✓ Kullanmakta olduğu ilaçlar öğrenilmelidir.

✓ Daha önce geçirdiği hastalıklar, şuan tedavi aldığı bir hastalığının olup olmadığı sorgulanmalıdır.

✓ Hasta ya da yaralıya, açlık süresiyle ilgili sorular sorularak (en son ne yediniz, ne zaman yediniz gibi) bilgi sağlanmalıdır.

✓ Olay ile ilgili bilgiler elde edilmelidir.

✓ Hasta ya da yaralının ağrı durumu sorgulanmalıdır. Ağrıya neden olan durumlar ve ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler sorgulanmalıdır.

✓ Ağrının niteliğini tanımlamak amacıyla, yanıcı, batıcı, keskin ya da yaygın olup olmadığı sorgulanmalıdır.

✓ Ağrının lokasyonu sorgulanmalıdır

✓ Ağrının az, orta veya çok gibi bulgularla ağrının şiddeti tanımlanmalıdır.

✓ Hasta ya da yaralıya ağrının arttığı ve azaldığı zamanları ve daha önce böyle ağrı deneyimi olup olmadığı sorulmalıdır.

Hasta ya da yaralının, baştan ayağa detaylı muayenesine başlamadan önce bazı noktalarda özenli olmak gerekmektedir. Bunlar;

✓ Kişisel koruyucu önlemler alınmalı

✓ Muayene işlemine başlamadan, gerekli malzemeler hazır bulundurmalı

✓ Bilgi vermeli

✓ İzin alınmalı

✓ Travmalı kabul edilmeli

Hasta veya yaralının baş muayenesinde; Hasta ya da yaralının başına diz çökülerek muayeneye başlanmalıdır. Hasta da travma ya da travma şüphesi mevcut ise kesinlikle hasta veya yaralının başı hareket ettirilmeden muayenesinin yapılmasına özen gösterilmelidir. Baş muayenesinde, ellerle saçlı derinin muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca baş muayenesinde inspeksiyon da önemlidir.. Başta yara ve çökme varsa bu noktalara fazla basınç yapılmamalıdır. Baş muayenesinde dikkat edilmesi gereken bulgular ise;

✓ Kanama

✓ Ağrı

✓ Hassasiyet

✓ Kesik, sıyrık

✓ Çökme

✓ Hematom

✓ Deformasyon olup olmadığıdır.

Hasta veya yaralının yüz muayenesinde; alın, yanak ve çene kemikleri hafif palpasyonla muayene edilmelidir. Yüz bölgesinde kesi, sıyrık,, kanama, hematom, çökme, ağrı ve deformasyona yönelik bulgular gözlenmelidir. Ayrıca cilt nem, ısı ve renk yönünden de kontrol edilmelidir.

Hasta veya yaralının göz, burun, ağız ve kulak muayenesinde; bilinç açık ise gözlerini açma komutu verilir. Güz yabancı cisim varlığı, kesi, sıyrık ve kanama odağı varlığı açısından değerlendirilmelidir. Göze ışıklı kalem ile bakarak pupil muayenesi yapılmalıdır. Pupillaların anizokorik olması, kafa travması açısından dikkatli olunması gerektiğini belirtir. Burun şekil bozukluğu açısından değerlendirilmeli, kan ve sıvı gibi akıntıların varlığı kontrol edilmelidir. Kulakta ezilme, şişme, morarma ve sıyrılma bulguları gözlenmelidir.

Hasta ya da yaralının boyun muayenesinde; travma varlığı düşünülerek muayene esnasında mümkün olan minimum manevra sağlanmalıdır. Hissedilen en minimal bir ağrı boyun bölgesindeki vertebralarda yaralanma şüphesini uyandırmalıdır. Boyun bölgesi palpasyonla muayene edilerek venler, trekea şekil bozukluğu ve kanama yönünden değerlendirilmelidir.

Hasta ya da yaralının göğüs ve batın muayenesinde; ilk olarak göğüs duvarı hareketleri gözlemlenmelidir. Hastanın bilinci kapalı ya da travma şüphesi mevcut ise kıyafetler çıkartılmalıdır. Göğüs; deformasyon, hematom ve yaralanma yönünden değerlendirilmelidir.

Göğüs yaralanması mevcut ise:

✓ Yaralanan bölgeden hava giriş çıkışına,

✓ Göğüs duvarında çöküntü olup olmadığına,

✓ Derin solunum hareketiyle veya palpasyonla ağrı varlığına

✓ Solunum sırasında göğüs duvarının iki taraflı simetrik hareket edip etmediği ve soluınuma eşit katılıp katılmadığı gözlenmelidir.

Hasta veya yaralının batın muayenesinde; batın bölgesi, yaralanma veya yabancı cisim batması yönünden değerlendirilmelidir. Batın hassasiyet varlığı açısından değerlendirilmelidir. Bütün batın bölgesi palpasyonla muayene edilmelidir. Palpasyon sırasında bastırılan yerde ağrının varlığı sorgulanmalıdır. Batın muayenesinde önemli bulgular; batan yabancı cisim, gözle görülen açık yara, sertleşme ve gerginlik, hematom, ağrı, duyarlılık ve hassasiyet, eformasyondur.

Hasta ve yaralıda üst, alt ekstremite muayenesinde; Ekstremitelerin kontrolleri gözlem ve palpasyon ile muayene edilmelidir. Pelvis üzerine eller ile iki yandan baskı yapılarak kırık ve deformasyon bulguları ve hassasiyet durumu değerlendirilir. Crista iliacalar hafif palpasyonla deformasyon ve hassasiyet bulguları yönünden değerlendirilir. Üst ekstremite muayene edilirken, klavikula kemikleri, el parmak uçları da dahil olmak üzere, sırayla gözlemlenmelidir. Üst ekstremite bölgesi palpasyonla kanama, şişlik deformite, yaralanma ve kırık yönünden değerlendirilir. Hasta ya da yaralının üzerinde işaret bileziği veya kolyesi varlığı gözlenmeldir. Alt ekstremite muayenesinde, hasta ya da yaralının femurdan başlayıp ayağa kadar olan bütün bölge sırayla gözlenmelidir. Muayeneye ayakların duruş şeklinde anomali olup olmadığı değerlendirilerek başlanmalıdır. Ayakların duruş şeklinde bir anomali var ise düzeltilmemelidir. Alt ekstremite muayenesine palpasyonla devam edilir. Palpasyonla, femur ve bacakta deformite, kırık ve kanama gibi bulgular değerlendirilir.

Alt ekstremite muayenesinde; kesi, ezik, ödem, ağrı, hassasiyet, deformite, kanama, kırık, renk değişikliği, hareket ve duyu gücü kaybı değerlendirilmesi gereken önemli bulgulardır. .

Devam Eden Değerlendirmelerde, hastanın bir birey olarak müdahalelere yanıtını tespit etmek ve hasta durumundaki iyileşme ya da kötüleşmeyi belirlemek için sürdürülen değerlendirmeye işaret eder. Tekrarlanan değerlendirmenin ne sıklıkla tamamlanması gerektiğini belirleyen kesin kurallar yoktur. Yeniden değerlendirme aralıkları için hastanın klinik durumu temel alınmalıdır.

Özel hasta popülasyonu değerlendirilirken; Çocukların ve yaşlıların özgün anatomik ve fizyolojik özellikleri vardır ve bu nedenle değerlendirme sürecinde bu özellikler dikkate alınmalıdır. Obstetrik ve geriatrik hastalar vücut duruşlarında ki değişiklikler nedeniyle değerlendirme zorlukları ortaya koymaktadır. Bu değişkenlere dikkat edilmesi değerlendirme sürecini hızlandırabilir ve hasta sonuçlarını optimize eder.

7. SONUÇ

Sonuç olarak, acil hasta naklinin sağlandığı 112 ambulans istasyon ve ekipleri, acil süreçte herkesle ilişki içerisinde olduğundan dolayı acil sağlık hizmetlerinin en önemli halkasını oluşturmaktadır. Bu nedenle acil sağlık hizmetlerinin en önemli basamaklarından biri hastane öncesi acil sağlık hizmetleridir. Tüm Dünya'da genel bir sağlık sistem uygulanmasını sağlamak mümkün değildir. Ülkemizde Anglo-Amerikan acil sağlık modeli uygulanmakta olup bu sistemi kullanan ülkeler arasında dahi farklılıklar gözlenmektedir. Ülkeler bu sistemleri kendi coğrafi konumları ve yapılanmaları doğrultusunda kendi sistemleri ile uyumlaştırmaktadır.

Hastane öncesi acil sağlık hizmetleri olgularının büyük bölümünü travma olguları oluşturmaktadır. Hayatı tehdit eden, ciddi travmatik yaralanmaların tıbbi tedavi ve bakımında, uygulanacak girişimler, öncelikle ölümü önlemeye yöneliktir. Ayrıca doku ve organların faaliyetlerini sürdürmesi ve kalıcı deformitelerin önlenmesi de büyük ölçüde önem taşımaktadır. Travmanın hasta veya yaralı da oluşturacağı fizyolojik ve psikolojik etkilerinin bilinmesi ve multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla tanılama ve gözlemde dikkatli olunması; tedavi ve bakımda başarının sağlanması, hayatı tehdit eden bozuklukların, yaşam kalitesini etkileyen olumsuzlukların fark edilmesi ve önlenmesinde, odak noktasını oluşturur.

KAYNAKLAR

Yılmaz Araslı, A., Köksal, A.O., Özdemir, O., Yılmaz, Ş., Yıldız, D., Koçak, M., Hızlı, Ş., Andıran, N., Günbey, S. (2015). "Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniğine Başvuran Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniğine Başvuran Olguların Değerlendirilmesi Olguların Değerlendirilmesi", Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 1, 18-21, 19.

Aslan, Ş., Akman, Dömbekci, H., Yağcı Özen, M. (2017). Acil Sağlık Hizmetlerine Gereksiz Başvuruların Azaltılmasında Önemli Bir Etken: Sağlık Okuryazarlığı. Avrasya Sosyal Ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi (Asead) Cilt 4 Sayı 12, S 47-62.

Göcen, K. Ateş, M. (2013). "Acil Sağlık Hizmetleri", M. Ateş (Ed.), Sağlık Hizmetleri Yönetimi, (39-108) 2. Baskı, İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım.

Ekşi, A. (2015), Kitlesel Olaylarda Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri, 3. Basım, Kitapana Basım Yayım, Ankara.

Aslan, Ş.. Güzel, Ş. 2018). Türkiye'deki Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri. Journal Of Social And Humanities Sciences Research (Jshsr). Vol:5 / Issue:31.

Altındiş, S., Ünal, Ö. (2017). Acil Servis Kalite Standartlarında Türkiye'nin Durumu. Journal Of Bshr;1(2):51-59

Köse, A., Köse, B., Öncü, M., Nejat & Tuğrul Fuzuli (2011). " Bir Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran Hastaların Profili Ve Başvurunun Uygunluğu", Gaziantep Tıp Dergisi, 17(2), 57-62, 57.

Şimşek Önder, D. (2018). Triaj Sistemlerine Genel Bakış Ve Türkiye'de Acil Servis Başvurularını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon İle Belirlenmesi. Sosyal Güvence Dergisi / Yıl: 7 / Sayı: 13.

Ülger, H., Deniz, T., Saygun, M., Çiftçi, N., Karakuş, A., Kandiş, H. (2013). Ambulans Personeline Verilen Eğitimin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Taf Preventive Medicine Bulletin,:12(2).

Paksoy, V.M. (2016). Acil Sağlık Hizmetlerinde Uluslararası Uygulama Modellerinin Karşılaştırması: Anglo-Amerikan Ve Franko-German Modeli. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi Cilt 4 Sayı 1.

Yorulmaz, M., Karaalp, F., Bükecik, N., Özyılmaz, Af. (2017). Acil Servise Tekrar Başvuru Oranı Değerlendirmesi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Ve Teknik Araştırmalar Dergisi Sayı: 14, Ss. 92-99.

Aslan, Ş., Güzel, Ş. (2018). Türkiye'deki Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri. Journal Of Social And Humanities Sciences Research (Jshsr) Vol:5 Issue:31 Pp:4995-5002.

Hakyemez, F., Demir, B., Özkalp, H., Özkalp, B. (2018). Paramedik Öğrencilerinin Çalışan Güvenliği Konusundaki Görüşlerinin İncelenmesi. Hod, Ekim, 3(2):91-102.

Uysal, İ., Postacı, Es., Toraman, Ç., Aytuğ Koşan, A.M. (2020). İlk Ve Acil Yardım Programı Öğrencileri Ve Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri Sunan Personelin Bilişsel Esneklik Ve Öğrenme Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi - Çanakkale Örneği. Journal Of Pre-Hospital - Hastane Öncesi Dergisi. Aprıl, 5(1):29-42

Yılmaz, A.İ. (2014), 112 Acil Sağlık Hizmetleri Sunumunu Etkileyen Faktörler (Konya Örneği), Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Yaman, B. (2015), Hastanelerde Sunulan Acil Sağlık Hizmetlerinin Yönetim Ve Organizasyonu, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Düzova, S. (2015), 112 Acil Sağlık Hizmetleri'nde Çalışan Personelin İş Doyumu: Ankara İli Örneği, Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Şişman, A., Şişman, Y., Terzi, Ö. (2010). "Samsun 112 Acil Çağrılarının Ve Acil Sağlık Hizmet İstasyonlarının Konumlarının Cbs İle Değerlendirilmesi". Iıı. Uzaktan Algılama Ve Coğrafi Bilgi Sistemleri Sempozyumu, 11 – 13 Ekim 2010, Gebze – Kocaeli, 523-532.

Şimşek, P., vd. (2019). Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri: Türkiye Örneği. Güsbd; 8(1): 120 – 127.

Coşkun, H. (2014). "Çanakkale Savaşlarında Sağlık Hizmetleri", Taf Preventive Medicine Bulletin, 13 (2), 93-98. 12.

Erbay, H. (2017). "Türkiye'de Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinin Numarası Niçin 112? Tarih Perspektifinden Bir Değerlendirme". Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi Ve Folklorik Tıp Dergisi, 7 (1), 28-32.

Gülsün, B., Yılmaz, B. (2015). "Acil Servis Hizmetlerinde Uygun Ambulans Yerinin Belirlenmesi Ve Kocaeli İli İzmit İlçesinde Bir Uygulama". İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 14 (28), 29- 62.

Batı, S. (2012), Sağlık Bakanlığı'na Bağlı Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinde Görev Yapan Personelin Hastalara Müdahalelerinin Hastane Öncesi Acil Tıbbi Bakım Yetişkin Ve Çocuk Uygulama Kılavuzu Akış Şemalarına Uygunluğunun Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.

Öztürk, Y.E., Öncel, H., Ördek, E. (2013). Konya-Selçuklu İlçesinde 112 Acil Servis İstasyonları Yerleşim Modeli. S.Ü. Müh. Bilim Ve Tekn. Derg., C.1, S.1.

Yorulmaz, R., Cimilli Öztürk, T., Akoğlu, E., İşat, G., Aygün, K., Demir, H., Yeşil, O, Onur Özberk, Ö. (2014). AciL ServiSe Ambulansla Başvuran Hastaların DeğerlendiRiLmesi. Boğaziçi Tıp Dergisi. Cilt:1 Sayı:3.

Gezgin, M.F., Orhan, O.Z. (2015). Türkiye'de 112 Acil Yardım Ambulanslarında Görev Yapan Sağlık Personellerinin Hasta Ve Hasta Yakınlarıyla Yaşadıkları Sorunlar Ve Çözüm Önerileri. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.

Ayten, S. (2015). Denizli İlinde 112 Komuta Merkezine Yapılan Aramalar Ve Acil Ambulans Hizmetlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Denizli.

Ongun, Y., Çıkrıklar, H.İ. (2018). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 112 Ambulansı İle Başvuran Hastalarda, Hasta Ve Yakınlarının Sosyokültürel Ve Sosyoekonomik Düzeylerinin 112 Kullanımına Etkisinin Araştırılması. T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa.

Acil Sağlık Hizmetleri 112 Acil Komuta Kontrol Merkezi. (2018). Http://Agri112.Saglik.Gov.Tr/Tr,22107/Komuta-Kontrolmerkezi.Html. Adresinden 4 Nisan 2018 Tarihinde Alınmıştır.

Çalışkan, C., Altıntaş, K.H. (2015). Gökçeada Ve Bozcaada'dan 01.01.2009-31.12.2013 Tarihlerinde 112 Ambulansları İle Sevk Edilen Hastaların Ambulans Hasta Kayıt Formlarının Değerlendirilmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Ankara.

Atalay, G. (2017). Hastaneler Arası Acil Hasta Naklinde Aktörler Arası İletişim Sorunu. Hod, Ekim, 2(2):119-125.

Kartal, N.D, Karaca, M.A. (2015). Delici Kesici Alet Yaralanması İle Acil Servise Başvuran Hastaların Retrospektif Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,Ankara.

Akyolcu, N., Yılma,z G., Oğlakkaya, A. (2017). Kas-İskelet Sistemi Travmalarında Bakım İlkeleri. Turkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics;3(1):1-9.

Bölüm 35

COVID-19 KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ TECRÜBESİ

Emine Ünal Evren[1]
Hakan Evren[1]
Kaya Süer[2]

1 Girne Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dr. Suat Günsel Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Girne, KKTC
2 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Lefkoşa, KKTC

Koronavirüsler kedi, köpek, yarasa ve domuz gibi çok çeşitli hayvan türlerini ve insanları enfekte edebilen, başlıca solunum yolu ve gastrointestinal sistem olmak üzere tüm sistemleri tutabilen klinik tablolarla seyreden RNA virüsleridir. Koronavirüslerin insanlarda hastalık yapan alt türlerinin üst solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'undan sorumlu olduğu ve bu enfeksiyonların genellikle kendi kendini sınırladığı bilinmekle beraber 2003 yılından itibaren daha ağır seyirli hastalık tablolarına sebep olan yeni koronavirüs türleri de gösterilmiştir (1-5). Bunlardan ilki Şubat 2003'de Çin'in Guandong bölgesinde ortaya çıkan ve etkeni SARS-CoV olarak isimlendirilen, tüm dünyada 8000 kişiyi etkileyip yaklaşık 800 kişinin ölümüne neden olan ağır akut solunum sendromudur (SARS) (6). İkinci yeni koronavirüs enfeksiyonu, 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olarak adlandırılmıştır. Develerden insana bulaştığı düşünülen etken MERS-CoV 2229 kişiyi etkilemiş ve 791 kişinin ölümüne sebep olmuştur (7).

Son olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'nin 31 Aralık 2019 tarihinde Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni belirlenemeyen alt solunum yolu enfeksiyonu olgularının varlığını bildirmesiyle başlayan incelemeler, 7 Ocak 2020'de etkenin yeni bir koronavirüs olduğunu ortaya koymuştur (8). Yeni koronavirüs SARS- CoV 'a olan benzerliği nedeniyle SARS-CoV2 olarak adlandırılmış, neden olduğu hastalık ise COVID-19 (coronavirus disease 2019) olarak tanımlanmıştır (9). İlk olgular epidemiyolojik olarak Wuhan'da bir canlı hayvan ve deniz ürünleri pazarı ile ilişkili bulunduğundan hastalık başlangıçta zoonotik kabul edilmiş olmakla birlikte insandan insana bulaş çok kısa sürede temel bulaş haline gelmiş ve hastalık başta Çin olmak üzere tüm dünyayı etkilemiştir. DSÖ tarafından11 Mart 2020 tarihinde COVID- 19 küresel salgın ilan edilmiş ve 24 Ağustos 2020 durum raporunda 23 milyondan fazla kişinin tanı aldığı, 800.000 kişinin üzerinde vakanın da bu hastalığa bağlı yaşamını kaybettiği rapor edilmiştir (10).

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde (KKTC) ilk olgu 9 Mart 2020 tarihinde saptanmış ve ardından alınan bir dizi önlemle salgın başarılı bir şekilde kontrol altına alınmıştır. KKTC'de son vaka 17 Nisan 2020 tarihinde saptanmıştır (10,11). Yaklaşık iki buçuk aylık COVID-19'suz bir aradan sonra 22 Haziran 2020'den itibaren özellikle sınır kontrol önlemlerinin ortadan kalkmasıyla, 1 Temmuz 2020' den itibaren seyahat ilişkili vakalar ve bunların temaslılarında tekrar hastalık görülmeye başlanmış ve sonbahar kış aylarının da yaklaşmasıyla alınması gereken yeni önlemleri gündeme getirmiştir.

Bu bölümde COVID- 19, epidemiyolojisi, klinik bulgular, tanı ve tedavi konusundaki güncel bilgiler ve KKTC' deki salgın yönetimi kısaca ele alınmıştır.

Etken Virüs

Koronavirüsler, coronaviridae ailesinin orthocoronavirinae alt ailesinde yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Elektron mikroskobisinde yüzeylerinde görülen çubuk şeklindeki uzantılar nedeniyle Latince'de taç anlamına gelen ''corona'' kelimesinden dolayı 'coronavirüs' olarak adlandırılmıştır. Orthocoronavirinae; alfa, beta, gama ve delta olmak üzere konak dağılımları ve doku tropizmleri farklı dört alt gruba ayrılmaktadır.

Alfa ve beta koronavirüsler genellikle memelileri, delta ve gama koronavirüsler ise kuş ve balıkları; bazen de memelileri enfekte ettiği bildirilmektedir (13). Yapılan analizler SARS CoV-2'nin beta koronavirüsler arasında bulunduğunu ortaya koymuştur (3,4)

Koronavirüslerin S (spike), E (envelope), M(membran) ve N (nükleokapsid) olmak üzere dört yapısal proteini vardır. Virüs yüzeyindeki çıkıntıların oluşumundan ve majör antijenik özellikten sorumlu olan S proteini virüsün konak hücresine tutunmasını ve hücre içine girişini sağlamaktadır. S proteininin insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlere yüksek afinite ile bağlandığı gösterilmiştir. ACE2 enzimi özellikle akciğer dokusunda yüksek oranda, akciğer dışı organlardan ise başlıca kalp, böbrek, vasküler endotel ve bağırsak epitelinde ekprese olduğu bilinmektedir (14,15).

ACE 2 enziminin farklı dokulardaki dağılımının COVID-19 hastalarının bir kısmında gözlenen çoklu organ yetmezliğini açıklayabileceği de düşünülmektedir (16).

Epidemiyoloji

İlk olgular Wuhan'daki bir canlı hayvan ve deniz ürünleri pazarında ortaya çıkmış ve bunun üzerine etkenin yarasalardan insana bulaştığı y ada yarasalar ile insanlar arasında karıncayiyenlerin ara konak olabileceği yönünde görüşler ortaya atılmıştır. (16) Hastalığın zoonotik kaynaklı olduğu kabul görmekle birlikte insandan insana bulaşmalar kısa sürede temel bulaş haline gelmiş ve hastalık küresel yayılım göstermiştir (18,19).

Bazı yayınlarda daha uzun olabileceği bildirilmekle beraber hastalığın kuluçka süresinin 1-14 gün arasında değişmekte olduğu kabul edilmektedir (20). Virüs enfekte kişinin solunum sekresyonlarına direk olarak maruz kalınmasıyla veya kontamine olmuş yüzeylerle temas sonrası duyarlı kişinin etkeni ağız, burun ve göz mukozasına dolaylı olarak taşımasıyla gerçekleşmektedir. (21)

Enfekte kişinin bulaştırıcılık süresine ilişkin bilgiler net olmamakla birlikte bulaştırıcılığı semptomatik dönemden 2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla birlikte sona erdiği düşünülmektedir (22).

Asemptomatik kişilerden ve kuluçka döneminde de bulaş olabildiği bildirilmiş olup, bu durumun hangi sıklıkta ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir (23).

Virüsün varlığı tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde gösterilmiş olup bu durumun bulaştırıcılıktaki rolü henüz netlik kazanmamıştır (24).

Klinik Bulgular

Temastan sonra COVID-19 için kuluçka süresinin 2-14 gün olduğu düşünülmekle birlikte çoğu vakanın yaklaşık 4-5 gün içinde semptomatik olduğu görülmüştür. Semptomatik enfeksiyonda klinik genelde hafif seyirlidir. Çin hastalık kontrol ve önleme merkezinde yapılan ve 44500 kesin olgunun değerlendirildiği bir çalışmada olguların %81'inin hafif, %14'ünün ağır, %5'inin ise kritik hastalık tablosunda seyrettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, genel vaka ölüm oranı %2,3 olarak saptanmış ve hafif seyirli vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir. Asemptomatik olguların kesin sayıları bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda yaygın olduğu gösterilmiştir.

Ağır hastalık tablosu genellikle ileri yaş veya altta yatan komobiditesi olan yetişkinlerde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik kalp ve akciğer hastalığı, kanser, obezite ve kronik böbrek hastalığı şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

COVID-19' u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran spesifik bir klinik özelliği yoktur. Yapılan çalışmalarda hastalığın başlangıcında en yaygın semptomlar arasında ateş, yorgunluk, kuru öksürük, anoreksiya, miyalji ve dispne olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte hastalarda koku ve tat alma bozuklukları (anosmi ve disguzi) da yaygın olarak bildirilmiştir. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, boğaz ağrısı ve rinore yer almaktadır. Solunum semptomlarına ek olarak bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları da rapor edilmiştir (referans vermek gerek).

Başlangıçta hafif semptomları olan bazı hastalarda yaklaşık beş gün sonra dispne geliştiği ve yedi günlük bir süreden sonra hastaneye yatış gerektiği de gözlenmiştir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ağır hastalığı olanlarda önemli bir komplikasyon olup dispne başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir.

Diğer komplikasyonlar arasında, aritmiler, akut kardiyak hasar, kardiyomiyopati, pulmoner emboli ve akut inme bildirilmektedir. Şiddetli hastalığı olanlarda sitokin salınım sendromuna benzer aşırı inflamatuar yanıtın klinik ve laboratuvar kanıtları da mevcut olup mortalite ile ilişkili bulunmuştur. WHO tarafından hafif enfeksiyonlarda iyileşme süresi

yaklaşık 2 hafta, ağır hastalık durumunda 3-6 hafta olarak bildirmektedir (25-27).

Tanı

Genel olarak enfeksiyonların tanısı, hastadan alınan uygun klinik materyalden etkenin mikroskobik olarak gösterilmesi. Üretilmesi, antijenlerin veya nükleik asitlerinin tespitini sağlayan yöntemlerle doğrudan konulabileceği gibi hasta serumunda etkene karşı oluşan spesifik antikorların gösterilmesi ile de dolaylı olarak da tanı konulabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda rutin mikrobiyolojik tanıda altın standart uygun klinik örneklerde viral RNA varlığını gerçek zamanlı (RT-PCR) ile gösterilmesidir. Örnekler en az düzey II biyogüvenlik şartlarına sahip laboratuvarlarda çalışılmalıdır. Enfeksiyonun süresine göre virüsün vücuttan atılma yolları ve farklı vücut bölgelerindeki viral yük miktarı net olarak ortaya konmamış olsa da özellikle hastalığın başlangıç ve progresyon evrelerinde virüs solunum yollarında tespit edilmektedir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük üst solunum yollarına göre daha yüksek olup özellikle bronkoalveolar lavaj sıvısı ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (%93 ve %69, sırasıyla) tespit edilmektedir. Üst solunum yolu örneklerinde vakaların yaklaşık üçte ikisinde burun alınan sürüntülerde pozitiflik saptanırken, faringeal sürüntülerde ise bu oran üçte birdir.

Virüsün gastrointestinal sistemde aktif olarak replike olduğu ve dışkı ile canlı virüs atıldığı gösterilmişse de fekal oral yolla bulaşın olabileceğine dair kanıt yoktur.

Hastalarda IgM ve veya IgG tipi özgül antikorların araştırılması seçilmiş gruplarda ve epidemiyolojik araştırmalarda yarar sağlamaktadır. Klinik örneklerde antijen varlığını araştıran hızlı serolojik testler de bulunmakla birlikte bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğundan tanıda kullanılması önerilmemektedir. (28,29)

COVID-19 hastalarında tam kan sayımı bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Olguların çoğunda lenfopeni saptanırken lökopeni veya lökositoz da görülebilmektedir. Biyokimyasal incelemelerde laktat dehidrogenaz ve ferritin düzeyleri genellikle artmış olduğu belirlenmiştir. Bulgulara aminotransferaz yüksekliği de eşlik edebilir. Prokalsitonin düzeyleri genellikle normaldir. Yüksek dimer ve CRP düzeyleri derin lenfopeni varlığıyla birlikte artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Kritik COVID-19 hastalarında saptanan yüksek sitokin düzeylerinin (IL-2, IL- 6, IL-10, ve interferon) inflamatuar fırtınanın patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar laboratuvar testlerinin hastalığın şiddeti ve tedavinin takibi açısından çok önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Hipoalbuminemi, trombositopeni, aminotransferazlar, kardiyak troponin-

ler, kreatinin ve protrombin zamanı da prognoz açısından takip edilmesi gereken belirteçler olarak göze çarpmaktadır.

Akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer grafisinde genellikle bilateral yama tarzı infiltrasyonların görüldüğü, tomografi ile yapılan değerlendirmelerde ise viral pnömoni ile uyumlu buzlu cam dansitesinde opasitelerin ön planda olduğu belirtilmektedir. Tomografi bulgularının çoğunlukla bilateral olduğu, periferik yayılım gösterdiği ve tutulumun özellikle alt loblarda başladığı bildirilmektedir. Plevral effüzyon lenfadenopati ve plevral kalınlaşma ise nadiren görülmektedir (21).

Covid-19 Salgınının KKTC'deki Seyri

8 Mart 2020'de ülkeye giriş yapan bir Alman turistin ateş yüksekliği nedeniyle gittiği hastanede 10 Mart tarihinde yapılan COVID-19 testinin pozitif olarak saptanmıştır. Bu vaka ile yolculuk yapmış veya yakın temasta bulunmuş herkes 3 farklı otelde karantinaya alındı (30,31). 12 Mart 2020 itibariyle Alman turistin eşinde de COVID-19 testi pozitif saptandı. Takip eden günlerde saptanan vakaların sayısı giderek artmaya başladı. Vaka sayısındaki artışı kontrol altına almak amacıyla, Bakanlar Kurulu bir dizi önlemi hayata geçirdi. Bu önlemlerin etkinliği ve içeriği ile ilgili olarak ivedilikle kurulan bilim kurullarından görüş alındı (Şekil 1).

Sosyal Hayatta ve Kamuda Yapılan Kısıtlamalar

11 Mart 2020 tarihinde tüm okullar kapatıldı. KKTC' de 20'den fazla yükseköğrenim kurumu olduğu ve yabancı öğrenci sayısının 100.000'in üzerindedir. Kapatma kararının ardından tüm eğitim kurumları dijital teknolojilerden faydalanarak uzaktan eğitim sistemine geçti.

Bilim kurulunun tavsiyesi ile hükümet, polis, itfaiye, banka memurları ve sağlık çalışanları hariç bütün kamu çalışanlarını idari izinli sayarak çalışmalarına ara verdi. Özel sektörde ise benzin istasyonları, eczane, fırın, market gibi kritik öneme sahip yerler haricinde kalan kumarhane, gece kulüpleri, bahis ofisleri, bar ve restoranlar dahil tüm sektörler kapatıldı. Tüm dernek, lokal ve sivil toplum örgütü çalışmaları, ibadethanelerin kullanımı ve kişilerin kalabalıklar oluşturacağı tüm etkinlikler yasaklandı. 17 Mart 'ta Cumhurbaşkanlığı seçimleri 6 ay süreyle ertelendi. Sosyal medya toplumu bilinçlendirmek amacıyla etkin bir şekilde kullanıldı. Maske kullanımı, sosyal mesafe ve el yıkama konularında eğitimler, videolar, televizyon programları düzenlendi. Bilgi kirliliğini engellemek amacıyla salgın sürecindeki tüm istatistikler Sağlık Bakanlığı tarafından günlük olarak güncellendi. Karpaz' da saptanan vakalardaki artışlardan sonra 15 köyün giriş çıkışı tamamen kapatıldı. Ayrıca bir ilçeden diğer ilçeye seyahat etmek özel durumlar haricinde kontrollü bir şekilde kısıtlandı. 28 Mart'ta COVID-19 nedenli ilk ölüm gerçekleşti.10 Nisan'da

Bakanlar Kurulu açıklama yaparak, 21:00-06:00 saatleri arasında sokağa çıkma yasağı ilan etti. 17 Nisan tarihinde saptanan 3 pozitif vakadan sonra 72 gün boyunca yeni vaka görülmedi. Bakanlar Kurulu kararıyla 24 Nisan 2020'de tüm kamu alanlarında maske takma zorunluluğu getirildi. 14 Mayıs'tan itibaren sokağa çıkma yasakları kademeli olarak gevşetildi.15 Mayıs'tan itibaren kamu çalışanları normal çalışma düzenine geri döndü. 20 Mayıs tarihinde berber, kuaför ve güzellik salonları da hizmete açıldı. Bu süreçte, restoran ve kafelerin hizmete açılması için gerekli çalışmalar başlatıldı. Belli prosedürler sonunda çalışanlara yapılan PCR taramaları neticesinde tüm sektörler hizmet vermeye başladı.

Sınır Kapılarında Alınan Önlemler

Şubat ayının ortalarından itibaren KKTC hükümeti yaptığı açıklama ile Çin, İtalya, Güney Kore ve İran gibi vakaların çok görüldüğü ülkelere seyahat konusunda vatandaşlarını uyardı. Mart ayının başlarında görülen pozitif vakalar sonrasında hükümetin aldığı önlemler dahilinde KKTC vatandaşları ve yasal oturum iznine sahip kişiler haricindeki herkese hava, deniz ve kara kapılarında ülkeye giriş yasağı getirildi. Özellikle, günlük vaka sayısının göreceli olarak daha fazla olduğu Güney Kıbrıs Rum kesimi sınırında bulunan tüm giriş kapılarında sıkı önlemler alındı. Hangi ülkeden geldiğine bakılmaksızın ülkeye giriş yapan herkese takip yapılarak 14 gün karantina uygulandı. Bu kurallara uymayanlar hakkında bulaşıcı hastalıklar yasası 45/2018 numaralı madde kapsamında yaptırım uygulanacağı açıklandı. 24 Mart tarihinde 14 günlük karantina sürelerini tamamlayan 840 Alman turist Almanya'ya gönderildi. KKTC vatandaşı olup yurt dışında eğitim gören öğrenciler charter uçuşlar ile ülkeye getirilerek karantina amaçlı kullanılan otellere yerleştirildi. 14 günlük karantinanın sonunda tüm bireyler hızlı antikor testi ile tarandı. Testi negatif çıkanlar evlerinde 7 gün daha izole oldular. Testleri pozitif çıkanlara ise PCR testi ile doğrulama yapıldı. Eğer sonucu negatif ise evlerinde 7 gün daha izole oldular. Pozitif sonucu olan kişiler ise tedavi ve takibe alındı.

Sağlık Hizmetinde Yapılan Düzenlemeler

Mart ayında vaka sayılarındaki artış sebebiyle Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Onkoloji ve Diyaliz bölümü dışında pandemi hastanesine dönüştürüldü. Burada çalışan sağlık personelinin ailelerini koruma amaçlı otel ve lojman tahsis edildi. Hastane içinde enfeksiyon kontrol önlemlerine olan uyum maksimum seviyelere çıkarıldı. Ayrıca, Dr. Burhan Nalbatoğlu Devlet Hastanesi bünyesinde ateş polikliniği de hizmete girdi. Bu polikliniğin amacı diğer sağlık kuruluşlarında saptanan şüpheli hastaların tek bir merkezde toplanmasıydı. 24 saat boyunca 1102 numaralı çağrı merkezinden gerek Türkçe gerek İngilizce olarak hizmet verildi. Gerekli durumlarda ise kişiler hastaneye çağrılarak değerlendirildi, tetkik

edildi ve duruma göre takip ve tedavileri için pandemi hastanesine yatışları sağlandı (31,32). Sağlık Bakanlığı'nın kurmuş olduğu filiasyon ekibi de salgının ilk günlerinden itibaren temaslı takibini titizlikle yönetti. İş adamlarının büyük desteği ile tedavide kullanılan kritik ilaçlar, malzemeler ve bazı kritik öneme sahip cihazlar yurt dışından temin edildi. Zamanında uygulanan tanı ve tedavi uygulamaları sayesinde hastalar büyük oranda tam olarak iyileşti. 11 Mayıs'ta son COVID-19 hastası taburcu oldu. Bu zamana kadar 108 hastaya COVID-19 teşhisi konurken ikisi Türk ikisi de Alman olmak üzere toplam dört kişi hayatını kaybetti. KKTC hükümeti 18 Nisan'dan beri aktif Covid hastasının olmadığını açıklayarak bu durumu sağlayabilen dünya çapında ilk ülke oldu. Covid'siz dönemin ilk günlerinde de yapılan test sayısında azalma olmadı. Bazı sektör çalışanları ve kamu görevlileri tarama kapsamına alındı.

COVID-19'lu Yeni Dönem

20 Haziran tarihinde Güney Kıbrıs'ta çalışan KKTC vatandaşlarına PCR testi kontrolü şartıyla sınır kapılarından geçişlerine izin verildi. Alınan bakanlar kurulu kararıyla 29 Haziran'dan itibaren deniz ve hava yollarından ülkeye girişler tekrar başladı. Ancak ülkeler A; B ve C kategorilerine ayrıldı. A kategorisinden gelen ülke yolcuları son 72 saatte yaptırmış olduğu PCR test sonucu ile ülkeye girişleri kabul edildi. B kategorisinde olanlara ek olarak KKTC giriş kapılarında da PCR testi uygulandı. C kategorisinden gelen yolculara ise 14 günlük karantina uygulaması getirildi.

COVID-19 'suz geçen 73 günden sonra 1 Temmuz tarihinde gemi ile ülkeye giriş yapan T.C. vatandaşı bir yolcuda COVID-19 PCR testi pozitif saptandı. KKTC Sağlık Bakanlığı 2.07.2020 tarihinde yaptığı açıklamada Güney Kıbrıs' tan havayolu üzerinden gelenler dâhil olmak üzere, deniz yolu ve havayolu ile gelen tüm yolcuların PCR testlerinin yapılmasının ardından test sonuçları çıkıncaya kadar karantina otellerinde gözetim altında tutulacaklarını açıkladı. Günlük vaka sayılarında görülen artış neticesinde Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi tekrar pandemi hastanesi görevini üstlendi. Çalışma düzeninde yeniden düzenlemeler yapıldı. PCR testi kapasitesinde belirgin artış sağlandı. Kamu ve özel kuruluşlardan da bu konuda yardım alındı. 22 Ağustos tarihli Bakanlar Kurulunun aldığı yeni kararlar doğrultusunda eğlence mekanlarında, restoranlarda, açık veya kapalı tüm sosyal alanlar için bulunabilecek kişi sayısına kısıtlama getirildi. Ayrıca Türkiye'den gelecek uçaklarda sefer sayısı 6 olarak sınırlandırıldı. Mevcut durumda 30/08/2020 tarihi itibariyle toplam vaka sayısı 322 olurken tedavisi devam eden hasta sayısı 93 olarak bildirildi. Özet olarak, ekonomik kaygılar nedeniyle önlemlerin gevşetilmesi sonucu dünyada sayılı başarı gösteren Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde olgular tekrar görülmeye başlamıştır (Tablo 1).

Tedavi

Destekleyici Tedavi ve Solunum Desteği

COVID-19 tedavisinde akut hipoksik solunum yetmezliği ve akut respiratuar disstres sendromu (ARDS)'nin geliştiği olgularda destekleyici hasta yönetimi uygulamaları sürdürülmelidir (33). Pek çok ülkede ve profesyonel topluluklar tarafından tedavi rehberleri yayınlanmaktadır ve düzenli olarak revize edilmektedir (34,35). COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %75'inden fazlası ek oksijen tedavisi gerektirir. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalar için, düşük tidal hacimli (4-8 mL / kg) akciğer koruyucu ventilasyon ve 30 mg Hg'den az plato basıncı ile önerilir. Ek olarak, yüzüstü pozisyonda takip ile oksijenlenmede artış sağlanabilir. Kısa süreli nöromuskuler blokajlar uygulanarak oksijenizasyon kolaylaştırabilir (34,36). COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliğinde entübasyon eşiği tartışmalıdır (37). Solunum sıkıntısı yokluğunda hipoksemi iyi tolere edilir ve hastalar mekanik ventilasyon olmaksızın iyi durumda olabilir. Daha erken entübasyon eşikleri, bazı hastaların gereksiz yere mekanik ventilasyonla tedavi edilmesine ve ek komplikasyonlara maruz kalmasına neden olabilir. Gözlemsel çalışmalarda, COVID-19'lu hastanede yatan hastaların yaklaşık %8'i bir bakteriyel veya fungal ko-enfeksiyon geçirir, ancak %72'ye kadarı geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilir (38). Bu konuda yeterli bilgi birikimi oluncaya kadar antibakteriyel ilaçları kullanmaktan uzak tutmak akıllıca olabilir. Antibiyoterapik ajanları COVID-19 hastaları için koenfeksiyonla uyumlu radyolojik bulgular, inflamatuar belirteçler ile başvuranlar veya bağışıklığı baskılanmış kritik hastalar için ayırmak daha uygundur (34).

Virüs ve Konak Yanıt Hedefleri

COVID-19'un yönetimi için aşağıdaki ilaç sınıfları değerlendirilmekte veya geliştirilmektedir: antiviraller (remdesivir, favipiravir), antikorlar (konvelasan plazma, hiperimmün immünoglobulinler), antiinflamatuar ajanlar (deksametazon, statinler), hedeflenen immünomodülatör tedaviler (tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib), antikoagülanlar (heparin) ve antifibrotikler (tirozin kinaz inhibitörleri). Muhtemelen farklı tedavi modaliteleri, hastalığın değişik evrelerinde farklı etkilere sahip olabilir. Viral inhibisyonun enfeksiyonun erken döneminde en etkili olması beklenirken, hastanede yatması gereken hastalarda immünomodülatör ajanlar hastalığın ilerlemesini önlemek için faydalı olabilir, antikoagülanlar tromboembolik komplikasyonları önlemek için faydalı olabilir.

In vitro olarak SARS-CoV-2'nin viral girişini ve endositozunu inhibe eden ve in vivo olarak immünomodülatör etkilere sahip olabilen bileşikler olan klorokin / hidroksiklorokin kullanımı ile ilgili 200'den fazla araştırma başlatılmıştır, ancak hastanede takip edilen covid-19 vakalarında net

bir fayda gösterdiğini belirten bir açıklama yoktur (41-43). Retrospektif olarak yapılan iki çalışmada, hidroksiklorokin'in COVID-19. nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda entübasyon veya ölüm riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ifade etmektedir (44,45). Bu retrospektif çok merkezli kohort çalışmalardan birinde, hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu alan 735 hasta, sadece hidroksiklorokin alan 271 hasta, tek başına azitromisin alan 211 hasta ve hiçbir ilaç almayan 221 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi alan almayan gruplar arasında mortalite açısından fark bildirilmemiştir (44).

Olumsuz etkiler yaygındır, en önemlisi QT uzaması ve halihazırda savunmasız bir popülasyonda artmış kardiyak komplikasyon riskidir (42,44). Bu bulgular hidroksiklorokin, azitromisinin birlikte uygulanmasıyla birlikte veya uygulanmadan etiket dışı kullanımını desteklemez. Randomize klinik araştırmalar devam etmektedir ve daha fazla rehberlik sağlamalıdır. Hidroksiklorokin ve azitromisin'in birlikte kullanımı ile beraber QT uzaması nedeni ile ani ölümler bildirilmiştir. Yeni yayınlanan rehberlerde bu kombinasyonun uygulanması artık önerilmemektedir (42,44).

COVID-19 hastalarında klinik teste tabi tutulan antiviral ilaçların çoğu, orijinal olarak influenza, HIV, Ebola, SARS, MERS'e karşı geliştirilen yeniden tasarlanmış antiviral ajanlardır (39,46).

In vitro viral replikasyonu bozan proteaz inhibitörü lopinavir-ritonavirin kullanımı ağır COVID-19 tanısı alan 199 hastanede yatan yetişkin hastanın tedavisinde kullanılmıştır, standart bakım alan diğer hasta grubu ile karşılaştırıldığında farklılık olamadığı gösterilmiştir (47). Ribavirin, favipiravir ve remdesivir dahil olmak üzere SARS-CoV-2 replikasyonunu durduran RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar da remdesivir'in FDA onayı olmasına rağmen favipiravir'in etkinliği daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Son yayınlanan kılavuzlar da favipiravir antiviral ajan olarak tercih edilmektidir(39,48).

COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1063 yetişkinin çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasının ilk sonuçlarında intravenöz remdesivir ve plasebo uygulanan alt solunum yolu tutulumu olan hastalarda tedavinin 10 ile 15 günleri arasında remdesivir kullanan hastalarda iyileşme oranı randomize örnekler alarak yapılan değerlendirmede plasebo kullananlara göre daha kısa sürede iyileşme olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyon gerektirmeyen 397 hastanede yatan COVID-19 hastası arasında yapılan ayrı bir randomize açık etiketli çalışma, remdesivir ile 5 günlük tedavinin 14. günde klinik durum açısından 10. günden farklı olmadığını bildirmiştir (48). Remdesivir'in sağkalım üzerindeki etkisi halen bilinmemektedir.

Viral enfeksiyon geçirip iyileşen hastalardan elde edilen konvelasan plazma tedavisi ilk olarak 1918 İspanyol grip salgını sırasında bildirildi. Nötralize edici antikor içeren konvelasan plazma ile tedavi edilen COVID-19'lu kritik hastalığı olan 5 hastanın ilk değerlendirilmesinde, vücut ısısındaki değişiklikler, SOFA skoru puanı (Sequential Organ Failure Assessment , oksijen fraksiyonu, viral yük, serum antikor titresi, rutin biyokimya testlerinde tüm katılımcılar arasında klinik durumda konvelasan plazma kullanımı öncesinde ve sonrasında düzelme olduğunu göstermiştir(50).

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2019 COVID-19 olan kişiler için iyileşme gösteren plazma tedavisine izin verdi. Covid-19 tanısı almış hastalarda tedaviye yönelik uygulamalarda hastanın klinik durumu ön planda tutularak tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. Günümüzde covid-19 tedavisin de kullanılan ilaçlardan sadece remdesivir ve konvelasan plazma tedavisi gıda ve ilaç birliği (FDA) tarafından acil durumlarda kullanılmak üzere yetki almıştır (51).

Alternatif terapötik stratejiler, COVID-19 hastalarında enflamatuar yanıtı modüle etmekten oluşur. İnterferon gama, interlökin 1, interlökin 6 ve kompleman faktör 5a gibi temel inflamatuar aracılara karşı yönlendirilen monoklonal antikorların tümü, organ hasarını önlemek amacını hedefler (39,46,52). Bunlardan interlökin 6 inhibitörleri tocilizumab ve sarilumab, devam eden bir düzineden fazla randomize klinik çalışma ile en fazla çalışılmış olanıdır. İmatinib gibi Tirozin kinaz inhibitörü, COVID-19'lu bireylerde pulmoner vasküler sızıntıyı önleme potansiyelleri açısından incelenmiştir (52).

Viral pnömoni ve akut respiratuar disstres sendromu (ARDS) için kortikosteroid çalışmaları farklı sonuçlar vermiştir (34,35). Bununla birlikte, COVID-19'u olan 2104 hastaya günde 6 mg deksametazon alacak şekilde randomize eden COVID-19 tedavisinde kontrol grubuna genel bakım tedavisi uygulanmıştır, deksametazon alan grupta tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (53).

Çin'de doğrulanmış COVID-19 pnömonisi ve ARDS'li 201 hastanın retrospektif bir kohort çalışması, metilprednizolon ile tedavinin azalmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (54). COVID-19 ile hastanede yatan tüm hastalar için subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tromboembolik profilaksi önerilmektedir (55-59). Yüksek D-dimeri değerine sahip olan hastalarda terapötik antikoagülasyondan fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: https://www.who.int/emergencies/ diseases/novel-coronavirus-2019

2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses

3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19

4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Viro.l 2020; 92:418-23.

5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;102433.

6. Sampathkumar P, Temesgen Z, Smith, TF, Thompson RL. SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. Mayo Clin Proc. 2003; 78:882-90.

7. Choudhry H, Bakhrebah M, Abdulaal WH, et.al. Middle East respiratory syndrome: pathogenesis and therapeutic developments. Future Virol. 2019; 14:237-46. doi: 10.2217/fvl2018-0201.

8. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. J Med Virol. 2020; 92:401-2.

9. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: https://talk. ictvonline.org/

10. Sultanoglu N, Baddal B, Suer K, Sanlidag T. Current situation of COVID-19 in northern Cyprus. EMHJ. 2020; 26:6

11. Tamer Sanlidag, Nazife Sultanoglu, Bilgen Kaymakamzade, Evren Hincal, Murat Sayan, Kaya Suer, Buket Baddal. Mathematical Model. Research-Suqare. May 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28704/v1

12.World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19): durum raporu, 190. In *Coronavirus disease (COVID-19): situation report, 190*.

13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015; 1282:1- 23.

13. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020; 46:586-90.

14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203:631-7.

15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506.

16. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic. JAMA 2020; Feb 28.

17. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201:P7-P8.

18. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Euro Surveill 2020; 25(3).

19. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020; Feb 21.

20. UpToDate. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention

21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 25 Mart 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/resource-estimation-contact-tracing-quarantine-and-monitoring-activities-covid-19

22. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020; Mar 4.

23. Kurtulus B, Ozlu T (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. Mucosa, 3(1) ;1-4. doi: https://doi.org/ 10.33204/mucosa.706906

24. Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

25. Onder G, Rezza G, Brusaferro S (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA, Mar 23.doi: 10.1001/jama.2020.4683.

26. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID19 in Washington State. JAMA, Mar 19; e204326. doi: 10.1001/jama.2020.4326.

27. Hong, K. H., Lee, S. W., Kim, T. S., et al (2020). Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. Ann Lab Med. Retrieved from; https://www. researchgate.net/publication/340414078_Guidelines_for_Laboratory_ Diagnosis_of_Coronavirus_Disease_2019_COVID-19_in_Korea

28. Jin, Y., Wang, M., Zuo, Z., et al (2020). Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis, doi: 10.1016/j.ijid.2020. 03.065

29. Turkish Republic of Northern Cyprus Ministry of Health. "The general health of the German patient is good, her treatment continues and is under follow-up." Nicosia: Ministry of Health; 2020. (https://saglik.gov.ct.tr/Haberler/DUYURULAR/Art-MID/32470/ArticleID/123702/"Alman-hastanın-genel-sağlık-durumu-iyi-olup-tedavisi-devam-etmektedir-ve-takip-altındadır,", erişim tarihi: 4 April 2020).

30. Turkish Republic of Northern Cyprus Ministry of Health. Important explanation of the Ministry of Health. Nicosia: Ministry of Health; 2020. (https://saglik.gov.ct.tr/Haberler/DUYURULAR/ArtMID/32470/ArticleID/123979/SAĞLIK-BAKANLIĞI-214NEM-LI-A199IKLAMA, erişim tarihi: 4 April 2020).

31. Turkish Republic of Northern Cyprus Ministry of Health. "Pilli: 'Nalbantoglu turns into Pandemi Hospital.'" Nicosia: Ministry of Health; 2020 (https://saglik.gov.ct.tr/Haberler/DUYURULAR/ArtMID/32470/ArticleID/125541/Pilli-"Nalbantoğlu-Pandemi160Has-tanesi'ne-d246n252ş-252yor, erişim tarihi 4 April 2020).

32. Turkish Republic of Northern Cyprus Ministry of Health. Call Center Numbered 1102 Commissioned. Nicosia: Ministry of Health; 2020. (https://saglik.gov.ct.tr/Haberler/DUYURULAR/ArtMID/32470/ArticleID/124147/1102-Numaralı-199ağrı-Merke-zi-Devreye-Girdi, erişim tarihi 4 April 2020)

33. W. Joost Wiersinga[1,2]; Andrew Rhodes[3]; Allen C. Cheng[4,5]; et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)A Review. JAMA. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839

34. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020;46(5):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5 35. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. International Task Force on COVID-19. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. American Thoracic Society; 2020. Accessed July 7, 2020. https://www.thoracic.org/covid/covid-19-guidance.pdf

36. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health website. Updated June 25, 2020. Accessed July 1, 2020. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

37. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1319-1320. doi:10.1164/rccm.202004-1076ED

38. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. Published online May 2, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa530

39. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019

40. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0

41. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *MedRxiv*. Preprint posted June 5, 2020. doi:10.1016/j.medj.2020.06.001

42. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. doi:10.1136/bmj.m1844

43. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849

44. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630

45. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. doi:10.1056/NEJMoa2012410

46. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol*. Published online April 24, 2020. doi:10.1111/bph.15072

47. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282

48. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. Published online May 22, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764

49. Goldman JD, L DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. Published online May 27, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015301

50. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783

51. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of COVID-19 convelescent plasma for treatment of COVID-19 in hospitalized patients. https://www.fda.gov/media/141478/download)

52. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin *Virol*. 2020;127:104380. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380

53. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. Published online June 22, 2020. doi:10.1101/2020.06.22.20137273 :24

54. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

55. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810

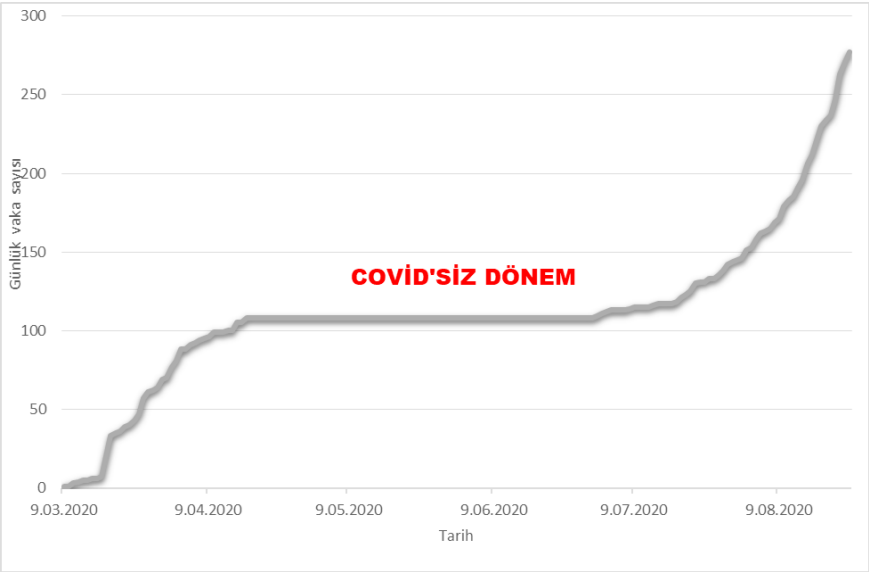
56. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013

57. Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(17). doi:10.2807/1560-7917. ES.2020.25.17.2000257

58. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6

59. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

Tablo 1: *KKTC' de 24/08/2020 tarihinde mevcut COVID-19 verileri*

Toplamda yapılan test sayısı	110.114
Toplam pozitif vaka sayısı	277
Tedavi altındaki vaka sayısı	87
Yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı	0
İyileşme sonrası taburcu olan hasta sayısı	109
Toplam kaybedilen vaka sayısı	4

Şekil 1: *Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasında günlük vaka sayıları*